

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

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.

Cada frasco para injetáveis contém aproximadamente 2 mg de polissorbato 80.

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

Linfoma de Hodgkin

ADCETRIS em combinação com doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) é indicado para doentes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30⁺ estadio III ou IV não previamente tratado (ver secções 4.2 e 5.1).

ADCETRIS em combinação com etoposido, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbazina, dexametasona (BrECADD) é indicado para doentes adultos com LH CD30⁺ estadio IIB com fatores de risco, estadio III ou estadio IV não previamente tratado (ver secções 4.2 e 5.1).

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

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

1. no seguimento de TACE, ou
2. no seguimento de pelo menos duas terapêuticas prévias quando o TACE ou a quimioterapia combinada não constituem uma opção de tratamento.

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

ADCETRIS em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP) é indicado para doentes adultos com linfoma anaplásico de células grandes sistémico (LAGs) não previamente tratado (ver secção 5.1).

ADCETRIS é indicado para o tratamento de doentes adultos com LAGs recidivante ou refratário.

Linfoma cutâneo de células T

ADCETRIS é indicado para o tratamento de doentes adultos com linfoma cutâneo de células T (LCCT) CD30⁺ após pelo menos 1 terapêutica sistémica prévia (ver secção 5.1).

4.2 Posologia e modo de administração

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

Posologia

LH não previamente tratado

ADCETRIS + AVD

A dose recomendada em combinação com a quimioterapia [AVD: doxorrubicina (A), vinblastina (V) e dacarbazina (D)] é de 1,2 mg/kg administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias durante 6 ciclos (ver secção 5.1).

Para todos os doentes adultos com LH não previamente tratado a receberem terapêutica de combinação, recomenda-se, desde a primeira dose, a profilaxia primária com suporte de fatores de crescimento (G-CSF) (ver secção 4.4).

Consulte o resumo das características do medicamento (RCM) de agentes de quimioterapia administrados em combinação com ADCETRIS para doentes com LH não previamente tratado.

BrECADD

A dose recomendada em combinação com a quimioterapia (etoposido (E), ciclofosfamida (C), doxorrubicina (A), dacarbazina (D), dexametasona (D) [BrECADD]) é de 1,8 mg/kg administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas até um máximo de 6 ciclos (ver secção 5.1).

A profilaxia primária com suporte de fatores de crescimento (G-CSF) tem de ser administrada com início no dia 5 de cada ciclo a todos os doentes adultos com LH não previamente tratado que recebam terapêutica combinada (ver secção 4.4). Recomenda-se o pré-tratamento com dexametasona durante 4 dias antes do primeiro ciclo de quimioterapia em doentes com idade > 40 anos ou de acordo com o critério do médico.

Tem de ser administrada uma profilaxia antibiótica 3 x/semana durante toda a quimioterapia.

Consulte a Tabela 4 para recomendações posológicas de agentes de quimioterapia administrados em combinação com ADCETRIS para doentes com LH não previamente tratado.

LH com risco aumentado de recidiva ou progressão

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

O tratamento com ADCETRIS deverá ter início após recuperação do TACE com base no parecer clínico. Estes doentes deverão receber até 16 ciclos (ver secção 5.1).

LH recidivante ou refratário

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

A dose inicial recomendada para o retratamento dos doentes 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).

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

Os doentes cuja doença estabilize ou que apresentem melhorias devem receber no mínimo 8 ciclos e até um máximo de 16 ciclos (aproximadamente 1 ano) (ver secção 5.1).

LACGs não previamente tratado

A dose recomendada em combinação com quimioterapia (ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H] e prednisona [P], [CHP]) é de 1,8 mg/kg administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas durante 6 a 8 ciclos (ver secção 5.1).

Para todos os doentes adultos com LACGs não previamente tratados a receberem terapêutica de combinação, recomenda-se, desde a primeira dose, a profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.4).

Consulte o RCM dos agentes de quimioterapia administrados em combinação com ADCETRIS para doentes com LACGs não previamente tratados.

LACGs recidivante ou refratário

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

A dose inicial recomendada para o retratamento de doentes que tenham respondido anteriormente ao tratamento com ADCETRIS é de 1,8 mg/kg administrado por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas. Em alternativa, o tratamento pode ser iniciado na última dose tolerada (ver secção 5.1).

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

Os doentes, cuja doença estabilize ou que apresentem melhorias, devem receber no mínimo 8 ciclos e até um máximo de 16 ciclos (aproximadamente 1 ano) (ver secção 5.1).

LCCT

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

Os doentes com LCCT devem receber até 16 ciclos (ver secção 5.1).

Geral

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

As contagens completas de sangue deverão ser monitorizadas antes da administração de cada dose deste tratamento (ver secção 4.4).

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

Ajustes da dose

Neutropenia

Se o doente desenvolver neutropenia durante o tratamento, esta deve ser controlada através de adiamentos na administração das doses ou ajuste da dose nos ciclos subsequentes. Ver a Tabela 1, Tabela 2, Tabela 3 e Tabela 4 para recomendações posológicas adequadas para tratamento em monoterapia e para terapêutica de combinação, respetivamente (ver também a secção 4.4).

Tabela 1: Recomendações posológicas em caso de neutropenia para tratamento em monoterapia

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 iniciais, em seguida retomar o tratamento com a mesma dose e regime posológico ^b . Considerar 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 (CTCAE) 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.

Tabela 2: Recomendações posológicas em caso de neutropenia durante terapêutica de combinação com AVD/CHP

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) ou 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)	Para todos os doentes adultos a receberem terapêutica de combinação, recomenda-se, desde a primeira dose, a profilaxia primária com G-CSF. Continuar com a mesma dose e regime posológico.

a. Classificação com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute* (NCI) (Instituto Nacional do Cancro) v4.03; ver neutrófilos/granulócitos; LIN = limite inferior do normal.

Tabela 3: Recomendações posológicas de brentuximab vedotina para toxicidades hematológicas durante a terapêutica de combinação com BrECADD

Grau de gravidade [sinais e sintomas (descrição abreviada de CTCAE ^a)]		Modificação da posologia
Leucócitos $\geq 2500/\text{mm}^3$ $\geq 2,5 \times 10^9/\text{l}$ OU Neutrófilos $\geq 1500/\text{mm}^3$ $\geq 1,5 \times 10^9/\text{l}$ E Trombócitos $\geq 80\,000/\text{mm}^3$ $\geq 80 \times 10^9/\text{l}$		Continuar com a mesma dose e regime posológico.
Leucócitos $< 2000\text{-}1000/\text{mm}^3$ $< 2,0\text{-}1,0 \times 10^9/\text{l}$ OU Neutrófilos $< 1000\text{-}500/\text{mm}^3$ $< 1,0\text{-}0,5 \times 10^9/\text{l}$ E Trombócitos $< 50\,000\text{-}25\,000/\text{mm}^3$ $< 50,0\text{-}25,0 \times 10^9/\text{l}$		Suspender o tratamento até que a toxicidade volte aos valores iniciais; se os acontecimentos não recuperarem até ao dia 28 do ciclo, pode ser considerada uma redução de dose de brentuximab vedotina 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Leucócitos $< 1000/\text{mm}^3$ $< 1,0 \times 10^9/\text{l}$ OU Neutrófilos $< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{l}$ E Trombócitos $< 25\,000/\text{mm}^3$ $< 25,0 \times 10^9/\text{l}$		Suspender o tratamento até que a toxicidade volte aos valores iniciais; em seguida, retomar o tratamento com brentuximab vedotina com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.

^a. Classificação com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute* (NCI) (Instituto Nacional do Cancro) v4.0; ver neutrófilos/granulócitos; LIN = limite inferior do normal.

Nos doentes que recebem o regime BrECADD, se ocorrerem um ou mais acontecimentos num determinado ciclo, a dose é reduzida para o nível abaixo e continua nos ciclos seguintes.

Se ocorrerem acontecimentos em dois ciclos sucessivos, a dose é reduzida para o valor inicial (ver Tabela 4). Os acontecimentos incluem leucopenia durante mais de 4 dias, trombocitopenia num ou mais dias, infeção Grau 4 com base nos CTCAE, outras toxicidades de Grau 4 com base nos CTCAE, e atraso no tratamento superior a 2 semanas devido a recuperação inadequada dos valores sanguíneos.

