

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas. Para saber como notificar reações adversas, ver secção 4.8.

1. NOME DO MEDICAMENTO

ADCETRIS 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão.

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de brentuximab vedotina.

Após a reconstituição (ver secção 6.6), cada ml contém 5 mg de brentuximab vedotina.

ADCETRIS é um conjugado anticorpo-fármaco constituído por um anticorpo monoclonal direcionado para a proteína CD30 (imunoglobulina quimérica recombinante G1 [IgG1], produzida por tecnologia ADN recombinante em células de ovário de hamster chinês) que está ligada de forma covalente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE).

Excipientes com efeito conhecido

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 13,2 mg de sódio.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão.

Massa ou pó branco a esbranquiçado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

ADCETRIS é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivante ou refratário:

1. no seguimento de transplante autólogo de células estaminais (TACE) ou
2. no seguimento de pelo menos duas terapêuticas anteriores quando o TACE ou a quimioterapia combinada não constituem uma opção de tratamento.

ADCETRIS é indicado para o tratamento de doentes adultos com LH CD30+ com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACE (ver secção 5.1).

ADCETRIS é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGCs) recidivante ou refratário.

4.2 Posologia e modo de administração

Brentuximab vedotina deve ser administrado sob supervisão de um médico experiente na utilização de medicamentos anticancerígenos.

Posologia

A dose recomendada é de 1,8 mg/kg administrada como uma perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas.

A dose inicial recomendada para o retratamento dos doentes com LH ou LAGCs recidivante ou refratário, que tenham previamente respondido ao tratamento com ADCETRIS, é de 1,8 mg/kg administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas. Em alternativa, o tratamento pode ser iniciado com uma dose semelhante à última dose tolerada (ver secção 5.1).

Compromisso renal

A dose inicial recomendada em doentes com compromisso renal grave é de 1,2 mg/kg administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Doentes com compromisso renal devem ser cuidadosamente monitorizados para reações adversas (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

A dose inicial recomendada em doentes com compromisso hepático é de 1,2 mg/kg administrada por perfusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Doentes com compromisso hepático devem ser cuidadosamente monitorizados para reações adversas (ver secção 5.2).

Se o peso do doente for superior a 100 kg, o cálculo da dose deve utilizar 100 kg (ver secção 6.6).

Devem ser realizados hemogramas completos antes da administração de cada dose deste tratamento (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser monitorizados durante e após a perfusão (ver secção 4.4).

O tratamento deve ser continuado até à progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável (ver secção 4.4).

Os doentes com LH ou LAGCs recidivante ou refratário, cuja doença estabilize ou que apresentem melhorias, devem receber um mínimo de 8 ciclos e até um máximo de 16 ciclos (aproximadamente 1 ano) (ver secção 5.1).

Para os doentes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACE, o tratamento com ADCETRIS deverá começar após a recuperação do TACE, com base no parecer clínico. Estes doentes devem receber até 16 ciclos (ver secção 5.1).

Ajustes da dose

Neutropenia

Se o doente desenvolver neutropenia durante o tratamento, esta deve ser controlada através de adiamentos na administração das doses. Ver a Tabela 1 a seguir para recomendações de dosagem adequadas (ver também a secção 4.4).

Tabela 1: Recomendações de dosagem em caso de neutropenia

Grau de gravidade da neutropenia (sinais e sintomas [descrição abreviada de CTCAE^a])	Modificação da posologia
Grau 1 (< LIN - 1500/mm ³ < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /l) ou Grau 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Continuar com a mesma dose e regime posológico
Grau 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) ou Grau 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Suspender a dose até apresentar valores de toxicidade ≤ Grau 2 ou valores basais, em seguida retomar o tratamento com a mesma dose e regime posológico ^b . Considerar o apoio do fator de crescimento (G-CSF ou GM-CSF) em ciclos subsequentes para doentes que desenvolvam neutropenia de Grau 3 ou Grau 4.

^a. Classificação com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCEA) do *National Cancer Institute* (NCI) (Instituto Nacional do Cancro) v3.0; ver Neutrófilos/granulócitos; LIN= limite inferior do normal

^b. Doentes que desenvolvem linfopenia de Grau 3 ou Grau 4 podem continuar o tratamento sem interrupção.

Neuropatia periférica

Se ocorrer neuropatia motora ou sensorial periférica ou o seu agravamento durante o tratamento, consulte as recomendações de dosagem adequadas (ver secção 4.4) na Tabela 2 abaixo.

Tabela 2: Recomendações de dosagem em caso de ocorrência ou agravamento da neuropatia motora ou sensorial periférica

Gravidade da neuropatia motora ou sensorial periférica (sinais e sintomas [descrição abreviada de CTCAE^a])	Modificação da posologia
Grau 1 (parestesia e/ou perda de reflexos, sem perda de função)	Continuar com a mesma dose e regime posológico
Grau 2 (interferência na função mas não com as atividades da vida diária) ou Grau 3 (interferência com as atividades da vida diária)	Suspender a dose até apresentar valores de toxicidade ≤ Grau 1 ou valores basais, em seguida reiniciar o tratamento com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg a cada 3 semanas
Grau 4 (neuropatia sensorial que é incapacitante ou neuropatia motora que coloca a vida em risco ou leva a paralisia)	Descontinuar o tratamento

^a. Classificação com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCEA) do *National Cancer Institute* (NCI) (Instituto Nacional do Cancro) v3.0; ver neuropatia: motora; neuropatia: sensorial; e dor neuropática.

Idosos

A segurança e a eficácia em doentes com idade igual ou superior a 65 anos não foram estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

População pediátrica

A segurança e a eficácia em crianças com idade inferior a 18 anos não foram ainda estabelecidas. Não existem dados disponíveis.

Em estudos não clínicos, observou-se depleção do timo (ver secção 5.3).

Modo de administração

A dose recomendada de ADCETRIS é administrada por perfusão ao longo de 30 minutos.

Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

O brentuximab vedotina não deve ser administrado por via intravenosa sob a forma de injeção direta ou bólus. O brentuximab vedotina deve ser administrado através de uma linha intravenosa exclusiva e não deve ser misturado com outros medicamentos (ver secção 6.2).

4.3 Contraindicações

Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.

O uso combinado de bleomicina e brentuximab vedotina causa toxicidade pulmonar.

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

A reativação do vírus de John Cunningham (JCV) resultando em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e morte pode ocorrer em doentes tratados com brentuximab vedotina. A LMP foi relatada em doentes que receberam este tratamento após receberem vários regimes quimioterapêuticos anteriores. A LMP é uma doença desmielinizante rara do sistema nervoso central, que resulta da reativação do JCV latente e é frequentemente fatal.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência de novos sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais ou ao seu agravamento, o que pode sugerir LMP. A dosagem de brentuximab vedotina deve ser suspensa caso se suspeite de LMP. A avaliação sugerida da LMP inclui consulta de neurologia, ressonância magnética cerebral otimizada com gadolínio e análise do líquido cefalorraquidiano para deteção do ADN do JCV por reação em cadeia da polimerase (PCR), ou uma biópsia cerebral com evidência do JCV. Uma PCR do JCV negativa não exclui LMP. Pode ser necessário seguimento e avaliação adicionais se não for possível estabelecer um diagnóstico alternativo. A administração de brentuximab vedotina deve ser permanentemente descontinuada se for confirmado um diagnóstico de LMP.

O médico deve estar particularmente atento a sintomas sugestivos de LMP que o doente possa não reparar (p. ex., sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos).

Pancreatite

Foi observada pancreatite aguda em doentes tratados com brentuximab vedotina. Foram relatados casos fatais.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a dores abdominais novas ou que se agravem, as quais podem ser sugestivas de pancreatite aguda. A avaliação do doente pode incluir exame físico, avaliação laboratorial relativamente à amilase e lipase sérica, e imagiologia abdominal, tal como ultrassom e outras medidas de diagnóstico apropriadas. O tratamento com brentuximab vedotina deve ser suspenso em qualquer caso de suspeita de pancreatite aguda. O tratamento com brentuximab vedotina deve ser descontinuado se for confirmado um diagnóstico de pancreatite aguda.

Toxicidade pulmonar

Foram notificados casos de toxicidade pulmonar, incluindo pneumonite, doença pulmonar intersticial e síndrome do sofrimento respiratório agudo (SDRA), alguns com desfechos fatais, em doentes

tratados com brentuximab vedotina. Apesar de não ter sido estabelecida uma associação causal com o brentuximab vedotina, o risco de toxicidade pulmonar não pode ser excluído. No caso de novos sintomas pulmonares ou agravamento de sintomas existentes (por exemplo, tosse, dispneia), deve ser realizada uma avaliação rápida de diagnóstico e os doentes devem ser tratados de forma apropriada. Deve ser ponderada a suspensão da administração de brentuximab vedotina durante a avaliação e até à melhoria sintomática.

Infeções graves e infeções oportunistas

Infeções graves tais como pneumonia, bacteriemia estafilocócica, sépsis/choque séptico (incluindo desfecho fatal) e herpes zoster, citomegalovírus (CMV) (reativação) e infeções oportunistas tais como pneumonia por *Pneumocystis jirovecii* e candidíase oral foram relatadas em doentes tratados com brentuximab vedotina. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento relativamente à ocorrência de infeções oportunistas e potencialmente graves.

Reações relacionadas com a perfusão

Foram relatadas reações relacionadas com a perfusão (RRP) imediatas e tardias, bem como reações anafiláticas.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante e após a perfusão. Se ocorrer uma reação anafilática, a administração de brentuximab vedotina deve ser descontinuada imediata e permanentemente, devendo ser administrada terapêutica médica apropriada.

Se ocorrer uma RRP, esta deve ser interrompida e deve ser instituído tratamento médico apropriado. A perfusão pode ser reiniciada a um débito mais lento após a resolução dos sintomas. Os doentes que sofreram uma RRP anterior devem ser medicados antes das perfusões seguintes. A pré-medicação pode incluir paracetamol, um anti-histamínico e um corticosteroide.

As RRP são mais frequentes e mais graves em doentes com anticorpos contra brentuximab vedotina (ver secção 4.8).

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) foi relatada com brentuximab vedotina. Os doentes com tumores de proliferação rápida e uma elevada carga tumoral estão em risco de síndrome de lise tumoral. Estes doentes devem ser cuidadosamente monitorizados e tratados de acordo com as melhores práticas clínicas. O tratamento da SLT pode incluir hidratação intensa, monitorização da função renal, correção de desequilíbrios eletrolíticos, terapêutica anti-hiperuricémica e cuidados de suporte.

Neuropatia periférica

O tratamento com brentuximab vedotina pode causar neuropatia periférica, quer sensorial quer motora. A neuropatia periférica induzida por brentuximab vedotina é normalmente um efeito da exposição cumulativa a este medicamento, sendo reversível na maioria dos casos.

Na população dos estudos piloto de fase 2 (SG035-0003 e SG035-0004), a incidência de neuropatia periférica pré-existente foi de 24%. A neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 56% da população. Aquando da última avaliação, a maioria dos doentes (83%) apresentou melhoria ou resolução dos seus sintomas de neuropatia periférica. Em doentes que relataram neuropatia periférica, a descontinuação do tratamento com brentuximab vedotina ocorreu em 17% dos doentes, foram relatadas reduções de dose em 13% dos doentes, e o adiamento da dose ocorreu em 21% dos doentes.

A incidência de neuropatia periférica pré-existente em doentes com LH ou LAGCs recidivante ou refratário que foram retratados com brentuximab vedotina foi de 48%. A neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 69% da população. No momento da última avaliação, a maioria dos doentes que foram retratados e experienciaram neuropatia periférica emergente do tratamento (80%) tiveram

uma melhoria ou resolução dos sintomas de neuropatia periférica. A neuropatia periférica levou à interrupção do tratamento em 21% dos doentes retratados e a modificações de dose em 34% dos doentes retratados.