Tabela 4: Dose inicial e níveis de redução da dose para o regime de tratamento com BrECADD

Nível de dose	ciclofosfamida (C)	doxorrubicina (A)	etoposido (E)	dacarbazina (D)	dexametasona (D)
4 (dose inicial)	1250 mg/m ²	40 mg/m ²	150 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
3	1100 mg/m ²	40 mg/m ²	125 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
2	950 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
1	800 mg/m ²	40 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg
Nível base (dose mais baixa)	650 mg/m ²	35 mg/m ²	100 mg/m ²	250 mg/m ²	40 mg

Neuropatia periférica

Se ocorrer neuropatia periférica sensorial ou motora ou se ocorrer o seu agravamento durante o tratamento, consulte as Tabelas 5 e 6 para recomendações posológicas adequadas para tratamento em monoterapia e terapêutica de combinação, respetivamente (ver secção 4.4).

Tabela 5: Recomendações posológicas em caso de ocorrência ou agravamento da neuropatia periférica sensorial ou motora para tratamento em monoterapia

Gravidade da neuropatia periférica sensorial ou motora [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)	Suspender a dose até apresentar valores de toxicidade $\leq$ Grau 1 ou valores iniciais; em seguida, reiniciar o tratamento com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Grau 3 (interferência com as atividades da vida diária)	Suspender a dose até apresentar valores de toxicidade $\leq$ Grau 1 ou valores iniciais; em seguida, reiniciar o tratamento com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg 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 (CTCAE) do *National Cancer Institute* (NCI) (Instituto Nacional do Cancro) v3.0; ver neuropatia: motora; neuropatia: sensorial; e dor neuropática.

Tabela 6: Recomendações posológicas em caso de ocorrência ou agravamento da neuropatia periférica sensorial ou motora durante terapêutica de combinação

	Terapêutica de combinação com ADCETRIS + AVD	Terapêutica de combinação com ADCETRIS + CHP	Terapêutica de combinação com BrECADD
Gravidade da neuropatia periférica sensorial ou motora [sinais e sintomas (descrição abreviada de CTCAE^a)]	Modificação da dose e regime posológico	Modificação da dose e regime posológico	Modificação da dose e regime posológico
Grau 1 (parestesia e/ou perda de reflexos, sem perda de função)	Continuar com a mesma dose e regime posológico.	Continuar com a mesma dose e regime posológico.	Continuar com a mesma dose e regime posológico.
Grau 2 (interferência na função, mas não com as atividades da vida diária)	Reduzir a dose para 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg a cada 2 semanas.	<u>Neuropatia sensorial:</u> Continuar o tratamento com a mesma dose. <u>Neuropatia motora:</u> Reduzir a dose para 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.	Interromper o tratamento até que os sintomas voltem ao ≤ Grau 1 ou estado inicial; em seguida, reiniciar o tratamento com brentuximab vedotina a uma dose reduzida de 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas.
Grau 3 (interferência com as atividades da vida diária)	Interromper o tratamento com ADCETRIS até apresentar valores de toxicidade ≤ Grau 2; em seguida, reiniciar o tratamento com uma dose reduzida para 0,9 mg/kg até um máximo de 90 mg a cada 2 semanas.	<u>Neuropatia sensorial:</u> Reduzir a dose para 1,2 mg/kg até um máximo de 120 mg a cada 3 semanas. <u>Neuropatia motora:</u> Descontinuar o tratamento.	
Grau 4 (neuropatia sensorial que é incapacitante ou neuropatia motora que coloca a vida em risco ou leva a paralisia)	Descontinuar o tratamento.	Descontinuar o tratamento.	Descontinuar o tratamento.

^a. Classificação com base nos Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE) do *National Cancer Institute* (NCI) (Instituto Nacional do Câncer) v4.03; ver neuropatia: motora; neuropatia: sensorial; e dor neuropática.

Populações específicas de doentes

Compromisso renal e hepático

Terapêutica de combinação

Os doentes com compromisso renal deverão ser atentamente monitorizados em relação a acontecimentos adversos. Não existe experiência em ensaios clínicos na utilização de ADCETRIS em combinação com quimioterapia em doentes com compromisso renal, onde a creatinina sérica seja de $\geq 2,0$ mg/dl e/ou a depuração de creatinina ou depuração de creatinina calculada seja ≤ 40 ml/minuto. A utilização de ADCETRIS em combinação com quimioterapia deverá ser evitada em doentes com compromisso renal grave.

Os doentes com compromisso hepático deverão ser atentamente monitorizados em relação a acontecimentos adversos. A dose inicial recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a receber ADCETRIS em combinação com AVD é de 0,9 mg/kg administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 2 semanas. A dose inicial recomendada em doentes com compromisso hepático ligeiro a receber ADCETRIS em combinação com CHP é de 1,2 mg/kg administrada por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas. Não existe experiência em ensaios clínicos na utilização de ADCETRIS em combinação com quimioterapia em doentes com compromisso hepático, onde a bilirrubina total seja $> 1,5$ vezes o limite superior normal (LSN) (a menos que devido à síndrome de Gilbert) ou a aspartato aminotransferase (AST) ou a alanina aminotransferase (ALT) sejam > 3 vezes o LSN ou > 5 vezes o LSN, caso a elevação destes possa ser razoavelmente atribuída à presença do LH no fígado. A utilização de ADCETRIS em combinação com a quimioterapia deverá ser evitada em doentes com compromisso hepático moderado a grave.

Monoterapia

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).

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 atentamente monitorizados para acontecimentos adversos (ver secção 5.2).

Idosos

As recomendações posológicas para doentes com idade igual ou superior a 65 anos são as mesmas das para os adultos. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2.

A segurança e eficácia do ADCETRIS como parte do regime BrECADD em doentes com idade igual ou superior a 60 anos não foi estabelecida.

População pediátrica

A segurança e a eficácia de ADCETRIS em crianças com idade inferior a 18 anos não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis são descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2, mas nenhuma recomendação posológica pode ser efetuada.

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 ADCETRIS não deve ser administrado por via intravenosa sob a forma de injeção direta ou bólus. O ADCETRIS 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 ADCETRIS causa toxicidade pulmonar (ver secção 4.5).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Leucoencefalopatia multifocal progressiva

Em doentes tratados com ADCETRIS, pode ocorrer a reativação do vírus de John Cunningham (VJC) resultando em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LMP) e morte. 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 VJC latente e é frequentemente fatal.

Os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente à ocorrência ou agravamento de sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais, o que pode sugerir LMP. ADCETRIS deve ser suspenso 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 VJC por reação em cadeia da polimerase (PCR), ou uma biopsia cerebral com evidência do VJC. Um PCR do VJC negativa não exclui LMP. Pode ser necessário seguimento e avaliação adicionais se não for possível estabelecer um diagnóstico alternativo. A administração de ADCETRIS 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 ADCETRIS. Foram relatados casos fatais.

Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados relativamente à ocorrência ou agravamento de dores abdominais, 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 ADCETRIS deve ser suspenso em qualquer caso de suspeita de pancreatite aguda. O tratamento com ADCETRIS 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 de dificuldade respiratória aguda (SDRA), alguns com desfechos fatais, em doentes tratados com ADCETRIS. Apesar de não ter sido estabelecida uma associação causal com o ADCETRIS, o risco de toxicidade pulmonar não pode ser excluído. No caso de ocorrência ou agravamento de sintomas pulmonares (p. ex., 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 ADCETRIS 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, (reativação de) citomegalovírus (CMV) e infeções oportunistas tais como pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e candidíase oral foram relatadas em doentes tratados com ADCETRIS. Os doentes devem ser cuidadosamente monitorizados durante o tratamento relativamente à ocorrência de infeções oportunistas e potencialmente graves.

Reações relacionadas com a perfusão

Têm sido 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 ADCETRIS deve ser descontinuada imediata e permanentemente, devendo ser administrada terapêutica médica apropriada.

Se ocorrer uma RRP, a perfusão 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 tenham sofrido 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 ADCETRIS. 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

ADCETRIS pode causar neuropatia periférica, quer sensorial quer motora. A neuropatia periférica induzida por ADCETRIS é normalmente um efeito da exposição cumulativa a este medicamento, sendo reversível na maioria dos casos. Em ensaios clínicos, a maioria dos doentes teve resolução ou melhoria dos sintomas (ver secção 4.8). 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 pré-existente podem necessitar de adiar ou reduzir a dose de ADCETRIS ou descontinuar o tratamento (ver secção 4.2).

Toxicidade hematológica

Pode ocorrer anemia de grau 3 ou grau 4, trombocitopenia e neutropenia prolongada (≥ 1 semana) de grau 3 ou grau 4 com ADCETRIS. 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 $\geq 38,5$ °C; ref. CTCAE v3) tem sido relatada com o tratamento com ADCETRIS. Deve ser realizado um hemograma completo

antes da administração de cada dose de tratamento. Os doentes devem ser atentamente monitorizados relativamente a febre e tratados de acordo com as melhores práticas clínicas em caso de desenvolvimento de neutropenia febril.

Na terapêutica de combinação com AVD, CHP bem como no regime BrECADD, a idade avançada foi um fator de risco para neutropenia febril.

Quando o ADCETRIS é administrado em combinação com AVD ou CHP, é recomendada a profilaxia primária com G-CSF desde a primeira dose para todos os doentes adultos, independentemente da idade.

Quando ADCETRIS é administrado em combinação como parte do regime BrECADD, a profilaxia primária com G-CSF tem de ser administrada a partir do dia 5 de cada ciclo para todos os doentes adultos, independentemente da idade.

Reações cutâneas adversas graves (SCARs)

Casos de SCARs, incluindo síndrome de Stevens-Johnson (SSJ), necrólise epidérmica tóxica (NET) e reação ao fármaco com eosinofilia e sintomas sistémicos (DRESS) foram relatadas com ADCETRIS. Foram notificados resultados fatais para SSJ e NET. Se ocorrerem SSJ, NET ou DRESS, ADCETRIS deve ser descontinuado e deve ser administrada terapêutica médica apropriada.

Complicações gastrointestinais

Foram notificadas complicações gastrointestinais (GI), incluindo obstrução intestinal, íleo, enterocolite, colite neutropénica, erosão, úlcera, perfuração e hemorragia, algumas com desfechos fatais, em doentes tratados com ADCETRIS. Em caso de ocorrência ou agravamento e sintomas GI, realizar imediatamente um diagnóstico e tratar adequadamente.

Hepatotoxicidade

Tem sido relatada hepatotoxicidade sob a forma de elevações da alanina aminotransferase (ALT) e aspartato aminotransferase (AST) com ADCETRIS. 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 ADCETRIS. Os doentes que sofram de hepatotoxicidade podem necessitar de um adiamento, alteração na dose ou descontinuação de ADCETRIS.

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.

Extravasamento do local da perfusão

Ocorreu extravasamento durante a perfusão intravenosa. Dada a possibilidade de extravasamento, recomenda-se a observação atenta do local de perfusão em relação a uma possível infiltração durante a administração do medicamento.

Compromisso renal e hepático

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

LCCT CD30⁺

A dimensão do efeito do tratamento nos subtipos de LCCT CD30⁺ que não micose fungóide (MF) e linfoma anaplásico de células grandes primariamente cutâneo (LACGpc) não é clara devido à falta de evidência de nível elevado. Em dois estudos de fase 2 de braço único com ADCETRIS, a atividade da doença foi demonstrada nos subtipos de síndrome de Sézary (SS), papulose linfomatóide (LyP) e LCCT de histologia mista. Estes dados sugerem que a eficácia e a segurança podem ser extrapoladas para outros subtipos de LCCT CD30⁺. No entanto, o ADCETRIS deverá ser usado com cuidado em doentes com outros LCCT CD30⁺ após consideração cuidada e individualizada do possível benefício-risco (ver secção 5.1).

Conteúdo de sódio nos excipientes

Este medicamento contém 13,2 mg de sódio por frasco para injetáveis, equivalente a 0,7% da ingestão diária máxima de 2 g de sódio recomendada pela OMS para um adulto.

Conteúdo de polissorbato nos excipientes

Este medicamento contém 2 mg de polissorbato 80 por frasco para injetáveis, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas.

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 gp-P, 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 gp-P pode aumentar a incidência de neutropenia. Se ocorrer neutropenia, consulte as Tabelas 1 e 2 para recomendações posológicas 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 metabolitos de MMAE que podem ser analisados.

A administração concomitante de brentuximab vedotina e midazolam, um substrato do CYP3A4, 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.

Doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD)

As características farmacocinéticas séricas e plasmáticas do conjugado anticorpo-fármaco (ADC) e MMAE, respetivamente, após a administração de brentuximab vedotina em combinação com AVD foram similares às que ocorrem em monoterapia.

A coadministração de brentuximab vedotina não afetou a exposição plasmática de AVD.

Ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP)

As características farmacocinéticas séricas e plasmáticas de ADC e MMAE, respetivamente, após a administração de brentuximab vedotina em combinação com CHP foram similares às que ocorrem em monoterapia.

Não se prevê que a coadministração de brentuximab vedotina afete a exposição a CHP.

Bleomicina

Não houve estudos formais de interação medicamentosa com brentuximab vedotina e bleomicina (B). Num estudo de determinação de dose e segurança de Fase 1 (SGN35-009), foi observada toxicidade pulmonar inaceitável (incluindo 2 acontecimentos fatais) em 11 de 25 doentes (44%) tratados com brentuximab vedotina mais ABVD. Não foram notificados acontecimentos de toxicidade pulmonar ou fatais com o brentuximab vedotina + AVD. Logo, a coadministração de ADCETRIS com bleomicina é contraindicada (ver secção 4.3).

Etoposido, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbazina, dexametasona (regime BrECADD)

A farmacocinética de ADC e da MMAE não foi caracterizada no contexto de BrECADD. Não se espera que as exposições de brentuximab vedotina e da quimioterapia concomitante sejam afetadas no regime BrECADD.

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres com potencial para engravidar

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

Gravidez

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

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

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

Amamentação

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

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

Tem de ser tomada uma decisão sobre a descontinuação da amamentação ou a descontinuação/abstenção desta terapêutica, tendo em conta 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. A 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 ADCETRIS sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados (por exemplo, tonturas), ver secção 4.8.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de ADCETRIS baseia-se 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 descritas abaixo e na Tabela 7 foram determinadas com base em ensaios clínicos.

Monoterapia

Num conjunto de dados agrupados de ADCETRIS administrado em monoterapia em estudos de LH, LACGs e LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 e C25007, ver secção 5.1), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram infeções, neuropatia periférica sensorial, náusea, fadiga, diarreia, pirexia, neutropenia, infeção do trato respiratório superior, artralgia, erupção cutânea, tosse, vômitos, prurido, neuropatia periférica motora, reações relacionadas com a perfusão, obstipação, dispneia, mialgia, perda de peso e dor abdominal.

As reações adversas graves ao medicamento ocorreram em 12% dos doentes. A frequência de reações adversas graves únicas ao medicamento foi de $\leq 1\%$.

Os acontecimentos adversos conduziram à descontinuação do tratamento em 24% dos doentes que receberam ADCETRIS.

Os dados de segurança nos doentes retratados com ADCETRIS (SGN35-006, ver secção 5.1) foram consistentes com os observados nos estudos piloto de fase 2 combinados, com exceção de neuropatia motora periférica, que teve uma incidência mais elevada (28% em comparação com 9% nos estudos piloto de fase 2) e foi principalmente de Grau 2. Os doentes tiveram também uma incidência mais elevada de artralgia, anemia de Grau 3 e dorsalgia em comparação com os doentes observados nos estudos piloto de fase 2 combinados.

Os dados de segurança em doentes com LH recidivante ou refratário sem transplante autólogo de células estaminais prévio e que foram tratados com a dosagem recomendada de 1,8 mg/kg a cada três semanas num estudo de fase 4 de braço único (n = 60), nos estudos de fase 1 de escalonamento da dose e 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.

Terapêutica de combinação (AVD/CHP)

Para informação de segurança dos agentes de quimioterapia administrados em combinação com ADCETRIS (doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) ou ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona (CHP)) a doentes recentemente diagnosticados com LH, consulte os resumos das características dos medicamentos respetivos.

Nos estudos de ADCETRIS como terapêutica de combinação em 662 doentes com LH avançado não previamente tratado (C25003) e em 223 doentes com Linfoma periférico de células T (LPCT) CD30+ não previamente tratado (SGN35-014), as reações adversas mais frequentes ($\geq 10\%$) foram: infeções, neutropenia, neuropatia periférica sensorial, náuseas, obstipação, vômitos, diarreia, fadiga, pirexia, alopecia, anemia, perda de peso, estomatite, neutropenia febril, dor abdominal, perda de apetite, insónia, dor óssea, erupção cutânea, tosse, dispneia, artralgia, mialgia, dorsalgia, neuropatia periférica motora, infeção no trato respiratório superior e tonturas.