Aquando da última avaliação, na população de fase 3, a maioria dos doentes no braço de brentuximab vedotina (85%) teve melhoria ou resolução dos sintomas de neuropatia periférica. Nos doentes que relataram neuropatia periférica, ocorreu descontinuação do tratamento com brentuximab vedotina em 23%, foram relatadas reduções da dose em 29% e ocorreram adiamentos da dose em 22% dos doentes.

Os doentes devem ser monitorizados relativamente a sintomas de neuropatia, tais como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, desconforto, uma sensação de ardor, dor neuropática ou fraqueza. Os doentes que sofram novo episódio ou agravamento da neuropatia periférica podem necessitar de adiar ou reduzir a dose de brentuximab vedotina ou descontinuar o tratamento (ver secção 4.2).

Toxicidade hematológica

Pode ocorrer anemia de grau 3 e grau 4, trombocitopenia e neutropenia prolongada (≥ 1 semana) de grau 3 ou grau 4 com brentuximab vedotina. Deve ser realizado um hemograma completo antes da administração de cada dose. Em caso de desenvolvimento de neutropenia de grau 3 ou grau 4, consulte a secção 4.2.

Neutropenia febril

A neutropenia febril (febre de origem desconhecida sem infeção clínica ou microbiologicamente documentada com uma contagem absoluta de neutrófilos $< 1,0 \times 10^9/l$, febre $\geq 38,5^\circ C$; ref. CTCEA v3) foi relatada com o tratamento com brentuximab vedotina. Deve ser realizado um hemograma completo antes da administração de cada dose deste tratamento. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente a febre e tratados de acordo com as melhores práticas clínicas em caso de desenvolvimento de neutropenia febril.

Síndrome de Stevens-Johnson e Nécrose Epidérmica Tóxica

A síndrome de Stevens-Johnson (SSJ) e Nécrose Epidérmica Tóxica (NET) foram relatadas com brentuximab vedotina. Foram notificados resultados fatais. Se ocorrerem SSJ ou NET, o tratamento com brentuximab vedotina deve ser descontinuado e deve ser administrada terapêutica médica apropriada.

Complicações gastrointestinais

Foram notificadas complicações gastrointestinais (GI), incluindo obstrução intestinal, ileo, enterocolite, colite neutropénica, erosão, úlcera, perfuração e hemorragia, algumas com desfechos fatais, em doentes tratados com brentuximab vedotina. Em caso de sintomas GI novos ou agravamento dos sintomas pré-existentes, realizar imediatamente um diagnóstico e tratar adequadamente.

Hepatotoxicidade

Foi notificada hepatotoxicidade sob a forma de elevações da alanina_aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) com brentuximab vedotina. Ocorreram também casos graves de hepatotoxicidade, incluindo desfechos fatais. A pré-existência de doença hepática, comorbilidades e medicações concomitantes podem também aumentar o risco. A função hepática deve ser testada antes de iniciar o tratamento e monitorizada regularmente em doentes que recebam brentuximab vedotina. Os doentes que sofram de hepatotoxicidade podem necessitar de um adiamento, alteração na dose ou descontinuação de brentuximab vedotina.

Hiperglicemia

A hiperglicemia foi relatada durante ensaios clínicos em doentes com um Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, com ou sem antecedentes de diabetes mellitus. No entanto, qualquer doente que sofra um episódio de hiperglicemia deve ser cuidadosamente monitorizado relativamente à sua glucose sérica. Deve ser administrado tratamento antidiabético conforme apropriado.

Compromisso renal e hepático

Existe experiência limitada em doentes com compromisso renal e hepático. Os dados disponíveis indicam que a depuração do MMAE pode ser afetada pelo compromisso renal a grave, compromisso hepático, e por concentrações baixas de albumina sérica (ver secção 5.2).

Conteúdo de sódio nos excipientes

Este medicamento contém um máximo de 2,1 mmol (ou 47 mg) de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com um regime alimentar com sódio controlado.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Interação com medicamentos metabolizados através do CYP3A4 (inibidores/indutores do CYP3A4)

A administração concomitante de brentuximab vedotina e cetoconazol, um inibidor potente do CYP3A4 e da P-gp, aumentou a exposição ao agente antimicrotúbulo MMAE em aproximadamente 73%, e não alterou a exposição plasmática a brentuximab vedotina. Por conseguinte, a administração concomitante de brentuximab vedotina e inibidores potentes do CYP3A4 e da P-gp pode aumentar a incidência de neutropenia. Se ocorrer neutropenia, consulte a Tabela 1: Recomendações de dosagem em caso de neutropenia (ver secção 4.2).

A administração concomitante de brentuximab vedotina e rifampicina, um indutor potente do CYP3A4, não alterou a exposição plasmática a brentuximab vedotina. Embora os dados de farmacocinética sejam limitados, a administração concomitante de rifampicina pareceu reduzir as concentrações plasmáticas dos metabólitos de MMAE que podem ser analisados.

A administração concomitante de midazolam, um substrato do CYP3A4, e brentuximab vedotina não alterou o metabolismo de midazolam. Por conseguinte, não se prevê que brentuximab vedotina altere a exposição a medicamentos que são metabolizados por enzimas CYP3A4.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

As mulheres com potencial para engravidar devem utilizar dois métodos contraceptivos efectivos durante o tratamento com brentuximab vedotina e até 6 meses após o tratamento.

Gravidez

Não existem dados sobre a utilização de brentuximab vedotina em mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

O brentuximab vedotina não deve ser utilizado durante a gravidez exceto se os benefícios para a mãe ultrapassarem os riscos potenciais para o feto. Se uma mulher grávida necessitar de tratamento, esta deve ser claramente avisada sobre os riscos potenciais para o feto.

Consulte a secção de fertilidade a seguir, com aconselhamento para as mulheres cujos parceiros estão a ser tratados com brentuximab vedotina.

Amamentação

Não existem dados que sugiram que brentuximab vedotina ou os seus metabolitos são excretados no leite humano.

Não pode ser excluído qualquer risco para os recém-nascidos/lactentes.

Deve ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção desta terapêutica, tendo em consideração os riscos potenciais decorrentes da amamentação para a criança e o benefício da terapêutica para a mulher.

Fertilidade

Em estudos não-clínicos, o tratamento com brentuximab vedotina resultou em toxicidade testicular, podendo alterar a fertilidade masculina. O MMAE demonstrou possuir propriedades aneugénicas (ver secção 5.3). Por conseguinte, os homens tratados com este medicamento são aconselhados a congelar e conservar amostras de esperma antes do tratamento. Os homens em tratamento com este medicamento são aconselhados a não ter filhos durante o tratamento e até 6 meses após a última dose.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de brentuximab vedotina sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são reduzidos.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de ADCETRIS está baseado nos dados disponíveis de ensaios clínicos, no NPP – *Named Patient Program*, e na experiência pós comercialização existente até à data. As frequências das reações adversas abaixo descritas e na Tabela 3 foram determinadas com base em ensaios clínicos.

O ADCETRIS foi administrado como monoterapia em 160 doentes em dois estudos de fase 2, em doentes com LH ou LAGCs recidivante ou refratário. O número mediano de ciclos foi 9 em doentes com LH recidivante ou refratário e 7 em doentes com LAGCs recidivante ou refratário. ADCETRIS foi também administrado como monoterapia em 167 dos 329 doentes num estudo de fase 3, aleatorizado e controlado por placebo, em doentes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACE. O número mediano de ciclos recebidos em ambos os braços foi 15.

As infeções graves e infeções oportunistas foram muito frequentes em doentes tratados com este medicamento (ver secção 4.4). Na população dos estudos de fase 2 e de fase 3, as infeções oportunistas mais frequentemente relatadas foram herpes-zóster e herpes simplex.

As reações adversas medicamentosas graves na população dos estudos piloto de fase 2 e de fase 3 foram: pneumonia, síndrome de dificuldade respiratória aguda, cefaleia, neutropenia, trombocitopenia, obstipação, diarreia, vômitos, náuseas, pirexia, neuropatia motora periférica, neuropatia sensorial periférica, hiperglicemia, polineuropatia desmielinizante, síndrome de lise tumoral e síndrome de Stevens-Johnson.

As reações adversas observadas mais frequentemente ($\geq 20\%$) na população dos estudos piloto de fase 2 e de fase 3 foram: neuropatia sensorial periférica, fadiga, náusea, diarreia, infeção do trato respiratório superior, neutropenia e tosse. Além disso, as reações adversas também observadas em $\geq 20\%$ foram vômitos e pirexia nos estudos de fase 2 e foi também observada neuropatia motora periférica na população de fase 3.

As reações adversas conduziram à descontinuação do tratamento em 23% e 32% dos doentes que receberam brentuximab vedotina na população de fase 2 e de fase 3, respetivamente. As reações adversas graves que conduziram à descontinuação do tratamento em dois ou mais doentes tanto na

população de fase 2 como de fase 3 foram a neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, polineuropatia desmielinizante, doença de Hodgkin recidivante, vômitos e síndrome de dificuldade respiratória aguda. A parestesia também levou à descontinuação de dois ou mais doentes tanto na população de fase 2 como de fase 3.

Os dados de segurança em doentes com LH recidivante ou refratário que não receberam um transplante autólogo de células estaminais e que foram tratados com a dosagem recomendada de 1,8mg/kg a cada três semanas num estudo de fase 4 de braço único (n=60), nos estudos de fase 1 de escalonamento da dose, nos estudos de farmacologia clínica (n = 15 doentes) e no NPP (n = 26 doentes), (ver secção 5.1), foram consistentes com o perfil de segurança dos estudos clínicos piloto.

Lista tabelar de reações adversas

As reações adversas de ADCETRIS estão listadas por Classes de Sistemas de Órgãos segundo a base de dados MedDRA e Termo Preferencial (ver Tabela 3). Em cada Classe de Sistemas de Órgãos, as reações adversas estão listadas de acordo com as seguintes categorias de frequência: Muito frequentes ($\geq 1/10$); Frequentes ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Pouco frequentes ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Raros ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Muito raros ($< 1/10.000$); Desconhecidas (não podem ser estimadas a partir dos dados disponíveis).

Tabela 3: Reações adversas ao ADCETRIS

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas
Infeções e infestações	
Muito frequentes:	Infeção ^a , infecção do trato respiratório superior
Frequentes:	Sépsis/ choque séptico, herpes zoster, pneumonia, herpes simplex
Pouco frequentes:	Candidíase oral, pneumonia <i>por pneumocystis jiroveci</i> , bacteriemia estafilocócica, infecção ou reativação do citomegalovírus
Frequência desconhecida:	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Doenças do sangue e do sistema linfático	
Muito frequentes:	Neutropenia
Frequentes:	Anemia, trombocitopenia
Frequência desconhecida:	Neutropenia febril
Doenças do sistema imunitário	
Frequência desconhecida:	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição	
Frequentes:	Hiperglicemia
Pouco frequentes:	Síndrome de lise tumoral
Doenças do sistema nervoso	
Muito frequentes:	Neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica
Frequentes:	Tonturas, polineuropatia desmielinizante
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	
Muito frequentes:	Tosse, dispneia
Doenças gastrointestinais	
Muito frequentes:	Diarreia, náusea, vômitos, obstipação, dor abdominal
Desconhecido	Pancreatite aguda
Afeções hepatobiliares	
Frequentes:	Aumento da alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase (ALT/AST)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos	
Muito frequentes:	Alopecia, prurido
Frequentes:	Erupção cutânea
Raros:	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos	
Muito frequentes:	Mialgia, artralgia
Frequentes:	Dorsalgia
Perturbações gerais e alterações no local de administração	
Muito frequentes:	Fadiga, arrepios, pirexia, reações relacionadas com a perfusão ^b
Investigações	
Muito frequentes:	Perda de peso

^a. Os termos preferenciais relatados em Infeções e Infestações incluem sépsis/choque séptico, infecção do trato respiratório superior, herpes zoster e pneumonia.

^b. Os termos preferenciais associados com RRP foram cefaleia, erupção cutânea, dorsalgia, vômitos, arrepios, náuseas, dispneia, prurido e tosse.