Nos doentes a receberem a terapêutica de combinação de ADCETRIS, ocorreram reações adversas graves em 34% dos doentes. As reações adversas graves que ocorreram em $\geq 3\%$ de doentes incluíram neutropenia febril (15%), pirexia (5%) e neutropenia (3%).

Os acontecimentos adversos levaram à descontinuação do tratamento em 10% dos doentes. Os acontecimentos adversos que levaram à descontinuação do tratamento em $\geq 2\%$ dos doentes incluíram neuropatia periférica sensorial e neuropatia periférica.

Lista tabular 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 7). 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 ($\geq 1/1000$, $< 1/100$); raros ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1000$); muito raros ($< 1/10\ 000$); desconhecido (não pode ser calculado a partir dos dados disponíveis). Em cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 7: Reações adversas ao ADCETRIS

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (monoterapia)	Reações adversas (terapêutica de combinação)
Infeções e infestações		
Muito frequentes:	Infeção ^a , infeção do trato respiratório superior	Infeção ^a , infeção do trato respiratório superior
Frequentes:	Herpes zoster, pneumonia, herpes simplex, candidíase oral	Pneumonia, candidíase oral, choque séptico/septicemia, herpes zóster
Pouco frequentes:	Pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bacteriemia estafilocócica, infeção ou reativação do citomegalovírus, sépsis/choque séptico	Herpes simplex, pneumonia por <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Desconhecida:	Leucoencefalopatia multifocal progressiva	
Doenças do sangue e do sistema linfático		
Muito frequentes:	Neutropenia	Neutropenia ^a , anemia, neutropenia febril
Frequentes:	Anemia, trombocitopenia	Trombocitopenia
Pouco frequentes:	Neutropenia febril	
Doenças do sistema imunitário		
Pouco frequentes:	Reação anafilática	Reação anafilática
Doenças do metabolismo e da nutrição		
Muito frequentes:		Perda de apetite
Frequentes:	Hiperglicemia	Hiperglicemia
Pouco frequentes:	Síndrome de lise tumoral	Síndrome de lise tumoral
Perturbações psiquiátricas		
Muito frequentes:		Insónia
Doenças do sistema nervoso		
Muito frequentes:	Neuropatia periférica sensorial, neuropatia periférica motora	Neuropatia periférica sensorial ^a , neuropatia periférica motora ^a , tonturas
Frequentes:	Tonturas	
Pouco frequentes:	Polineuropatia desmielinizante	
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino		
Muito frequentes:	Tosse, dispneia	Tosse, dispneia
Doenças gastrointestinais		
Muito frequentes:	Náusea, diarreia, vômitos, obstipação, dor abdominal	Náusea, obstipação, vômitos, diarreia, dor abdominal, estomatite
Pouco frequentes:	Pancreatite aguda	Pancreatite aguda
Afeções hepatobiliares		
Frequentes:	Aumento da alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase (ALT/AST)	Aumento da alanina aminotransferase/aspartato aminotransferase (ALT/AST)
Afeções dos tecidos cutâneos e subcutâneos		
Muito frequentes:	Erupção cutânea ^a , prurido	Alopecia, erupção cutânea ^a
Frequentes:	Alopecia	Prurido
Pouco frequentes:	Síndrome de Stevens-Johnson/Necrólise Epidérmica Tóxica	Síndrome de Stevens-Johnson ^b

Classes de sistemas de órgãos	Reações adversas (monoterapia)	Reações adversas (terapêutica de combinação)
Desconhecido	Reação a fármacos com eosinofilia e sintomas sistêmicos (DRESS)	
Afeções musculoesqueléticas e dos tecidos conjuntivos		
Muito frequentes:	Artralgia, mialgia	Dor óssea, artralgia, mialgia, dorsalgia
Frequentes:	Dorsalgia	
Perturbações gerais e alterações no local de administração		
Muito frequentes:	Fadiga, pirexia, reações relacionadas com a perfusão ^a	Fadiga, pirexia
Frequentes:	Arrepios	Reações relacionadas com a perfusão ^a , arrepios
Desconhecido	Extravasamento no local de perfusão ^c	
Investigações		
Muito frequentes:	Perda de peso	Perda de peso

a. Representa o agrupamento de termos preferenciais.

b. Não foi notificada necrólise epidérmica tóxica no contexto de terapêutica de combinação.

c. O extravasamento pode resultar na vermelhidão da pele, dor, inchaço, formação de bolhas, exfoliação ou celulite em ou à volta do local de perfusão.

Terapêutica de combinação (regime BrECADD)

Para obter informações sobre a segurança dos agentes de quimioterapia administrados em combinação com ADCETRIS (etoposido, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbazina, dexametasona [BrECADD]), consulte o respetivo Resumo das Características do Medicamento.

No estudo HD21, 747 doentes receberam BrECADD e 741 doentes receberam eBEACOPP (bleomicina [B], etoposido [E], doxorrubicina [A], ciclofosfamida [C], vincristina [O], procarbazona [P] e prednisona [P] escalonados). O perfil de segurança do ADCETRIS em doentes que receberam BrECADD manteve-se consistente com o de outras combinações terapêuticas (AVD/CHP).

Ocorreram reações adversas graves em 39,4% dos doentes que receberam tratamento com BrECADD e em 36,4% dos doentes que receberam eBEACOPP. As reações adversas graves mais frequentes nos doentes que receberam BrECADD (> 3%) foram neutropenia febril (19,3%), pirexia (3,9%) e neutropenia (3,2%).

Ocorreram reações adversas cardíacas graves em 2,7% dos doentes que receberam BrECADD e em 1,1% dos doentes que receberam eBEACOPP. A reação adversa cardíaca grave mais frequente em doentes que receberam BrECADD (> 0,5%) foi taquicardia (0,9%).

Os acontecimentos adversos graves levaram à descontinuação do tratamento em 2% dos doentes em ambos os braços de BrECADD e eBEACOPP. Os acontecimentos adversos graves mais frequentes que levaram à descontinuação no braço de BrECADD foram neutropenia febril (0,3%) e insuficiência cardíaca (0,3%).

Descrição das reações adversas selecionadas

Neutropenia e neutropenia febril

Monoterapia

Em ensaios clínicos, a neutropenia conduziu a adiamentos de dose em 13% dos doentes. Foi notificada neutropenia de Grau 3 em 13% e a neutropenia de Grau 4 em 5% dos doentes. Um doente necessitou de redução da dose e 1 doente descontinuou o tratamento devido a neutropenia.

Pode ocorrer neutropenia grave e prolongada (≥ 1 semana) com este tratamento, o que pode aumentar o risco de os doentes desenvolverem infeções graves. A neutropenia febril foi notificada em $< 1\%$ dos doentes (ver secção 4.2).

Na população piloto de fase 2 (SG035-0003 e SG035-0004), 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.

Terapêutica de combinação

Nos ensaios clínicos de ADCETRIS (C25003 [ADCETRIS + AVD] e SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]) como terapêutica de combinação, a neutropenia levou a adiamentos da dose em 19% dos doentes. Foi notificada neutropenia de Grau 3 em 17% e a neutropenia de Grau 4 foi notificada em 41% dos doentes. Dois por cento dos doentes requereu redução da dose e $< 1\%$ descontinuou um ou mais dos medicamentos do estudo devido a neutropenia.

Foi notificada neutropenia febril em 20% dos doentes que não receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.2). Nos doentes que receberam profilaxia primária com G-CSF, a frequência de neutropenia febril foi 13%.

No ensaio clínico HD21 (BrECADD) com ADCETRIS como terapêutica de combinação, a neutropenia levou a adiamentos do tratamento em 0,5% dos doentes. Foi notificada neutropenia de Grau 3 em 0,5% e neutropenia de Grau 4 em 9% dos doentes. 1,1% dos doentes requereram redução de dose e não houve descontinuações do tratamento devido a neutropenia grave. Todos os doentes receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.2). A frequência de neutropenia febril foi de 26,5% nos doentes que receberam BrECADD.

Infeções graves e infeções oportunistas

Monoterapia

Em ensaios clínicos, ocorreram infeções graves e infeções oportunistas em 10% dos doentes, e septicemia ou choque séptico em $< 1\%$ dos doentes. As infeções oportunistas mais frequentemente notificadas foram herpes zóster e herpes simplex.

Terapêutica de combinação

Nos ensaios clínicos de ADCETRIS (C25003 [ADCETRIS + AVD] e SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]) como terapêutica de combinação, ocorreram infeções graves, incluindo infeções oportunistas em 15% dos doentes; septicemia, septicemia neutropénica, choque séptico ou bacteremia ocorreram em 4% dos doentes. As infeções oportunistas mais frequentemente notificadas foram infeções virais de herpes.

No ensaio clínico de ADCETRIS (HD21 [BrECADD]) como terapêutica de combinação, ocorreram infecções e infestações graves em 14,3% dos doentes. Os acontecimentos mais frequentemente notificados foram infecção (2%), pneumonia (1,7%) e infecção neutropénica (1,2%).

Neuropatia periférica

Monoterapia

Em ensaios clínicos, a neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 57% da população, a neuropatia motora periférica ocorreu em 13% dos doentes. A neuropatia periférica levou à descontinuação do tratamento em 15%, a reduções da dose em 15% e a adiamentos da dose em 16% dos doentes. Nos doentes em que se observou neuropatia periférica, a mediana do tempo até início da neuropatia periférica foi de 12 semanas. A duração mediana do tratamento para os doentes que interromperam devido a neuropatia periférica foi de 11 ciclos.

Entre os doentes que tiveram neuropatia periférica nos estudos piloto de fase 2 (SG035-0003 e SG035-0004) e estudos de fase 3 aleatorizados de monoterapia (SGN35-005 e C25001), a mediana do tempo de seguimento desde o fim do tratamento até à última avaliação variou de 48,9 a 98 semanas. Aquando da última avaliação, a maioria dos doentes (82-85%) que tiveram neuropatia periférica obtiveram resolução ou melhoria destes sintomas. O tempo mediano desde o início até à resolução ou melhoria para todos os acontecimentos variou de 16 a 23,4 semanas.

A maioria dos doentes com LH ou LACGs recidivante ou refratário, que foram retratados com ADCETRIS (SGN35-006), teve também melhoria ou resolução dos sintomas de neuropatia periférica aquando da última avaliação.

Terapêutica de combinação

No ensaio clínico de ADCETRIS como terapêutica de combinação com AVD, ocorreu neuropatia emergente do tratamento em 67% da população; a neuropatia periférica motora ocorreu em 11% dos doentes. A neuropatia periférica levou à descontinuação do tratamento em 7%, a reduções da dose em 21% e adiamentos da dose em 1% dos doentes. Nos doentes que tiveram neuropatia periférica, o tempo mediano até ao início da mesma foi de 8 semanas. Os doentes que descontinuaram devido a neuropatia periférica receberam uma mediana de 8 doses de ADCETRIS + AVD antes da descontinuação de um ou mais agentes.

Entre os doentes que tiveram neuropatia periférica, a mediana de tempo de seguimento desde o fim do tratamento até à última avaliação foi de aproximadamente 286 semanas. Aquando da última avaliação, a maioria dos doentes (86%) que tiveram neuropatia periférica obtiveram resolução ou melhoria dos sintomas da mesma. A mediana de tempo desde o início dos sintomas até à resolução ou melhoria dos acontecimentos de neuropatia periférica foi 17 semanas (entre 0 semanas a 283 semanas).

No ensaio clínico de ADCETRIS como terapêutica de combinação com CHP, ocorreu neuropatia emergente do tratamento em 52% da população; a neuropatia periférica motora ocorreu em 9% dos doentes. A neuropatia periférica levou à descontinuação do tratamento em 1%, as reduções da dose em 7% e adiamentos da dose em < 1% dos doentes. Nos doentes que tiveram neuropatia periférica, o tempo mediano até ao início da mesma foi de 9,1 semanas. Os doentes que descontinuaram o tratamento devido a neuropatia periférica receberam uma mediana de 5 doses de ADCETRIS + CHP (A + CHP) antes da descontinuação de um ou mais agentes.

Entre os doentes que tiveram neuropatia periférica, a mediana de tempo de seguimento desde o fim do tratamento até à última avaliação foi de aproximadamente 177 semanas. Aquando da última avaliação, 64% dos doentes que tiveram neuropatia periférica obtiveram resolução ou melhoria dos sintomas da mesma. A mediana de tempo desde o início dos sintomas até à resolução ou melhoria dos acontecimentos de neuropatia periférica foi 19 semanas (entre 0 semanas a 205 semanas).

No ensaio clínico de ADCETRIS (HD21 [BrECADD]) como terapêutica de combinação, ocorreu neuropatia periférica sensorial emergente do tratamento em 38,8% da população; a neuropatia periférica motora ocorreu em 3,6% dos doentes. A neuropatia periférica sensorial como acontecimento adverso grave não levou à descontinuação do tratamento em nenhum doente, levou à redução da dose em 4,7% e ao adiamento do tratamento em 1,5% dos doentes. A neuropatia periférica motora como acontecimento adverso grave não levou à descontinuação do tratamento em nenhum doente, levou à redução da dose em 0,7% e ao adiamento do tratamento em 0,1% dos doentes.

Reações relacionadas com a perfusão

Monoterapia

Foram relatadas RRP, como cefaleia, erupção cutânea, dor no local da perfusão e pirexia em 12% dos doentes. Foram relatadas reações anafiláticas (ver seção 4.4). Os sintomas de uma reação anafilática podem incluir, mas não se limitam a, urticária, angioedema, hipotensão e broncospasmo.

Terapêutica de combinação

Nos ensaios clínicos (C25003 [ADCETRIS + AVD] e SGN35-014 [ADCETRIS + CHP]), foram relatadas RRP, como dor de cabeça, erupção cutânea, dor no local da perfusão e pirexia em 8% dos doentes. Foram relatadas reações anafiláticas (ver seção 4.4). Os sintomas de uma reação anafilática podem incluir, mas não se limitam a, urticária, angioedema, hipotensão e broncospasmo.

Imunogenicidade

Nos ensaios clínicos, os doentes foram periodicamente testados relativamente à presença de anticorpos contra brentuximab vedotina, utilizando um imunoensaio por eletroquimioluminescência sensível. Houve uma incidência mais elevada de reações relacionadas com a perfusão em doentes com anticorpos contra brentuximab vedotina em comparação com doentes que tiveram temporariamente resultados positivos ou negativos no teste.

A presença de anticorpos contra brentuximab vedotina não foi correlacionada com uma redução clinicamente significativa dos níveis séricos de brentuximab vedotina nem resultou numa diminuição da sua eficácia. 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 anticorpos anti-tratamento (AAT) persistentemente positivos em comparação com doentes com AAT temporariamente positivos e doentes nunca positivos para AAT.

Estudo em monoterapia C25002

Houve uma tendência de aumento da depuração do brentuximab vedotina em doentes pediátricos com confirmação positiva para AAT. Nenhum doente (0 de 11) com idade < 12 anos e 2 (de 23) doentes com idade ≥ 12 anos ficaram persistentemente com AAT positivos.

Estudo em terapêutica de combinação C25004

A taxa de confirmação positiva de AAT foi baixa no estudo C25004; 4 (idades ≥ 12 anos) dos 59 doentes tiveram temporariamente AAT positivos e nenhum doente se tornou persistentemente AAT positivo. Devido ao número reduzido de doentes temporariamente positivos para AAT, o impacto de AAT na eficácia foi inconclusivo.

População pediátrica

Estudo em monoterapia C25002

A segurança foi avaliada num estudo de fase 1/2 em doentes pediátricos com idade entre 7 e 17 anos (n = 36) com LH e LACGs recidivantes ou refratários (r/r) (ver secção 5.1). Neste estudo em 36 doentes, não foram relatados novos problemas de segurança.

Estudo em terapêutica de combinação C25004

A segurança foi avaliada num estudo aberto, multicêntrico, em 59 doentes pediátricos entre 6 e 17 anos de idade, com LH CD30+ clássico em estágio avançado não tratado previamente em combinação com quimioterapia (ver secção 5.1). Neste estudo, não foram relatados novos problemas de segurança. A reação adversa grave mais frequente notificada neste estudo foi neutropenia febril (17%). A profilaxia com G-CSF foi considerada de acordo com o parecer do médico. Os eventos de neuropatia periférica (de acordo com a consulta MedDRA parametrizada) foram relatados em 24% dos doentes pediátricos neste estudo.