Descrição das reações adversas selecionadas

A neutropenia conduziu a adiamentos de dose em 14% e 22% dos doentes na população de fase 2 e de fase 3, respetivamente.

Pode ocorrer neutropenia grave e prolongada (≥ 1 semana) com este tratamento, o que pode aumentar o risco de os doentes desenvolverem infeções graves. Na população de fase 2, a duração mediana da neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 foi limitada (1 semana); 2% dos doentes tiveram neutropenia de Grau 4 com uma duração ≥ 7 dias. Menos de metade dos doentes dos estudos piloto de fase 2 com neutropenia de Grau 3 ou Grau 4 apresentaram temporariamente infeções associadas, tendo sido estas maioritariamente de Grau 1 ou Grau 2.

Na população de fase 3, foi relatada neutropenia de Grau 3 em 22% dos doentes no braço de brentuximab vedotina e foi relatada neutropenia de Grau 4 em 7% dos doentes no braço de brentuximab vedotina. Nenhum doente necessitou de redução da dose nem descontinuou o tratamento devido à neutropenia.

Na população de fase 3, foram relatadas infeções graves em 9% dos doentes no braço de brentuximab vedotina. Não foram relatados eventos de bacteriemia, sépsis ou choque séptico no braço de brentuximab vedotina.

A neuropatia sensorial periférica levou a adiamentos da dose em 13% e 16% dos doentes na população de fase 2 e de fase 3, respetivamente. Além disso, tanto a neuropatia motora periférica como a infeção do trato respiratório superior levaram a adiamentos da dose em 6% dos doentes na população de fase 3.

A neuropatia sensorial periférica levou a reduções na dose em 9% e 22% dos doentes na população de fase 2 e população de fase 3, respetivamente. Além disso, a neuropatia motora periférica também levou a reduções na dose em 6% dos doentes na população de fase 3. Noventa por cento (90%) e sessenta e oito por cento (68%) dos doentes da população de fase 2 e população de fase 3, respetivamente, permaneceram na dose recomendada de 1,8 mg/kg enquanto estiveram em tratamento.

Entre os doentes que tiveram neuropatia periférica na população de fase 2, a mediana do tempo de seguimento desde o fim do tratamento até à última avaliação foi de aproximadamente 48,9 semanas. Aquando da última avaliação, 83% dos 89 doentes que tiveram neuropatia periférica obtiveram resolução ou melhoria dos seus sintomas de neuropatia periférica. O tempo mediano desde o início até à resolução ou melhoria para todos os acontecimentos, foi de 16 semanas (variação entre 0,3 semanas e 106,6 semanas).

Entre os doentes que apresentaram neuropatia periférica na população de fase 3, o tempo de seguimento mediano desde o final do tratamento até à última avaliação foi de aproximadamente 98 semanas. Aquando da última avaliação, 85% dos doentes que apresentaram neuropatia periférica no braço de brentuximab vedotina tiveram resolução ou melhoria dos sintomas de neuropatia periférica. De um modo geral, o tempo mediano até à resolução ou melhoria dos eventos de neuropatia periférica no braço de brentuximab vedotina foi de 23,4 semanas (intervalo desde 0,1 semanas a 138,3 semanas).

Foram relatadas RRP em 11% e 15% dos doentes na população de fase 2 e de fase 3, respetivamente. Tanto na população de fase 2 como na população de fase 3, os eventos adversos mais frequentemente associados a RRP foram ligeiros a moderados (Grau 1 ou Grau 2) e incluíram dor de cabeça, erupção cutânea, dorsalgia, vômitos, arrepios, náuseas, dispneia, prurido e tosse.

Foram relatadas reações anafiláticas (ver secção 4.4). Os sintomas de uma reação anafilática podem incluir, mas não se limitam a, urticária, angioedema, hipotensão e broncospasmo.

A neutropenia febril foi relatada (ver secção 4.2). Um doente incluído num ensaio de fase 1 de escalonamento da dose apresentou neutropenia febril de Grau 5 após receber uma dose única de 3,6 mg/kg de brentuximab vedotina.

Imunogenicidade

Os doentes com LH ou LAGCs recidivante ou refratário, incluídos em dois estudos piloto de fase 2, foram testados relativamente à presença de anticorpos contra brentuximab vedotina a cada 3 semanas, utilizando um imunoensaio por eletroquimioluminescência sensível. Os doentes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACE no estudo de fase 3 foram também testados. Aproximadamente 7% dos doentes nos estudos de fase 2 e 6% dos doentes no braço de brentuximab vedotina do estudo de fase 3 desenvolveram anticorpos antiterapêuticos (AAT) persistentemente positivos. Dois doentes nos estudos de fase 2 e dois doentes no estudo de fase 3 apresentaram reações adversas consistentes com RRP que conduziram à descontinuação do tratamento.

A presença de anticorpos contra brentuximab vedotina não foi correlacionada com uma redução clinicamente significativa dos níveis séricos de brentuximab vedotina e não resultou numa diminuição da eficácia de brentuximab vedotina. Embora a presença de anticorpos contra brentuximab vedotina não preveja necessariamente o desenvolvimento de uma reação relacionada com a perfusão (RRP), verificou-se uma incidência mais elevada de RRP em doentes com AAT persistentemente positivos em relação a doentes com AAT temporariamente positivos e doentes nunca positivos para AAT.

Retratamento

O retratamento com ADCETRIS foi administrado em 21 doentes com LH recidivante ou refratário e 8 doentes com LAGCs recidivante. A mediana do número de ciclos foi de 7 (variando entre 2 e 37 ciclos) (ver secção 5.1). Os tipos e taxas de notificação das reações adversas em doentes retratados com ADCETRIS foram consistentes com os observados em ambos os estudos piloto de fase 2, com exceção da neuropatia periférica motora, a qual teve uma incidência mais elevada (28% vs 9% nos estudos piloto de fase 2) e foi principalmente de Grau 1 ou 2. Os doentes também tiveram uma maior incidência de artralgia, de anemia de Grau 3, e de dorsalgia, em comparação com os doentes observados nos estudos piloto de fase 2.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Não existe um antídoto conhecido para a sobredosagem com brentuximab vedotina. Em caso de sobredosagem, o doente deve ser cuidadosamente monitorizado relativamente a reações adversas, particularmente neutropenia, e deve ser administrado tratamento de suporte (ver secção 4.4).

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos; outros agentes antineoplásicos; anticorpos monoclonais, código ATC: L01XC12

Mecanismo de ação

Brentuximab vedotina é um conjugado anticorpo-fármaco (CAF) que liberta um agente antineoplásico que resulta na morte apoptótica das células, de forma seletiva, em células tumorais que expressam a proteína CD30. Dados não clínicos sugerem que a atividade biológica de brentuximab vedotina resulta de um processo de várias etapas. A ligação do CAF à CD30 na superfície celular inicia a

internalização do complexo CAF-CD30, que depois transita para o compartimento lisossômico. Dentro da célula, uma espécie ativa exclusivamente definida, o MMAE, é libertada através de clivagem proteolítica. A ligação do MMAE à tubulina desagrega a rede de microtúbulos dentro da célula, induz a paragem do ciclo celular e resulta na morte apoptótica da célula tumoral que expressa a proteína CD30.

O LH clássico e o LAGC sistémico expressam a proteína CD30 como um antígeno da superfície das suas células malignas. A expressão é independente do estadio da doença, linha terapêutica ou estado do transplante. Estas características tornam a proteína CD30 um alvo de intervenção terapêutica. Devido ao mecanismo de ação direcionado para a proteína CD30, brentuximab vedotina é capaz de superar a resistência quimioterapêutica, uma vez que a proteína CD30 é consistentemente expressa em doentes refratários a quimioterapia combinada, independentemente do estadio do transplante anterior. O mecanismo de ação direcionado para a proteína CD30 de brentuximab vedotina, a expressão consistente da proteína CD30 no LH clássico e no LAGC sistémico e espectros terapêuticos, e evidência clínica após múltiplas linhas terapêuticas em duas malignidades que expressam positivamente a proteína CD30, fornecem um racional biológico para a sua utilização em doentes com LH clássico e LAGCs recidivante ou refratário com ou sem TACE anterior. As contribuições de outras funções associadas ao anticorpo para o seu mecanismo de ação não foram excluídas.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Foram avaliados quarenta e seis (46) doentes com malignidades hematológicas que expressam a proteína CD30 dos 52 doentes que receberam 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina a cada 3 semanas como parte de um estudo multicêntrico de segurança cardíaca de fase 1, aberto, com um único braço. O objetivo primário foi avaliar o efeito de brentuximab vedotina na repolarização ventricular cardíaca e a análise primária predefinida foi a alteração no QTc desde a avaliação inicial até vários pontos temporais no Ciclo 1.

O limite superior do intervalo de confiança (IC) de 90% em redor do efeito médio no QTc foi <10 mseg em cada um dos pontos temporais pós-avaliação inicial do Ciclo 1 e Ciclo 3. Estes dados indicam a ausência de prolongamento QT clinicamente relevante devido a brentuximab vedotina, administrado numa dose de 1,8 mg/kg a cada 3 semanas em doentes com malignidades que expressam a proteína CD30.

Eficácia clínica

Linfoma de Hodgkin

Estudo SG035-0003

A eficácia e a segurança de brentuximab vedotina como agente único foram avaliadas num estudo piloto multicêntrico, aberto e com um único braço em 102 doentes com LH recidivante ou refratário. Ver Tabela 4 a seguir para um resumo das características dos doentes e da doença na avaliação inicial.

Tabela 4: Resumo das características iniciais dos doentes e da doença no estudo de fase 2 de LH recidivante ou refratário

Características do doente	N = 102
Idade mediana, anos (intervalo)	31 anos (15-77)
Sexo	48 H (47%)/54 M (53%)
Estado ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
TACE anterior	102 (100%)
Regimes quimioterapêuticos anteriores	3,5 (1-13)
Tempo desde TACE até à primeira recidiva pós-transplante	6,7 meses (0-131)
Doença que expressa a proteína CD30 confirmada histologicamente	102 (100%)
Características da doença	
Refratária primária à terapêutica de 1ª linha ^a	72 (71%)
Refratária à terapêutica mais recente	43 (42%)
Sintomas B na avaliação inicial	35 (33%)
Estadio III no diagnóstico inicial	27 (26%)
Estadio IV no diagnóstico inicial	20 (20%)

^a O LH refratário primário é definido como uma falência em alcançar uma remissão completa, ou progressão no período de 3 meses após a conclusão da terapêutica de 1ª linha.

Dezoito (18) doentes (18%) receberam 16 ciclos de brentuximab vedotina, sendo 9 (variação entre 1 e 16) o número mediano de ciclos recebidos.

A resposta ao tratamento com brentuximab vedotina foi avaliada por um Comité de Revisão Independente (CRI) utilizando os Critérios de Resposta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson, 2007). A resposta ao tratamento foi avaliada por TC espiral do tórax, pescoço, abdómen e pélvis, exames PET e dados clínicos. As avaliações da resposta foram realizadas nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16 com exames PET nos ciclos 4 e 7.

A taxa de resposta objetiva (TRO) segundo a avaliação do CRI foi de 75% (76 dos 102 doentes no grupo com intenção-de-tratar) e a redução do tumor foi alcançada em 94% dos doentes. A remissão completa (RC) foi de 33% (34 dos 102 doentes no grupo com intenção-de-tratar). A mediana da sobrevida global (SG) é de 40,5 meses [mediana do tempo de observação (tempo até à morte ou último contacto) desde a primeira dose foi de 35,1 meses (intervalo de 1,8 a 72,9+ meses)]. A taxa de sobrevida global estimada aos 5 anos foi de 41% (IC 95% [31%; 51%]). As avaliações do investigador foram geralmente consistentes com a revisão independente dos exames. Dos doentes tratados, 8 doentes com resposta ao tratamento receberam posteriormente um transplante de células estaminais alogénico. Para mais resultados de eficácia, ver Tabela 5.

Tabela 5: Resultados de eficácia em doentes com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina a cada 3 semanas

Melhor resposta clínica (N = 102)	CRI N (%)	IC de 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	76 (75)	64,9; 82,6
Remissão completa (RC)	34 (33)	24,3; 43,4
Remissão parcial (RP)	42 (41)	NA
Taxa de controlo da doença (RC + RP + DE)	98 (96)	90,3; 98,9
Duração da resposta	Mediana segundo o CRI	IC de 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP) ^a	6,7 meses	3,6, 14,8
Remissão completa (RC)	27,9 meses	10,8, NE ^b
Sobrevida global		IC de 95%
Mediana	40,5 meses	28,7; 61,9
Taxa estimada de SG a 5 anos	41%	31%; 51%

^a. A taxa de resposta objetiva ao fármaco foi de 1,2+ meses a 43+ meses e o tempo mediano de seguimento desde a primeira dose, para doentes que alcançaram uma resposta objetiva segundo o CRI, foi 9,0 meses.

^b. Não estimável.

Uma análise exploratória individual demonstrou que aproximadamente 64% dos doentes com LH tratados com brentuximab vedotina, pertencentes ao estudo clínico SG035-0003, tiveram uma melhoria nos benefícios clínicos, conforme determinado pela sobrevida livre de progressão (SLP) mais prolongada, em comparação com a sua linha terapêutica anterior mais recente.

Dos 35 doentes (33%) que apresentaram sintomas B na avaliação inicial, 27 doentes (77%) obtiveram a resolução de todos os sintomas B num tempo mediano de 0,7 meses desde o início do tratamento com brentuximab vedotina.

Dados em doentes com LH que não são candidatos a transplante de células estaminais (TCE)

Estudo C25007

Foi realizado um estudo de Fase 4 de braço único em doentes com LH recidivante ou refratário (n=60) que receberam pelo menos um regime quimioterapêutico anterior e que, aquando do início do tratamento com brentuximab vedotina, não foram considerados candidatos para TCE ou quimioterapia combinada. O número mediano de ciclos foi 7 (variando entre 1 a 16 ciclos). Os doentes foram tratados com 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina a cada 3 semanas. De acordo com o CRI, a taxa de resposta objetiva (TRO) na população com intenção-de-tratar foi de 50% (IC de 95%: 37%; 63%). Como melhor resposta objectiva, foi reportada RC em 7 doentes (12%) e RP em 23 doentes (38%). Entre estes 30 doentes, o tempo para a resposta mediano, definido como o tempo entre a primeira dose e a RC ou a RP, conforme a que ocorrer primeiro, foi de 6 semanas (intervalo, 5 a 39 semanas). O tempo mediano até melhor resposta objectiva, definido como o tempo entre a primeira dose e a melhor resposta clínica de RC ou RP, foi de 11 semanas (intervalo, 5 a 60 semanas). Vinte e oito doentes (47%) receberam TCE após uma mediana de 7 ciclos (variando entre 4 a 16 ciclos) do tratamento de brentuximab vedotina. Os 32 doentes (53%) que não receberam TCE posterior também receberam brentuximab vedotina numa mediana de 7 ciclos (variando de 1 a 16 ciclos).

Dos 60 doentes do estudo, 49 doentes (82%) receberam >1 tratamento anterior relacionado com o cancro e 11 doentes (18%) receberam 1 tratamento anterior relacionado com o cancro. De acordo com o CRI, a TRO foi de 51% (IC de 95% [36%, 66%]) para os doentes que receberam >1 tratamento anterior relacionado com o cancro e 45% (IC de 95% [17%, 77%]) para doentes que receberam 1 tratamento anterior relacionado com o cancro. Nos doentes que receberam >1 tratamento anterior relacionado com o cancro, foi notificada uma melhor resposta geral de RC para 6 doentes (12%); foi notificada RP para 19 doentes (39%). Nos doentes que receberam 1 tratamento anterior relacionado com o cancro, foi notificada RC para 1 doente (9%) e foi notificada RP para 4 doentes (36%). Dos 49

doentes a receber >1 linha de tratamento prévia, 22 doentes (45%) receberam TCE subsequente; dos 11 doentes que receberam 1 tratamento prévio, 6 doentes (55%) receberam TCE subsequente.

Os dados foram também recolhidos a partir de doentes (n=15) dos estudos de fase 1 de escalonamento da dose e farmacologia clínica, e a partir de doentes (n=26) participantes num NPP, com LH recidivante ou refratário que não receberam um TACE, e que foram tratados com a dose de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina a cada três semanas.

As características dos doentes na avaliação inicial demonstraram falência de vários regimes quimioterapêuticos anteriores (mediana de 3, com um intervalo de 1 a 7) antes da primeira administração de brentuximab vedotina. Cinquenta e nove por cento (59%) dos doentes apresentavam doença em estadio avançado (estadio III ou IV) no diagnóstico inicial.

Os resultados dos estudos de fase 1 e da experiência do NPP demonstraram que, em doentes com LH recidivante ou refratário sem TACE prévio, podem ser atingidas respostas clinicamente significativas, como evidenciado pela avaliação do investigador, taxa de resposta objetiva de 54% e taxa de remissão completa de 22%, após uma mediana de 5 ciclos de brentuximab vedotina.

Estudo SGN35-005

A eficácia e segurança de brentuximab vedotina foram avaliadas num ensaio multicêntrico de 2 braços, aleatorizado, em dupla ocultação, controlado por placebo, em 329 doentes com LH em risco de recidiva ou progressão após TACE. Os doentes com doença cerebral/meningea, incluindo historial de LMP diagnosticado foram excluídos do estudo. Consultar a Tabela 6 para analisar as características dos doentes. Dos 329 doentes, 165 doentes foram aleatorizados para o braço de tratamento e 164 doentes foram aleatorizados para o braço de placebo. No estudo, os doentes deveriam receber a primeira dose após a recuperação do TACE (entre os dias 30-45 após o TACE). Os doentes foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS ou placebo correspondente, de forma intravenosa, ao longo de 30 minutos, a cada 3 semanas, até 16 ciclos.

Os doentes elegíveis tinham que ter pelo menos um dos seguintes fatores de risco:

- LH refratário ao tratamento de primeira linha
- LH recidivante ou refratário que ocorreu <12 meses após o fim do tratamento de primeira linha
- Envolvimento extranodal aquando da recidiva pré-TACE, incluindo extensão extranodal de massas nodais nos órgãos vitais adjacentes

Tabela 6: Resumo das características dos doentes e da doença na situação basal no estudo de fase 3 em LH pós-TACE

Características do doente	Brentuximab vedotina N = 165	Placebo N = 164
Idade mediana, anos (intervalo)	33 anos (18-71)	32 anos (18-76)
Sexo	76H (46%)/89M (54%)	97H (59%)/67M (41%)
Estado ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Características da doença		
Número mediano de regimes de quimioterapia anteriores (intervalo)	2 (2-8)	2 (2-7)
Tempo mediano desde o diagnóstico de LH até à primeira dose (intervalo)	18,7 meses (6,1-204,0)	18,8 meses (7,4-180,8)
Estádio da doença no diagnóstico inicial de LH		
Estádio I	1 (1%)	5 (3%)
Estádio II	73 (44%)	61 (37%)

Estádio III	48 (29%)	45 (27%)
Estádio IV	43 (26%)	51 (31%)
Desconhecido	0	2 (1%)
Estado do exame PET antes do TACE		
FDG-ávido	64 (39%)	51 (31%)
FDG-negativo	56 (34%)	57 (35%)
Não realizado	45 (27%)	56 (34%)
Envolvimento extranodal aquando da recidiva pré-TACE	54 (33%)	53 (32%)
Sintomas B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Melhor resposta à terapêutica de salvamento pré-TACE ^b		
Resposta completa	61 (37%)	62 (38%)
Resposta parcial	57 (35%)	56 (34%)
Resposta estável	47 (28%)	46 (28%)
Estado de LH após final da quimioterapia padrão de primeira linha ^b		
Refratário	99 (60%)	97 (59%)
Refratário ocorrido <12 meses	53 (32%)	54 (33%)
Recidiva ocorrida ≥12 meses	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Para doença refratária, ou após progressão ou recidiva após terapêutica de primeira linha.

^{b.} Fatores de estratificação na aleatorização.

Os resultados de eficácia são apresentados na Tabela 7. O parâmetro de avaliação de eficácia foi cumprido e revelou uma diferença na SLP mediana de 18,8 meses a favor do braço de tratamento.

Tabela 7: Resultados de eficácia em doentes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACE tratados com 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina a cada 3 semanas

	Brentuximab Vedotina N = 165	Placebo N = 164	Relação de risco estratificada
Sobrevida livre de progressão^a	Mediana segundo o CRI		
	42,9 meses (IC 95% [30,4; 42,9])	24,1 meses (IC 95% [11,5; -])	0,57 (IC 95% [0,40; 0,81]) Teste log-rank estratificado P=0,001
	Mediana segundo o investigador		
	Não alcançada (IC 95% [26,4; -])	15,8 meses (IC 95% [8,5; -])	0,5 (IC 95% [0,36; 0,70]) ^b
Sobrevida geral	Número de mortes (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC 95% [0,67; 1,97])

^a. Aquando da análise primária, o tempo mediano de seguimento para ambos os braços foi de 30 meses [intervalo, 0 a 50].

^b. O teste log-rank estratificado não foi realizado para a SLP segundo o Investigador.

As análises do subgrupo pré-especificado de SLP segundo o CRI foram realizadas por melhor resposta dos doentes à terapêutica de resgate pré-TACE, estado do LH após terapêutica de primeira linha, idade, sexo, peso inicial, estado inicial de desempenho ECOG, número de tratamentos pré-TACE, região geográfica, estado PET pré-TACE, existência de sintomas B após falha da terapêutica de primeira linha e estado de doença extranodal pré-TACE. As análises revelaram uma tendência consistente de benefício para os doentes que receberam brentuximab vedotina em comparação com os doentes que receberam placebo, com exceção dos doentes com ≥ 65 anos de idade (n=8).

Não foram observadas diferenças na qualidade de vida entre os braços de tratamento e de placebo. A análise de recursos médicos (ARM) revelou que as hospitalizações e consultas em ambulatório, bem como a perda de dias de trabalho/de outras atividades por parte dos doentes e prestadores de cuidados foram menores com o brentuximab vedotina em comparação com os doentes com LH com risco aumentado de recidiva.

Uma análise atualizada realizada após 3 anos de seguimento revelou uma melhoria de SLP sustentada segundo o CRI (RR = 0,58 [IC 95% (0,41; 0,81)]).

Análise de fator de risco post-hoc

Foram realizadas análises *post-hoc* para avaliar o impacto do risco aumentado (número de fatores de risco) no benefício clínico (Tabela 8). Os fatores de risco representativo para estas análises foram:

- LH que ocorreu <12 meses ou LH refratário à terapêutica de primeira linha

- Melhor resposta de RP ou DE à terapêutica de resgate mais recente conforme determinado por TAC e/ou PET
- Doença extranodal na recidiva pré-TACE
- Sintomas B na recidiva pré-TACE
- Duas ou mais terapêuticas de resgate anteriores.

Os resultados destas análises *post-hoc* sugerem o aumento do benefício clínico para os doentes com dois ou mais fatores de risco, mas sem diferença com base em qualquer um dos fatores de risco individuais. Não foram observados benefícios na SLP ou SG nos doentes com um (1) fator de risco de recidiva ou progressão.

Tabela 8: Resumo de SLP segundo o CRI e SG por número de fatores de risco no estudo de fase 3 de LH pósTACE

Progressão livre de doença de acordo segundo o CRI						
	Número de fatores de risco = 1		Número de fatores de risco ≥ 2		Número de fatores de risco ≥ 3	
	Brentuximab Vedotina N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab Vedotina N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab Vedotina N = 82	Placebo N = 84
Número de doentes com progressão de doença ou mortes ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Relação de risco estratificado	1,65 (IC 95% [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (IC 95% [0,34; 0,71])		0,43 (IC 95% [0,27; 0,68])	
Sobrevida geral						
	Número de fatores de risco = 1		Número de fatores de risco ≥ 2		Número de fatores de risco ≥ 3	
	Brentuximab Vedotina N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab Vedotina N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab Vedotina N = 82	Placebo N = 84
Número de mortes ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Relação de risco estratificado	7,94 (IC 95% [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (IC 95% [0,53; 1,67])		0,92 (IC 95% [0,45; 1,88])	

^a. Morte sem progressão prévia ou sem mais do que uma falha de consulta de avaliação.