População idosa

Monoterapia

O perfil de segurança em doentes idosos está, de um modo geral, em consonância com o de doentes adultos. No entanto, os doentes idosos podem ser mais suscetíveis a acontecimentos como pneumonia, neutropenia e neutropenia febril.

Terapêutica de combinação

Em doentes idosos dos ensaios clínicos C25003 (ADCETRIS + AVD) e SGN35-014 (ADCETRIS + CHP) (≥ 60 anos de idade, n = 186 [21%]), a incidência de acontecimentos adversos foi semelhante entre os braços de tratamento. Foram notificados mais acontecimentos adversos graves e modificações da dose (incluindo adiamentos, reduções e descontinuações da dose) nos doentes idosos em comparação com a população do estudo em geral. A idade avançada foi um fator de risco para a neutropenia febril em doentes em ambos os braços. Os doentes idosos que receberam profilaxia primária de G-CSF tiveram incidência mais baixa de neutropenia e neutropenia febril do que os que não a receberam.

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 ADCETRIS. 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; anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, código ATC: L01FX05.

Mecanismo de ação

Brentuximab vedotina é um CAF que liberta um agente anticancerígeno 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, a MMAE, é libertada através de clivagem proteolítica. A ligação da 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, LAGs e subtipos de LCCT (incluindo MF e LACGpc) expressam a proteína CD30 como um antígeno da superfície das suas células malignas. A expressão é independente do estadió 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 estadió do transplante anterior. O mecanismo de ação direcionado para a proteína CD30 de brentuximab vedotina, a expressão consistente da proteína CD30 no LH clássico, LAGs, LCCT CD30⁺ e espectros terapêuticos, e a evidência clínica após múltiplas linhas terapêuticas em malignidades que expressam positivamente a proteína CD30, fornecem um racional biológico para a sua utilização em doentes com LH clássico, LAGs com ou sem TACE prévio e LCCT CD30⁺ após pelo menos 1 terapêutica sistémica prévia.

As contribuições de outras funções associadas ao anticorpo para o seu mecanismo de ação não foram excluídas.

Efeitos farmacodinâmicos

Eletrofisiologia cardíaca

Foram avaliados 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 msec 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 e segurança clínicas

Linfoma de Hodgkin

Estudo C25003

A eficácia e segurança de ADCETRIS em combinação com quimioterapia [AVD: doxorubicina (A), vinblastina (V) e dacarbazina (D)] foram avaliadas num ensaio multicêntrico aleatorizado, aberto, de 2 braços, em 1334 doentes com LH avançado não previamente tratado. Os doentes com LH nodular de predomínio linfocitário (LHNPL)) foram excluídos do estudo. Todos os doentes tinham doença com expressão de CD30 confirmada histologicamente. Sessenta e dois por cento dos doentes tinha envolvimento extraganglionar. Dos 1334 doentes, 664 doentes foram aleatorizados para o braço de ADCETRIS + AVD (A + AVD) e 670 doentes foram aleatorizados para o braço de ABVD [doxorubicina (A), bleomicina (B), vinblastina (V) e dacarbazina (D)] e estratificados por região geográfica e por número de fatores de risco e região do *IPFP, International Prognostic Factor Project*. Os doentes foram tratados nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias com 1,2 mg/kg de ADCETRIS administrado por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos + doxorubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m². O número mediano de ciclos recebidos foi 6 (intervalo: 1 a 6 ciclos). A Tabela 8 apresenta um resumo das características iniciais dos doentes e da doença. Não houve diferenças relevantes nas características dos doentes nem da doença entre os dois braços.

Tabela 8: Resumo das características iniciais dos doentes e da doença no estudo de fase 3 de LH não previamente tratado

Características do doente	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Idade mediana (intervalo)	35 anos (18-82)	37 anos (18-83)
Doentes ≥ 65 anos de idade n (%)	60 (9)	62 (9)
Sexo, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Estado ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Em falta	0	2
Características da doença		
Mediana de tempo desde o diagnóstico de LH até à primeira dose (intervalo)	0,92 meses (0,1-21,4)	0,89 meses (0,0-81,4)
Estadio da doença ^a no diagnóstico inicial de LH, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Não aplicável	1 (< 1)	1 (< 1)
Em falta	0	2 (< 1)
Envolvimento extraganglionar no diagnóstico, n (%)	411 (62)	416 (62)
Fatores de risco IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Envolvimento da medula óssea aquando do diagnóstico ou inclusão no estudo, n (%)	147(22)	151 (23)
Sintomas B ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a. De acordo com o estadiamento Ann Arbor.

^b. IPFP = International Prognostic Factor Project.

O parâmetro de avaliação primário no estudo C25003 foi PFS modificada (PFSm), de acordo com a entidade de revisão independente (IRF), definida como o tempo desde a aleatorização até progressão da doença, morte ou evidência de resposta não completa (não-RC) após conclusão da terapêutica de primeira linha, pela IRF, seguida de terapêutica antineoplásica posterior. O tempo do acontecimentos modificado foi a data do primeiro exame PET após a conclusão da terapêutica de primeira linha, demonstrando a ausência de resposta completa (RC), definida como classificação Deauville ≥ 3. A mediana de PFS modificada pela IRF não foi atingida em qualquer um dos braços de tratamento. Os resultados na população com intenção de tratar (ITT) revelaram uma melhoria estatisticamente significativa na PFS modificada para ADCETRIS + AVD, com uma relação de risco (HR) estratificada (*stratified hazard ratio*) de 0,770 (IC 95%: 0,603; 0,983, p = 0,035), indicando uma

redução de 23% no risco de acontecimentos de PFS modificada para ADCETRIS + AVD em comparação com ABVD.

A Tabela 9 indica os resultados de eficácia para PFS modificada e sobrevivência global (OS) na população ITT.

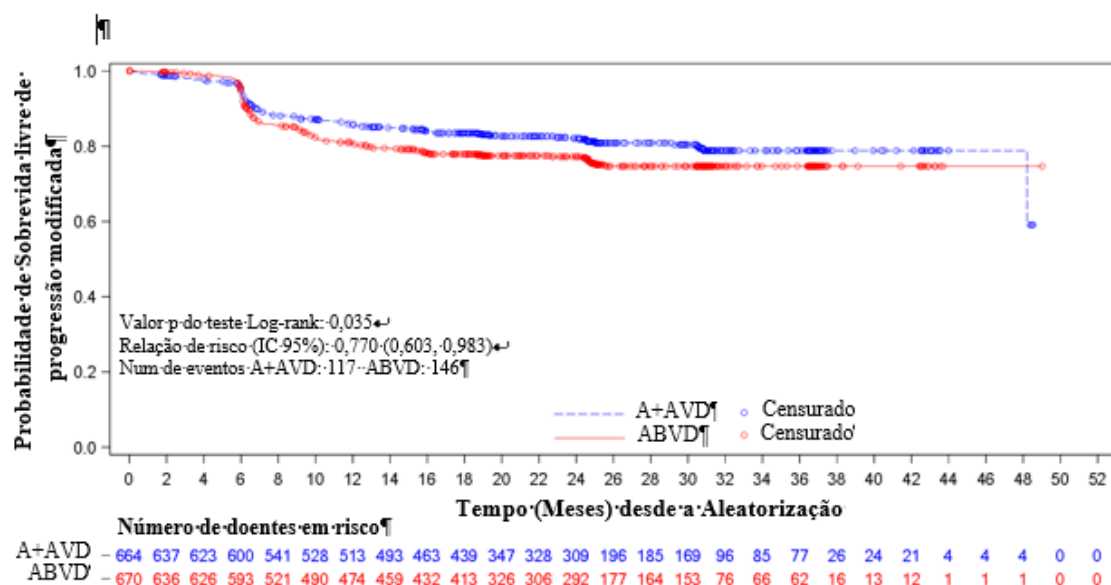
Tabela 9: Resultados de eficácia para doentes com LH não previamente tratado, tratados com 1,2 mg/kg de ADCETRIS + AVD nos dias 1 e 15 de um ciclo de 28 dias (ITT)

	População ITT		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Relação de risco estratificada e valor p
Número de acontecimentos (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (IC 95% [0,60; 0,98]) Valor p = 0,035
PFSm estimada pela IRF ao Ano 2 (%)	82,1 (IC 95% [78,8, 85,0])	77,2 (IC 95% [73,7, 80,4])	
Sobrevivência global^b – número de mortes (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (IC 95% [0,45; 1,18]) Valor p = 0,199

a. Na data da análise, a PFS mediana modificada para ambos os braços era de 24,6 meses.

b. Dados de uma análise de OS interina.