^b. Indica resultados de análise não estratificada.

^c. Os eventos são as mortes independentemente do motivo.

Aquando da análise atualizada (3 anos de seguimento) para doentes com 2 ou mais fatores de risco, a relação de risco para SLP segundo o CRI foi de 0,49 (IC 95% [0,34; 0,71] e a relação de risco para SLP segundo o investigador foi de 0,41 (IC 95% [0,29; 0,58]) (Ver figuras 1 e 2).

Figura 1: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP segundo o CRI em doentes com ≥ 2 fatores de risco

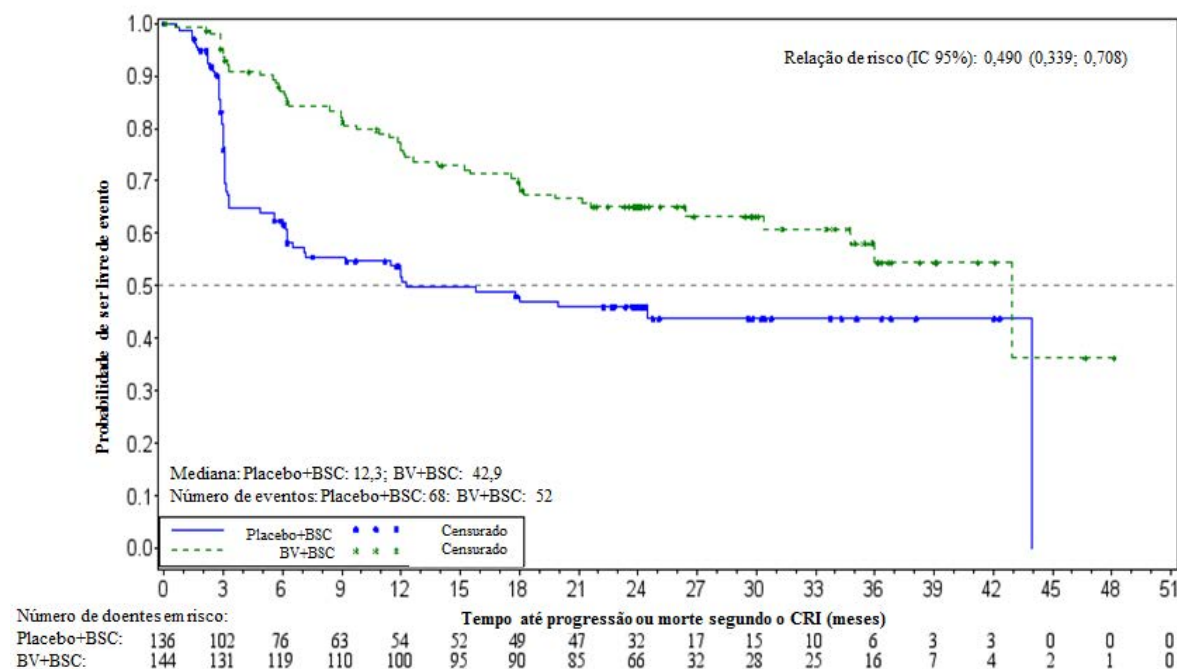
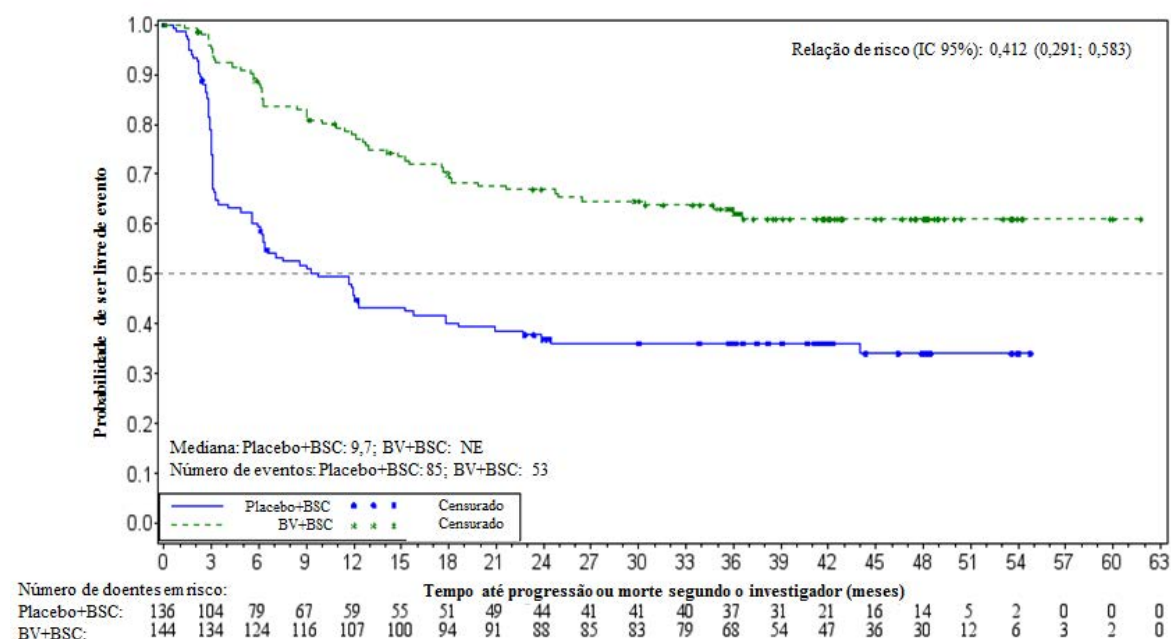


Figura 2: Gráfico de Kaplan-Meier de SLP segundo o investigador em doentes com ≥ 2 fatores de risco



Estudo SGN35-006 (Estudo de retratamento)

A eficácia do retratamento em doentes que responderam (RC ou RP) anteriormente ao tratamento com brentuximab vedotina foi avaliada num ensaio de fase 2, aberto, multicêntrico. Vinte doentes com LH recidivante ou refratário receberam uma dose inicial de 1,8 mg/kg e um doente recebeu uma dose inicial de 1,2 mg/kg de ADCETRIS, administradas por via intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. A mediana do número de ciclos foi de 7 (variando entre 2 e 37 ciclos). Dos 20 doentes elegíveis com LH, 6 doentes (30%) alcançaram uma RC e 6 doentes (30%) alcançaram uma RP com o retratamento com brentuximab vedotina, para uma taxa de resposta objetiva de 60%. A mediana de duração da resposta foi de 9,2 e 9,4 meses em doentes que atingiram uma resposta objetiva (RC + RP) e RC, respetivamente.

Estudo SG035-0004

A eficácia e a segurança de brentuximab vedotina como agente único foram avaliadas num estudo multicêntrico, aberto e com um único braço em 58 doentes com LAGCs recidivante ou refratário. Ver Tabela 9 a seguir para um resumo das características dos doentes e da doença na avaliação inicial.

Tabela 9: Resumo das características iniciais dos doentes e da doença no estudo de fase 2 de LAGCs recidivante ou refratário

Características do doente	N = 58
Idade mediana, anos (intervalo)	52 anos (14-76)
Sexo	33 H (57%)/25 M (43%)
Estado ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
TACE anterior	15 (26%)
Regimes quimioterapêuticos anteriores (intervalo)	2 (1-6)
Doença que expressa a proteína CD30 confirmada histologicamente	57 (98%)
Linfoma anaplásico cinase (ALK)-negativo	42 (72%)
Características da doença	
Refratária primária até terapêutica de 1 ^a linha ^b	36 (62%)
Refratária à terapêutica mais recente	29 (50%)
Recidivante à terapêutica mais recente	29 (50%)
Sintomas B na avaliação inicial	17 (29%)
Estadio III no diagnóstico inicial	8 (14%)
Estadio IV no diagnóstico inicial	21 (36%)

- a. Um doente apresentou um estado ECOG de 2 na avaliação inicial, o que era proibido segundo o protocolo, e foi capturado como Critérios de Inclusão não Cumpridos.
- b. O LAGCs refratário primário é definido como uma falência em alcançar uma remissão completa, ou progressão no período de 3 meses após a conclusão da terapêutica de 1^a linha.

O tempo mediano desde o diagnóstico inicial de LAGCs até à primeira dose de brentuximab vedotina foi de 16,8 meses.

Dez (10) doentes (17%) receberam 16 ciclos de brentuximab vedotina, sendo 7 (variação entre 1 e 16) o número mediano de ciclos recebidos.

A resposta ao tratamento com brentuximab vedotina foi avaliada por um Comité de Revisão Independente (CRI) utilizando os Critérios de Resposta Revisados para Linfoma Maligno (Cheson, 2007). A resposta ao tratamento foi avaliada por TC espiral do tórax, pescoço, abdómen e pélvis, exames PET e dados clínicos. As avaliações da resposta foram realizadas nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16 com exames PET nos ciclos 4 e 7.

A taxa de resposta objetiva (TRO) segundo a avaliação do CRI foi de 86% (50 de 58 doentes no grupo com intenção-de-tratar). A remissão completa (RC) foi de 59% (34 de 58 doentes no grupo com intenção-de-tratar) e a redução do tumor (de qualquer grau) foi alcançada em 97% dos doentes. A sobrevida global estimada aos 5 anos foi de 60% (IC de 95% [47%, 73%]). A mediana do tempo de observação (tempo até à morte ou último contacto) desde a primeira dose foi de 71,4 meses. As avaliações do investigador foram geralmente consistentes com a revisão independente dos exames. Dos doentes tratados, 9 doentes com resposta ao tratamento receberam posteriormente um transplante alogénico de células estaminais (TCE) e 9 doentes com resposta ao tratamento receberam um TCE autólogo. Para mais resultados de eficácia ver Tabela 10 e Figura 3.

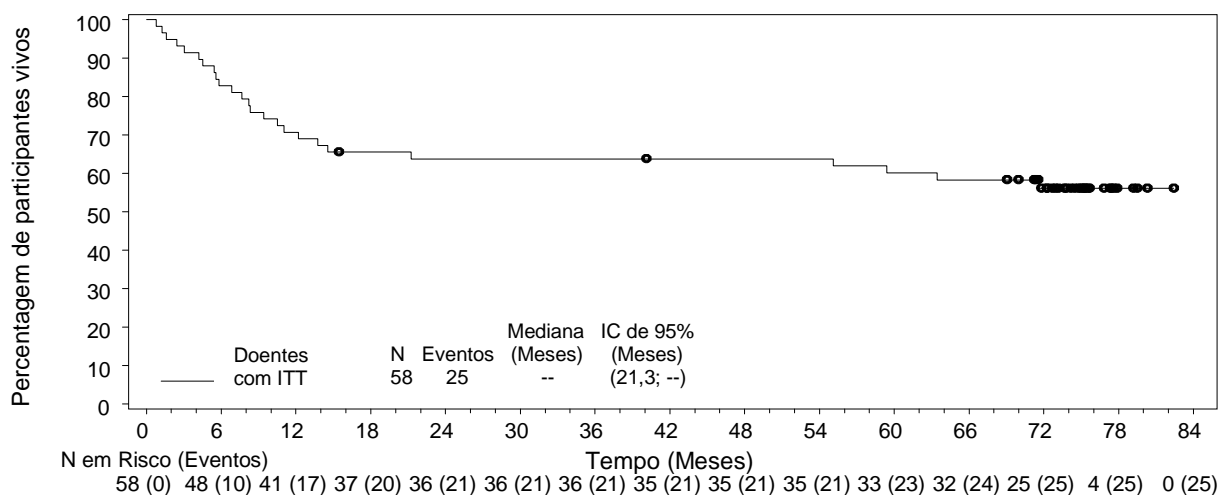
Tabela 10: Resultados de eficácia em doentes com LAGCs recidivante ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina a cada 3 semanas

Melhor resposta clínica (N = 58)	CRI N (%)	IC de 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	50 (86)	74,6; 93,9
Remissão completa (RC)	34 (59)	44,9; 71,4
Remissão parcial (RP)	16 (28)	NA
Taxa de controlo da doença (RC + RP + DE)	52 (90)	78,8; 96,1
Duração da resposta	Mediana segundo o CRI	IC de 95%
Resposta objetiva (RC + RP) ^a	13,2	5,7; 26,3
Remissão completa (RC)	26,3	13,2; NE ^b
Sobrevida livre de progressão	Mediana segundo o CRI	IC de 95%
Mediana	14,6	6,9; 20,6
Sobrevida global	Mediana	IC de 95%
Mediana	Não alcançada	21,3; NE ^b

a. A taxa de resposta objetiva ao fármaco foi de 0,1 meses a 39,1+ meses e o tempo mediano de seguimento desde a primeira dose, para doentes que alcançaram uma resposta objetiva segundo o CRI, foi 15,5 meses.

b. Não estimável.