Figura 1: Sobrevivência livre de progressão modificada pela IRF na população ITT (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)

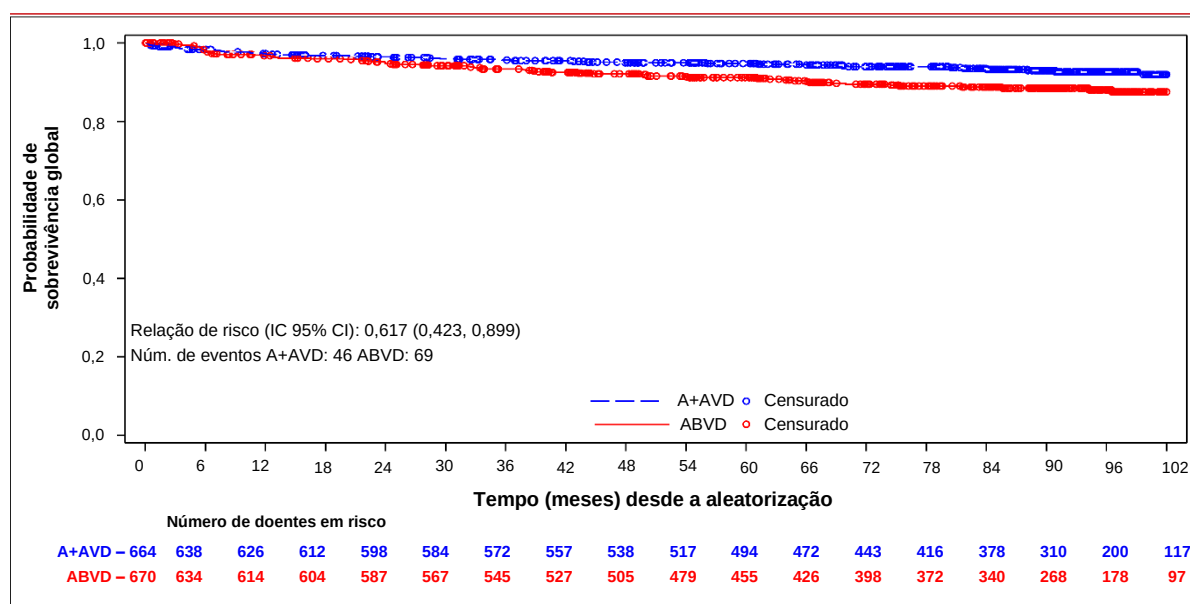


Outros parâmetros de avaliação de eficácia secundários incluindo taxa de RC e ORR no final do regime de aleatorização, taxa de RC no final da terapêutica de primeira linha e taxa de negatividade da PET no final do Ciclo 2, duração de resposta (DDR), duração de remissão completa (DCR), sobrevivência livre de doença (PFS) e sobrevivência livre de acontecimentos (SLE) foram todos favoráveis para ADCETRIS + AVD, quer na população ITT.

As análises pré-especificadas de subgrupos para a PFS modificada, de acordo com a IRF, não revelaram diferença clinicamente significativa entre os dois braços de tratamento na população idosa (doentes ≥ 60 anos de idade [$n = 186$] [HR = 1,00, IC 95% (0,58, 1,72)] e ≥ 65 anos de idade [$n = 122$] [HR = 1,01, IC 95% (0,53, 1,94)]) e em doentes sem doença extraganglionar ($n = 445$) (HR = 1,04, IC 95% [0,67, 1,62]).

Foi realizada uma análise final de OS usando dados com mediana de seguimento de mais de 7 anos para OS. Na população ITT, uma proporção menor de doentes aleatorizados para ADCETRIS + AVD morreu (46 mortes, 7%) em comparação com doentes aleatorizados para ABVD (69 mortes, 10%; HR = 0,62, IC 95% [0,423, 0,899]), ver Figura 2. Proporções semelhantes de doentes no estadios III aleatorizados para ADCETRIS + AVD (20 mortes, 8%) e ABVD (20 mortes, 8%) morreram (HR = 1,01, IC 95% [0,542, 1,874]). Uma proporção menor de doentes em estadios IV aleatorizados para A+AVD (26 mortes, 6%) morreu em comparação com doentes aleatorizados para ABVD (48 mortes, 11%; HR = 0,49, IC 95% [0,303, 0,790]). Uma análise de OS para o subgrupo de doentes sem doença extraganglionar ($n = 445$), não demonstrou uma diferença clinicamente significativa entre os dois braços de tratamento (HR = 1,28, IC 95% [0,710, 2,303]).

Figura 2: Análise final de sobrevivência global (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (ITT, mais de 7 anos de seguimento)



Na análise primária, na população ITT, 33% menos doentes tratados com ADCETRIS + AVD receberam quimioterapia de resgate subsequente ($n = 66$) e quimioterapia de alta dose e transplante ($n = 36$) em comparação com os tratados com ABVD ($n = 99$ e $n = 54$, respectivamente). Na população de estadios IV, 35% menos doentes tratados com ADCETRIS + AVD receberam quimioterapia de resgate subsequente ($n = 45$) e 22% menos doentes tratados com ADCETRIS + AVD receberam quimioterapia de alta dose e transplantes ($n = 29$) em comparação com os tratados com ABVD [$(n = 69)$ e $(n = 37)$, respectivamente].

Estudo HD21

A segurança e a eficácia de ADCETRIS (brentuximab vedotina [Br]) foram avaliadas num estudo aberto, prospetivo e multicêntrico de fase 3 em 1500 doentes com LH de estadio IIB não previamente tratado, com grande massa mediastínica e/ou lesões extraganglionares, LH estadio III ou IV em combinação com quimioterapia (etoposido [E], ciclofosfamida [C], doxorrubicina [A], dacarbazina [D], dexametasona [D] [BrECADD]). Dos 1500 doentes, 751 doentes foram aleatorizados para o braço BrECADD e 749 doentes foram aleatorizados para o braço eBEACOPP (bleomicina [B], etoposido [E], doxorrubicina [A], ciclofosfamida [C], vincristina [O], procarbrazina [P] e prednisona [P] escalonados) e estratificados por região geográfica, idade, sexo e pontuação do índice de prognóstico internacional (IPI). Os doentes no braço BrECADD foram tratados no dia 1 de cada ciclo de 21 dias com 1,8 mg/kg de ADCETRIS administrado como perfusão intravenosa durante 30 minutos. Os doentes também receberam quimioterapia incluindo ciclofosfamida 1250 mg/m², doxorrubicina 40 mg/m², etoposido ou fosfato de etoposido 150 mg/m², dacarbazina 250 mg/m² e dexametasona 40 mg (ver secção 4.2).

Todos os doentes tratados receberam profilaxia primária com G-CSF (ver secção 4.2). Após 2 ciclos de tratamento, foi efetuado um novo estadiamento por PET, com os doentes PET - a receberem um total de 4 ciclos e os doentes PET + a receberem um total de 6 ciclos de terapêutica. O número mediano de ciclos recebidos em ambos os braços foi de 4 (intervalo, 1 a 6 ciclos).

A Tabela 10 apresenta um resumo das características iniciais dos doentes e da doença. Não se registaram diferenças relevantes nas características dos doentes e da doença entre os dois braços.

Tabela 10: Resumo das características iniciais dos doentes e da doença no estudo de fase 3 em LH não previamente tratado

Características do doente	BrECADD n = 751	eBEACOPP n = 749
Idade mediana (intervalo)	31 anos (18-60)	31 anos (18-60)
Doentes < 45 anos, n (%)	590 (79)	584 (78)
Doentes entre os 45 e os 60 anos, n (%)	161 (21)	165 (22)
Sexo, n (%)	419M (56) 332F (44)	419M (56) 330F (44)
Estado ECOG, n (%)		
0	514 (68)	521 (70)
1	223 (30)	205 (27)
2	11 (1)	18 (2)
Em falta	3 (< 1)	5 (< 1)
Características da doença		
Mediana de tempo desde o diagnóstico de LH até à aleatorização (intervalo)	0,6 meses (0,12)	0,6 meses (0,10)
Estadio da doença ^a no diagnóstico inicial de LH, n (%)		
II	118 (16)	117 (16)
III	298 (40)	293 (39)
IV	332 (44)	334 (45)
Em falta	3 (< 1)	5 (< 1)
Grupos IPI ^b , n (%)		
0-2	394 (52)	403 (54)
3-7	357 (48)	346 (46)
Sintomas B ^a n (%)	517 (69)	501 (67)

^a. De acordo com o estadiamento Ann Arbor.