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier de SG



Uma análise exploratória intra-sujeito demonstrou que aproximadamente 69% dos doentes com LAGCs tratados com brentuximab vedotina, pertencentes ao estudo clínico SG035-0004, tiveram uma melhoria nos benefícios clínicos, conforme determinado pela sobrevida livre de progressão (SLP) mais prolongada, em comparação com a sua linha terapêutica anterior mais recente.

Dos 17 doentes (29%) que apresentaram sintomas B na avaliação inicial, 14 doentes (82%) obtiveram a resolução de todos os sintomas B num tempo mediano de 0,7 meses desde o início do tratamento com brentuximab vedotina.

Estudo SGN35-006 (estudo de retratamento)

A eficácia do retratamento em doentes que responderam anteriormente ao tratamento (RC ou RP) com brentuximab vedotina foi avaliada num ensaio de fase 2, aberto, multicêntrico. Sete doentes com LAGCs recidivante receberam uma dose inicial de 1,8 mg/kg e um doente recebeu uma dose inicial de 1,2 mg/kg de ADCETRIS, administradas por via intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas. A mediana do número de ciclos foi de 8,5 (variando entre 2 e 30 ciclos). Dos 8 doentes com LAGCs, 3 foram retratados duas vezes para um total de 11 experiências de retratamento. O

retreatamento com brentuximab vedotina resultou em 6 RCs (55%) e 4 RPs (36%), para uma taxa de resposta objetiva (RC+RP) de 91%. A mediana da duração da resposta foi de 8,8 e 12,3 meses em doentes que atingiram uma resposta objetiva (RC + RP) e RC, respetivamente.

A Agência Europeia de Medicamentos diferiu a obrigação de apresentação dos resultados dos estudos com ADCETRIS em um ou mais subgrupos da população pediátrica no tratamento do linfoma de Hodgkin e no tratamento do linfoma anaplásico de células grandes (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda evidência adicional sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos procederá, pelo menos anualmente, à análise da nova informação sobre este medicamento e, se necessário, à atualização deste RCM.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

A farmacocinética de brentuximab vedotina foi avaliada em estudos de fase 1 e numa análise farmacocinética da população com dados de 314 doentes. Em todos os ensaios clínicos, brentuximab vedotina foi administrado sob a forma de perfusão intravenosa.

Foram normalmente observadas concentrações máximas do conjugado anticorpo-fármaco (CAF) brentuximab vedotina no final da perfusão ou no ponto temporal de amostragem mais próximo do final da perfusão. Foi observado um declínio multiexponencial das concentrações séricas de CAF com uma semivida terminal de aproximadamente 4 a 6 dias. As exposições foram aproximadamente proporcionais à dose. Foi observada uma acumulação mínima ou nenhuma acumulação de CAF no regime posológico de múltiplas doses a cada 3 semanas, consistente com o cálculo da semivida terminal. A C_{max} e a AUC típicas do CAF após uma dose única de 1,8 mg/kg, num estudo de fase 1, foram aproximadamente 31,98 µg/ml e 79,41 µg/ml x dia, respetivamente.

O MMAE é o principal metabolito de brentuximab vedotina. As medianas da C_{max} , da AUC e da T_{max} do MMAE após uma dose única de 1,8 mg/kg do CAF, num estudo de fase 1, foi aproximadamente 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dia e 2,09 dias, respetivamente. As exposições ao MMAE diminuíram após múltiplas doses de brentuximab vedotina com aproximadamente 50% a 80% da exposição da primeira dose a ser observada aquando das doses subsequentes. O MMAE é ainda metabolizado num metabolito principal igualmente potente; no entanto, a sua exposição tem uma ordem de grandeza inferior à do MMAE. Desta forma, não é provável que tenha qualquer contribuição substancial nos efeitos sistémicos do MMAE.

No primeiro ciclo, a elevada exposição ao MMAE esteve associada a uma diminuição absoluta da contagem de neutrófilos.

Distribuição

In vitro, a ligação do MMAE às proteínas plasmáticas humanas variou entre 68 e 82%. Não é provável que o MMAE desloque ou seja deslocado por medicamentos com uma elevada ligação a essas proteínas. *In vitro*, o MMAE foi um substrato da P-gp e não foi um inibidor da P-gp em concentrações clínicas.

Nos humanos, o volume de distribuição médio no estado estacionário foi de aproximadamente 6-10 l para o CAF. Com base na estimativa farmacocinética da população, o volume de distribuição aparente típico (VM e VMP) do MMAE foi de 7,37 l e 36,4 l respetivamente.

Biotransformação

Prevê-se que o CAF seja catabolizado como uma proteína sendo os seus aminoácidos componentes reciclados ou eliminados.

Os dados *in vivo* em animais e humanos sugerem que apenas uma pequena fração do MMAE libertado de brentuximab vedotina é metabolizada. Os níveis dos metabolitos do MMAE não foram determinados no plasma humano. Pelo menos um metabolito do MMAE demonstrou ser ativo *in vitro*.

O MMAE é um substrato do CYP3A4 e possivelmente do CYP2D6. Os dados *in vitro* indicam que o metabolismo do MMAE que ocorre é principalmente através da oxidação pelo CYP3A4/5. Os estudos *in vitro* utilizando microsomas hepáticos humanos indicam que o MMAE inibe apenas o CYP3A4/5 em concentrações muito superiores às alcançadas durante a aplicação clínica. O MMAE não inibe outras isoformas.

O MMAE não induziu quaisquer outras enzimas CYP450 principais em culturas primárias de hepatócitos humanos.

Eliminação

O CAF é eliminado por catabolismo com uma depuração e semivida estimadas de 1,457 l/dia e 4-6 dias, respetivamente.

A eliminação do MMAE foi limitada pela sua taxa de libertação do CAF, a depuração aparente típica e a semivida do MMAE foi de 19,99 l/dia e 3-4 dias, respetivamente.

Foi realizado um estudo de excreção em doentes que receberam uma dose de 1,8 mg/kg de brentuximab vedotina. Aproximadamente 24% do MMAE total administrado como parte do CAF durante uma perfusão de brentuximab vedotina foi recuperado tanto na urina como nas fezes durante um período de 1 semana. Do MMAE recuperado, aproximadamente 72% foi recuperado nas fezes. Uma quantidade menor de MMAE (28%) foi excretada na urina.

Farmacocinética em populações especiais

A análise farmacocinética da população demonstrou que a concentração de albumina sérica na avaliação inicial foi uma covariável significativa da depuração de MMAE. A análise indicou que a depuração do MMAE foi duas vezes inferior em doentes com concentrações baixas de albumina sérica <3,0 g/dl em comparação com os doentes com concentrações de albumina sérica dentro do intervalo normal.

Compromisso hepático

Um estudo avaliou a farmacocinética (PK) do brentuximab vedotina e do MMAE após a administração de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a doentes com compromisso hepático ligeiro (Child-Pugh A; n=1), moderado (Child-Pugh B; n=5) e grave (Child-Pugh C; n=1). Em comparação com doentes com função hepática normal, a exposição ao MMAE aumentou aproximadamente 2,3 vezes (IC 90% 1,27-4,12 vezes) em doentes com compromisso hepático.

Compromisso renal

Um estudo avaliou a PK do brentuximab vedotina e do MMAE após a administração de 1,2 mg/kg de ADCETRIS a doentes com compromisso renal ligeiro (n=4), moderado (n=3) e grave (n=3). Em comparação com doentes com função renal normal, a exposição ao MMAE aumentou aproximadamente 1,9 vezes (IC 90% 0,85-4,21 vezes) em doentes com compromisso renal grave (*clearance* de creatinina < 30 ml/min). Não foi observado nenhum efeito em doentes com compromisso renal ligeiro ou moderado.

Idosos

Os estudos clínicos com brentuximab vedotina não incluíram um número suficiente de doentes com idade igual ou superior a 65 anos para determinar se estes respondem ao tratamento de forma diferente em relação aos doentes mais novos.

População pediátrica

Os estudos clínicos com brentuximab vedotina não incluíram um número suficiente de doentes com idade inferior a 18 anos para determinar se o perfil farmacocinético difere em relação ao dos doentes adultos.

5.3 Dados de segurança pré-clínica

O MMAE demonstrou possuir propriedades aneugénicas num estudo *in vivo* de micronúcleos da medula óssea de ratos. Estes resultados foram consistentes com o efeito farmacológico do MMAE no aparelho mitótico (dissolução da rede de microtúbulos) nas células.

Os efeitos de brentuximab vedotina na fertilidade humana masculina e feminina não foram estudados. No entanto, resultados de estudos de toxicidade de dose repetida em ratos indicam que brentuximab vedotina tem o potencial de comprometer a função reprodutora e a fertilidade masculina. A atrofia e degeneração testicular foram parcialmente reversíveis no seguimento de um período de 16 semanas sem tratamento.

Brentuximab vedotina causou letalidade embriofetal em ratos fêmea grávidas.

Em estudos não-clínicos, foi observada depleção linfóide e diminuição do peso do timo, consistente com a dissolução farmacológica dos microtúbulos causada pelo MMAE derivado de brentuximab vedotina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado
Citrato de sódio di-hidratado
 α,α -trealose di-hidratada
Polissorbato 80

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

4 anos.

Após reconstituição/diluição, do ponto de vista microbiológico, o medicamento deve ser utilizado imediatamente. Contudo, a estabilidade física e química em uso foi demonstrada durante 24 horas a 2°C-8°C.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C-8°C).

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem de origem para proteger da luz.

Condições de conservação do medicamento após reconstituição e diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro tipo I com uma rolha de borracha de butilo e uma cápsula de fecho de alumínio/plástico, contendo 50 mg de pó.

Embalagem de 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Precauções gerais

Devem ser adotados procedimentos para o correto manuseamento e eliminação dos medicamentos anticancerígenos.

Deve ser seguida uma técnica asséptica adequada durante o manuseamento deste medicamento.

Instruções para reconstituição

Cada frasco para injetáveis de utilização única deve ser reconstituído com 10,5 ml de água para preparações injetáveis para uma concentração final de 5 mg/ml. Cada frasco contém um excedente de 10% originando 55 mg de ADCETRIS por frasco e um volume total reconstituído de 11 ml.

1. Direcionar o fluxo na direção da parede do frasco para injetáveis e não diretamente para a massa ou pó.
2. Rodar suavemente o frasco para injetáveis para facilitar a dissolução. NÃO AGITAR.
3. A solução reconstituída que se encontra dentro do frasco para injetáveis é uma solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente, com um pH final de 6,6.
4. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para detecção de partículas estranhas e/ou descoloração. Se for observada qualquer uma das situações, elimine a solução reconstituída.

Preparação da solução para perfusão

Deve ser retirada uma quantidade adequada de ADCETRIS reconstituído do(s) frasco(s) para injetáveis e adicionada a um saco de perfusão contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, para alcançar uma concentração final de 0,4-1,2 mg/ml de ADCETRIS. O volume de diluente recomendado é 150 ml. ADCETRIS reconstituído também pode ser diluído em solução a 5% de dextrose injetável ou em solução de Lactato de Ringer injetável.

Inverter suavemente o saco para misturar a solução que contém ADCETRIS. NÃO AGITAR.

Qualquer porção dentro do frasco para injetáveis, após remoção do volume de diluição, deve ser eliminada de acordo com as exigências locais.

Não adicionar outros medicamentos à solução de perfusão ADCETRIS preparada ou ao conjunto de perfusão intravenosa. A linha de perfusão deve ser lavada após a administração com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, solução a 5% de dextrose injetável ou solução de Lactato de Ringer injetável.

Após diluição, realizar imediatamente a perfusão de ADCETRIS à taxa de perfusão recomendada.

O tempo total de conservação da solução desde a reconstituição até à perfusão não deve exceder 24 horas.

Determinação da dose:

Cálculo para determinar a dose total de ADCETRIS (ml) que deve ser ainda mais diluída (ver secção 4.2):

$$\frac{\text{Dose de ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{peso corporal do doente (kg)}}{\text{Concentração do frasco para injetáveis reconstituído (5 mg/ml)}} = \text{Total da dose de ADCETRIS a ser melhor diluída}$$

Nota: Se o peso do doente for superior a 100 kg, para o cálculo da dose deve usar 100 kg. A dose máxima recomendada é 180 mg.

Cálculo para determinar o número total de frascos para injetáveis de ADCETRIS necessários:

$$\frac{\text{Dose de ADCETRIS total (ml) a administrar}}{\text{Volume total por frasco (10 ml/frasco)}} = \text{Número de frascos para injetáveis necessários de ADCETRIS}$$

Tabela 11: Exemplos de cálculos para doentes que recebem a dose recomendada de 1,8 mg/kg de ADCETRIS para pesos que variam entre 60 kg e 120 kg

Peso do doente (kg)	Dose total = peso do doente multiplicado pela dose recomendada [1,8 mg/kg^a]	Volume total a diluir^b = dose total dividida pela concentração do frasco para injetáveis reconstituído [5 mg/ml]	Número de frascos para injetáveis necessários = volume total a diluir dividido por volume total por frasco para injetáveis [10 ml/frasco para injetáveis]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 frascos para injetáveis
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 frascos para injetáveis
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 frascos para injetáveis
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 frascos para injetáveis

- Para uma dose reduzida, use 1,2 mg/kg para o cálculo.
- Para ser diluído em 150 ml de diluente e administrar por perfusão intravenosa durante 30 minutos, a cada 3 semanas.
- Se o peso do doente for superior a 100 kg, para o cálculo da dose deve usar 100 kg.
- A dose máxima recomendada é 180 mg.

Eliminação

ADCETRIS é apenas para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/794/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 25 de outubro de 2012

Data da última renovação: 21 de outubro de 2016

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTERES PONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**
- E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA**

A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço dos fabricantes da substância ativa de origem biológica

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
Reino Unido

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Suíça

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Áustria

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Itália

O folheto informativo que acompanha o medicamento tem de mencionar o nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote em causa.

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios Periódicos de Segurança**

Os requisitos para a apresentação de relatórios periódicos de segurança para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de Gestão do Risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da Autorização de Introdução no Mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado

- A pedido da Agência Europeia do Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

E. OBRIGAÇÕES ESPECÍFICAS PARA COMPLETAR AS MEDIDAS DE PÓS-AUTORIZAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO CONDICIONADA

Sendo esta uma autorização de introdução no mercado condicionada e de acordo com o Artigo 14(7) do Regulamento (CE) No 726/2004, o Titular da AIM deverá completar, dentro dos prazos indicados, as seguintes medidas:

Descrição	Data limite
Apresentação dos resultados do Estudo não-intervencional de Segurança Pós-Autorização (PASS) em curso realizado nas populações de doentes com LH e LAGCs (Estudo MA25101).	Segunda análise preliminar: na renovação anual de 2017. Relatório final do estudo: 31/12/2020
Realizar um estudo com um único braço de tratamento numa população de doentes semelhante à da população de doentes com LAGCs para análise da taxa de resposta, da duração da resposta, da taxa de transplante autólogo de células estaminais (TACE) (segundo transplante) e dos dados obtidos a partir das subpopulações (incluindo, mas não limitado necessariamente à idade e classificação ALK) com base num protocolo estabelecido pelo CHMP (Estudo C25006)	Relatório final do estudo: Q1 2021

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

ADCETRIS 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
brentuximab vedotina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de brentuximab vedotina.

Após a reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 5 mg/ml de brentuximab vedotina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Excipientes: Ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio di-hidratado, α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 80

Consultar o folheto informativo para mais informações.

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão

1 frasco para injetáveis

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após reconstituição e diluição.

Consultar o folheto informativo.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

VAL.

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

Exclusivamente para utilização única.

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dinamarca

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/12/794/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lote

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

Medicamento sujeito a receita médica restrita.

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

RÓTULO DO FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

ADCETRIS 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão
brentuximab vedotina
Via IV

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Para utilização intravenosa após reconstituição e diluição.

3. PRAZO DE VALIDADE

VAL.

4. NÚMERO DO LOTE

Lote

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTRAS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

Adcetris 50 mg pó para concentrado para solução para perfusão brentuximab vedotina

▼ Este medicamento está sujeito a monitorização adicional. Isto irá permitir a rápida identificação de nova informação de segurança. Poderá ajudar, comunicando quaisquer efeitos secundários que tenha. Para saber como comunicar efeitos secundários, veja o final da secção 4.

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico.
- Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é Adcetris e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Adcetris
3. Como lhe será administrado Adcetris
4. Efeitos secundários possíveis
5. Como conservar Adcetris
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é Adcetris e para que é utilizado

Adcetris contém a substância ativa **brentuximab vedotina**, um agente anticancerígeno, que é constituído por um anticorpo monoclonal ligado a uma substância destinada a destruir as células cancerígenas. Esta substância chega às células cancerígenas através do anticorpo monoclonal. Um anticorpo monoclonal é uma proteína que reconhece determinadas células cancerígenas.

Adcetris é utilizado para tratar o linfoma de Hodgkin clássico que:

- reapareceu após, ou não respondeu a uma perfusão das suas próprias células estaminais saudáveis no seu corpo (transplante autólogo de células estaminais), ou
- reapareceu após, ou nunca respondeu a pelo menos dois tratamentos anteriores, e onde não podia receber tratamentos anticancerígenos combinados adicionais ou receber um transplante autólogo de células estaminais.

O linfoma de Hodgkin clássico expressa proteínas específicas na superfície das células que são diferentes do linfoma de Hodgkin não clássico.

Adcetris é também utilizado para reduzir a probabilidade de recaída do linfoma de Hodgkin clássico após transplante autólogo de células estaminais em doentes com determinados fatores de risco.

Adcetris é utilizado para tratar o linfoma anaplásico de células grandes sistémico, que se encontra nos seus nódulos linfáticos e/ou noutras partes do seu corpo e que:

- não respondeu a outros tipos de tratamentos anticancerígenos, ou
- reapareceu após tratamento anticancerígeno anterior.

O linfoma de Hodgkin e o linfoma anaplásico de células grandes sistémico são ambos tipos de cancro dos glóbulos brancos.

2. O que precisa de saber antes de lhe ser administrado Adcetris

NÃO utilize Adcetris:

- se tem alergia a brentuximab vedotina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- se está a utilizar atualmente a bleomicina, um agente anticancerígeno.

Advertências e precauções

A primeira vez que receber este medicamento e durante o curso do tratamento, informe o seu médico se:

- sentir confusão, problemas de raciocínio, perda de memória, visão turva ou perda de visão, diminuição da força, diminuição do controlo ou sensibilidade num braço ou perna, alteração da marcha ou falta de equilíbrio, uma vez que estes sintomas podem estar associados a um problema cerebral grave e potencialmente fatal conhecido por leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP). Se tiver estes sintomas antes de iniciar o tratamento com este medicamento, informe imediatamente o seu médico sobre quaisquer alterações nestes sintomas. Também deve informar o seu cônjuge ou prestador de cuidados sobre o seu tratamento, uma vez que estes podem reparar em sintomas dos quais não se aperceba;
- tiver dores de estômago graves e persistentes, com ou sem náuseas e vômitos, uma vez que estes podem ser sintomas de uma doença grave e potencialmente fatal, conhecida como pancreatite (inflamação do pâncreas).
- tiver aparecimento ou agravamento de falta de ar ou tosse, pois estes podem ser sintomas de uma complicação pulmonar grave e potencialmente fatal (toxicidade pulmonar);
- está a tomar, ou tomou anteriormente, medicamentos que podem afetar o seu sistema imunitário, tais como agentes quimioterapêuticos ou imunossupressores;
- tem, ou pensa ter, uma infeção. Algumas infeções podem ser graves e podem ser causadas por vírus, bactérias ou outras causas que poderão colocar a vida em risco;
- ouve um som sibilante quando respira (pieira)/tem dificuldade em respirar, urticária, comichão ou inchaço (sinais de uma reação causada pela perfusão). Para obter informações mais pormenorizadas, consulte “Reações relacionadas com a perfusão” na secção 4;
- tem qualquer problema com uma alteração na sensibilidade da pele, especialmente nas mãos ou pés, como dormência, formiguento, sensação de queimadura, dor, desconforto ou fraqueza (neuropatia);
- tem dores de cabeça, sente cansaço, tonturas, palidez (anemia) ou tem hemorragia (perda de sangue) ou nódoas negras invulgares sob a pele, hemorragia (perda de sangue) com uma duração superior à habitual quando faz análises, ou hemorragia (perda de sangue) das gengivas (trombocitopenia);
- tem arrepios ou tremores, ou sente-se quente. Deve medir a temperatura porque poderá ter febre. A febre acompanhada com uma contagem baixa de glóbulos brancos pode indicar uma infeção grave;
- tem tonturas, urina com menos frequência, sente confusão, vômitos, náuseas, inchaço, falta de ar ou perturbações do ritmo cardíaco (estes sintomas podem indicar uma complicação potencialmente fatal conhecida por síndrome de lise tumoral);
- tem sintomas semelhantes aos da gripe acompanhados por erupção na pele avermelhada ou arroxeadada dolorosa que se espalha e forma bolhas, incluindo extenso descolamento da pele que pode ser fatal (estes sintomas podem indicar uma reação cutânea grave conhecida por síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica);
- surgirem ou tiver agravamento de dores de estômago, náuseas, vômitos, obstipação, pois estes podem ser sintomas de complicações no estômago ou intestino (complicações gastrointestinais) graves e potencialmente fatais;
- tem resultados anormais de testes da função hepática, pois estes podem estar relacionados com uma lesão hepática (hepatotoxicidade) grave e potencialmente fatal. A doença hepática e outras condições médicas que possam ter existido antes de começar a tomar Adcetris, bem como outras medicações que esteja a tomar atualmente, podem aumentar o risco de lesão hepática;

- sente cansaço, urina com frequência, aumento de sensação de sede, aumento de apetite acompanhado de perda de peso não intencional, ou irritabilidade (hiperglicemia);
- tem problemas nos rins ou no fígado.

O seu médico irá realizar análises ao sangue para certificar-se de que é seguro para si receber este medicamento.

Outros medicamentos e Adcetris

Informe o seu médico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos à base de plantas e outros medicamentos que pode obter sem receita.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Juntamente com o seu parceiro sexual, devem utilizar dois métodos contraceptivos efectivos durante o seu tratamento com este medicamento. As mulheres devem continuar a utilizar métodos contraceptivos durante 6 meses após a última dose de Adcetris.

Não deve utilizar este medicamento se estiver grávida, exceto se decidir juntamente com o seu médico que os benefícios ultrapassam os riscos potenciais para o feto.

É importante informar o seu médico antes e durante o tratamento se está grávida, se pensa estar grávida ou planeia engravidar.

Se está a amamentar, deve ponderar com o seu médico se deve receber este medicamento.

Os homens tratados com este medicamento são aconselhados a congelar e guardar amostras de esperma antes do tratamento. Os homens a receber tratamento com este medicamento são aconselhados a não ter filhos durante o tratamento e até 6 meses após a última dose.

Condução de veículos e utilização de máquinas

O tratamento pode influenciar a sua capacidade de conduzir ou operar máquinas. Se se sentir indisposto durante o tratamento não conduza ou opere máquinas.

Adcetris contém sódio

Este medicamento contém um máximo de 2,1 mmol (ou 47 mg) de sódio por dose. Esta informação deve ser tida em consideração em doentes com um regime alimentar com sódio controlado.

3. Como lhe será administrado Adcetris

Se tiver dúvidas relativamente à utilização deste medicamento, fale com o seu médico ou com o enfermeiro que está a administrar a perfusão.

Dose e frequência

A dose deste medicamento depende do seu peso corporal. A dose inicial de Adcetris é 1,8 mg/kg, administrada uma vez a cada 3 semanas, durante um período máximo de um ano. O seu médico poderá diminuir a sua dose inicial para 1,2 mg/kg se tiver problemas nos rins ou no fígado.

Adcetris destina-se a ser administrado apenas a adultos. Não se destina a ser utilizado em crianças.

Como é administrado Adcetris

Este medicamento é administrado numa veia (injeção intravenosa) por perfusão. É administrado pelo seu médico ou enfermeiro durante 30 minutos. O seu médico ou enfermeiro também irão monitorizá-lo(a) durante e após a perfusão.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico.

4. Efeitos secundários possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos secundários, embora estes não se manifestem em todas as pessoas.

Reações relacionadas com a perfusão

Este tipo de medicamentos (anticorpos monoclonais) pode causar reações relacionadas com a perfusão, tais como:

- erupção na pele
- falta de ar
- dificuldade em respirar
- tosse
- sensação de aperto no peito
- febre
- dor nas costas
- arrepios
- dor de cabeça
- enjoos (náuseas) ou indisposição (vómitos).

As reações relacionadas com a perfusão resultantes deste medicamento afetam mais de 1 em 10 pessoas.

De forma geral, este tipo de reações ocorre dentro de alguns minutos até várias horas após terminar a perfusão. No entanto, estas podem desenvolver-se após várias horas da perfusão terminar, embora seja pouco frequente. Estas reações relacionadas com a perfusão podem ser graves ou mesmo fatais (conhecidas como reações anafiláticas). Desconhece-se a frequência com que as reações relacionadas com a perfusão são graves ou fatais.

Podem ser-lhe administrados outros medicamentos, tais como

- anti-histamínicos, corticosteroides ou paracetamol
- para ajudar a reduzir o aparecimento de algumas das reações referidas acima, se estas já tiverem ocorrido anteriormente ao receber este tipo de medicamento.

Se pensa que já teve uma reação semelhante anteriormente, informe o seu médico ANTES de lhe ser administrado este medicamento.

Se desenvolver reações relacionadas com a perfusão (como referido anteriormente), o seu médico pode interromper a administração deste medicamento e iniciar tratamento de suporte.

Se a perfusão for reiniciada, o seu médico pode aumentar o tempo de duração da perfusão de modo a conseguir tolerá-la melhor.

Informe imediatamente o seu médico se verificar algum dos sintomas seguintes, dado que alguns deles podem indicar um problema grave ou potencialmente fatal:

- sintomas de leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) como confusão, problemas de raciocínio, perda de memória, visão turva ou perda de visão, diminuição da força, diminuição do controlo ou sensibilidade num braço ou perna, alteração da marcha ou falta de equilíbrio, (para obter informações mais pormenorizadas, consulte a secção 2). A frequência desta condição não pode ser estimada a partir dos dados disponíveis.

- sintomas de inflamação do pâncreas (pancreatite), como dor de estômago grave e persistente, com ou sem náuseas e vômitos (afeta menos de 1 em cada 100 pessoas).
- falta de ar ou tosse (afeta mais de 1 em cada 10 pessoas)
- sintomas semelhantes aos da gripe acompanhados por erupção na pele avermelhada ou arroxeadada dolorosa que se espalha e forma bolhas, incluindo extenso descolamento da pele (afeta menos de 1 em 1000 pessoas)
- uma alteração na sensibilidade, especialmente na pele, dormência, formigueiro, desconforto, sensação de queimadura, fraqueza, dor nas mãos ou nos pés (neuropatia – afeta mais de 1 em 10 pessoas)
- sensação de fraqueza (afeta mais de 1 em 10 pessoas)
- obstipação (afeta mais de 1 em 10 pessoas)
- diarreia, vômitos (afeta mais de 1 em 10 pessoas)
- arrepios ou tremores (afeta mais de 1 em 10 pessoas)
- sensação de cansaço, urina com frequência, aumento da sensação de sede, aumento de apetite acompanhado de perda de peso não intencional e irritabilidade (estes sinais podem indicar hiperglicemia, que afeta menos de 1 em 10 pessoas)
- hemorragia (perda de sangue) ou nódulos negros invulgares sob a pele, hemorragia (perda de sangue) com uma duração superior à habitual quando faz análises, hemorragia (perda de sangue) das gengivas (estes sintomas podem indicar trombocitopenia, que afeta menos de 1 em 10 pessoas)
- dores de cabeça, tonturas, palidez (estes sinais podem indicar anemia, que afeta menos de 1 em 10 pessoas).

Pode apresentar os seguintes efeitos secundários:

Efeitos secundários muito frequentes (afetam mais de 1 em 10 pessoas)

- níveis baixos de glóbulos brancos
- infecção do trato respiratório superior
- perda de peso
- infecção
- náuseas
- dor abdominal
- comichão
- perda ou enfraquecimento do cabelo não habitual
- dor muscular
- dor articular ou articulações dolorosas e inchadas

Efeitos secundários frequentes (afetam menos de 1 em 10 pessoas)

- uma infecção no sangue (sépsis) e/ou choque séptico (um tipo de sépsis com risco de vida); pneumonia
- níveis baixos de plaquetas no sangue
- tonturas
- bolhas que podem formar crosta ou escara
- níveis elevados de açúcar no sangue
- aumento dos níveis de enzimas hepáticas

Efeitos secundários pouco frequentes (afetam menos de 1 em 100 pessoas)

- síndrome de lise tumoral – uma condição que coloca potencialmente a vida em risco, em que pode sentir tonturas, urinar com menos frequência, sentir confusão, vômitos, náuseas, inchaço, falta de ar ou perturbações do ritmo cardíaco
- manchas dolorosas de cor creme-amarelada em relevo na boca (sapinhos)
- infecção nova ou recorrente por citomegalovírus (CMV)

Efeitos secundários raros (afetam menos de 1 em 1000 pessoas)

- síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica – um distúrbio raro e grave em que pode apresentar sintomas semelhantes aos da gripe, acompanhados por erupção na pele

avermelhada ou arroxeadada dolorosa que se espalha e forma bolhas, incluindo extenso descolamento da pele

Desconhecido (a frequência não pode ser calculada a partir dos dados disponíveis)

- redução do número de células brancas do sangue com febre

Comunicação de efeitos secundários

Se tiver quaisquer efeitos secundários, incluindo possíveis efeitos secundários não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos secundários diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos secundários, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar Adcetris

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após “VAL.”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis antes da abertura: Conservar no frigorífico (2°C-8°C). Não congelar. Manter o frasco para injetáveis dentro da embalagem exterior para proteger da luz.

Solução reconstituída/diluída: Utilizar imediatamente ou conservar no frigorífico (2°C-8°C) e utilizar no período de 24 horas.

Não utilize este medicamento se verificar partículas ou descoloração antes da administração.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. O médico ou o enfermeiro eliminarão este medicamento. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de Adcetris

- A substância ativa é brentuximab vedotina. Cada frasco para injetáveis contém 50 mg de brentuximab vedotina. Após a reconstituição, cada ml de solução contém 5 mg de Adcetris.
- Os outros componentes são ácido cítrico mono-hidratado, citrato de sódio di-hidratado, α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 80. Consulte a secção 2 para obter mais informações sobre o sódio.

Qual o aspeto de Adcetris e conteúdo da embalagem

Adcetris é uma massa ou pó para concentrado para solução para perfusão, de cor branca a esbranquiçada, disponível em frasco de vidro para injetáveis.

Cada embalagem de Adcetris consiste num frasco para injetáveis.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dinamarca

Fabricante

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straße 25
A-4020 Linz
Áustria

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Itália

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

Belgium

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36;
+ 359 2 958 15 29

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234 722 722

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 11 11

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: 0800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
lt-info@takeda.com

Luxemburg

Takeda Belgium
Tel/Tél: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Nederland

Takeda Nederland bv
Tel: +31 23 56 68 777
nl.medical.info@takeda.com

Norge

Takeda Nycomed AS
Tlf: +47 6676 3030
infonorge@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

Polska

Takeda Polska Sp. z o.o
tel. + 48 22 608 13 00

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96

Ireland

Takeda Products Ireland Limited
Tel: +44 (0)1628 537 900

Ísland

Vistor hf.
tel: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
info@potamitismedicare.com

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija
Tel: + 386 (0) 59 082 480

Slovenská republika

Takeda Pharmaceuticals Slovakia s.r.o.
Tel: +421 (2) 20 602 600

Suomi/Finland

Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: +46 8 731 28 00
infosweden@takeda.com

United Kingdom

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0)1628 537 900

Este folheto foi revisto pela última vez em .

Foi concedida a este medicamento uma “Autorização de Introdução no Mercado condicionada”. Isto significa que se aguarda mais informação sobre este medicamento.

A Agência Europeia de Medicamentos irá rever, pelo menos uma vez por ano, nova informação sobre este medicamento e este folheto será atualizado se necessário.

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde:

Instruções para reconstituição

Cada frasco para injetáveis de utilização única deve ser reconstituído com 10,5 ml de água para preparações injetáveis para uma concentração final de 5 mg/ml. Cada frasco contém um excedente de 10% originando 55 mg de Adcetris por frasco e um volume total reconstituído de 11 ml.

1. Direcionar o fluxo na direção da parede do frasco para injetáveis e não diretamente para a massa ou pó.
2. Rodar suavemente o frasco para injetáveis para facilitar a dissolução. NÃO AGITAR.
3. A solução reconstituída que se encontra dentro do frasco para injetáveis é uma solução incolor, transparente a ligeiramente opalescente, com um pH final de 6,6.
4. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para deteção de partículas estranhas e/ou descoloração. Se for observada qualquer uma das situações, elimine a solução reconstituída.

Preparação da solução para perfusão

Deve ser retirada uma quantidade adequada de Adcetris reconstituído do(s) frasco(s) para injetáveis e adicionada a um saco de perfusão contendo cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, para alcançar uma concentração final de 0,4-1,2 mg/ml de Adcetris.

O volume de diluente recomendado é 150 ml.

Adcetris reconstituído também pode ser diluído em solução a 5% de dextrose injetável ou em solução de Lactato de Ringer injetável.

Inverter suavemente o saco para misturar a solução que contém Adcetris. **NÃO AGITAR.**

Qualquer porção dentro do frasco para injetáveis, após remoção do volume de diluição, deve ser eliminado de acordo com as exigências locais.

Não adicionar outros medicamentos à solução de perfusão Adcetris preparada ou ao conjunto de perfusão intravenosa. A linha de perfusão deve ser lavada após a administração com cloreto de sódio 9 mg/ml (0,9%) solução injetável, solução a 5% de dextrose injetável ou solução de Lactato de Ringer injetável.

Após diluição, realizar imediatamente a perfusão de Adcetris à taxa de perfusão recomendada.

O tempo total de conservação da solução desde a reconstituição até à perfusão não deve exceder 24 horas.

Eliminação

Adcetris é apenas para utilização única.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.