^b. IPI = índice de prognóstico internacional (IPI).

O estudo HD21 foi desenvolvido com 2 parâmetros de avaliação coprimários (morbilidade relacionada com o tratamento [TRMB] e PFS [segundo o investigador, com confirmação central]). O primeiro objetivo coprimário do estudo era demonstrar a redução da toxicidade de BrECADD em comparação com eBEACOPP, medida pela TRMB. Se fosse demonstrada uma redução da toxicidade pela análise de superioridade, o segundo objetivo coprimário seria demonstrar não inferioridade em termos de eficácia de BrECADD em comparação com o eBEACOPP para PFS.

A TRMB foi definida como qualquer toxicidade orgânica de Grau 3 ou Grau 4 segundo os Critérios de Terminologia Comuns para Acontecimentos Adversos (CTCAE) ou toxicidade hematológica de Grau 4 durante a quimioterapia primária, incluindo o período de até 30 dias após a última dose de quimioterapia.

Aquando da análise primária, a superioridade foi atingida para a TRMB com BrECADD com uma redução do risco absoluto de -16,7 pontos percentuais e com uma redução estatisticamente significativa do risco relativo. O parâmetro de avaliação coprimário PFS, independentemente das consultas perdidas e independentemente da iniciação de nova terapêutica antineoplásica, atingiu a não inferioridade, com uma redução estatisticamente significativa do risco no braço de tratamento com BrECADD em comparação com o eBEACOPP (HR não estratificado = 0,62 [multiplicidade ajustada de IC 95%, 0,369, 1,040]) (corte de dados - 31 de dezembro de 2022).

A incidência de TRMB demonstrou ser reduzida no braço BrECADD (42%) em comparação com o eBEACOPP (58,7%). Isto deveu-se em grande parte à redução das toxicidades hematológicas de Grau 4 (31,2% no BrECADD e 52,1% no eBEACOPP).

A TRMB por braço de tratamento é apresentada na Tabela 11. Os resultados de eficácia da análise atualizada da PFS e da sobrevivência global (OS) são apresentados na Tabela 12 (corte de dados - 31 de outubro de 2023).

Tabela 11: Morbidade relacionada com o tratamento (TRMB) por braço de tratamento (população de segurança)

	BrECADD n = 747	eBEACOPP n = 741
Número de doentes com TRMB	314 (42)	435 (59)
Toxicidade hematológica aguda de Grau 4	233 (31)	386 (52)
Anemia	3 (< 1)	3 (< 1)
Trombocitopenia	227 (30)	383 (52)
Infecção	13 (2)	10 (1)
Toxicidade aguda dos órgãos; Grau 3 ou Grau 4	139 (19)	129 (17)
Doenças cardíacas	18 (2)	10 (1)
Doenças GI (excluindo vômitos, náuseas, mucosite)	58 (8)	32 (4)
Afeções hepatobiliares	37 (5)	22 (3)
Doenças do sistema nervoso	20 (3)	40 (5)
Neuropatia periférica sensorial	9 (1)	17 (2)
Neuropatia periférica sensorial	2 (< 1)	1 (< 1)
Doença do sistema nervoso, exceto neuropatia	11 (2)	24 (3)
Doenças renais ou urinárias	7 (< 1)	10 (1)
Doenças respiratórias, torácicas e do mediastino	25 (3)	35 (5)
Diferença % (BrECADD-eBEACOPP)	-16,7	
IC 95% exato	-21,7, -11,5	

Tabela 12: Resultados de eficácia em doentes com LH não previamente tratado, tratados com 1,8 mg/kg de BrECADD num ciclo de 21 dias (PFS^a atualizada, corte de dados para análise - 31 de outubro de 2023)

	População com intenção de tratar (ITT)	
	<u>BrECADD</u> <u>n = 751</u>	<u>eBEACOPP</u> <u>n = 749</u>
<u>Número de acontecimentos de PFS (%)</u>	44 (5,9)	65 (8,7)
<u>Relação de risco da PFS (IC de 95%)</u>	0,664 (0,453, 0,973)	
<u>PFS estimada^{b,c} (IC de 95%)</u>		
<u>Aos 3 anos</u>	95,2 (93,4, 96,6)	92,4 (90,2, 94,1)
<u>Aos 5 anos</u>	92,8 (90,0, 94,9)	90,2 (87,5, 92,3)
<u>Sobrevivência global^d</u> <u>Número de mortes (%)</u>	12 (1,6)	13 (1,7)
<u>Relação de risco da OS (IC de 95%)</u>	0,919 (0,419, 2,015)	
<u>Taxa de OS estimada (IC de 95%)</u>		
<u>Aos 3 anos</u>	98,9 (97,8, 99,4)	98,9 (97,8, 99,4)
<u>Aos 5 anos</u>	98,1 (96,5, 98,9)	97,9 (96,4, 98,8)

- a. A análise da PFS não teve em conta eventos intercorrentes, ou seja, as consultas perdidas e a iniciação de uma nova terapêutica antineoplásica.
- b. O método de Kaplan-Meier é utilizado para estimar as taxas de PFS de acordo com o investigador, com confirmação central.
- c. Na altura da análise, a mediana do tempo de seguimento da PFS para a ITT era de 50,8 meses.
- d. Dados da análise descritiva.

A duração da RC mostrou um benefício clinicamente significativo no braço BrECADD em comparação com o braço eBEACOPP na população ITT, enquanto outros parâmetros de avaliação de eficácia secundários, incluindo a ORR e a taxa de RC no final da quimioterapia, mostraram um benefício comparável em ambos os braços.

Estudo SGN35-005

A eficácia e segurança de ADCETRIS 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 foram excluídos do estudo. Consultar a Tabela 13 para analisar as características dos doentes. Dos 329 doentes, 165 foram aleatorizados para o braço de tratamento e 164 para o 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 de ter pelo menos um dos seguintes fatores de risco:

- LH refratário ao tratamento de primeira linha
- LH recidivante ou cuja progressão tivesse ocorrido < 12 meses após o fim do tratamento de primeira linha
- Envolvimento extraganglionar aquando da recidiva pré-TACE, incluindo extensão extraganglionar de massas ganglionares nos órgãos vitais adjacentes

Tabela 13: Resumo das características dos doentes e da doença na situação inicial no estudo de fase 3 em LH pós-TACE

Características do doente	ADCETRIS 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 prévios (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)
Estadio da doença no diagnóstico inicial de LH		
Estadio I	1 (1%)	5 (3%)
Estadio II	73 (44%)	61 (37%)
Estadio III	48 (29%)	45 (27%)
Estadio 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 extraganglionar aquando da recidiva pré-TACE	54 (33%)	53 (32%)
Sintomas B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Melhor resposta à terapêutica de resgate pré-TACE ^b		
Resposta completa	61 (37%)	62 (38%)
Resposta parcial	57 (35%)	56 (34%)
Doença estável	47 (28%)	46 (28%)
Estado de LH após fim da quimioterapia padrão de primeira linha ^b		
Refratário	99 (60%)	97 (59%)
Recidiva ocorrida < 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 provenientes da análise primária do parâmetro primário de avaliação são apresentados na Tabela 14. O parâmetro de avaliação de eficácia foi cumprido e revelou uma diferença na PFS mediana por IRF de 18,8 meses a favor do braço de tratamento.

Tabela 14: Resultados de eficácia em doentes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACE tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas (ITT, análise primária)

	ADCETRIS N = 165	Placebo N = 164	Relação de risco estratificada
Sobrevivência livre de progressão^a	Mediana, pela IRF		
	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 <i>log-rank</i> estratificado p = 0,001
	Mediana, pelo investigador		
	Não alcançada (IC 95%: 26,4; -)	15,8 meses (IC 95%: 8,5; -)	0,5 (IC 95%: 0,36; 0,70) ^b
Sobrevivência global	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 PFS segundo o investigador.

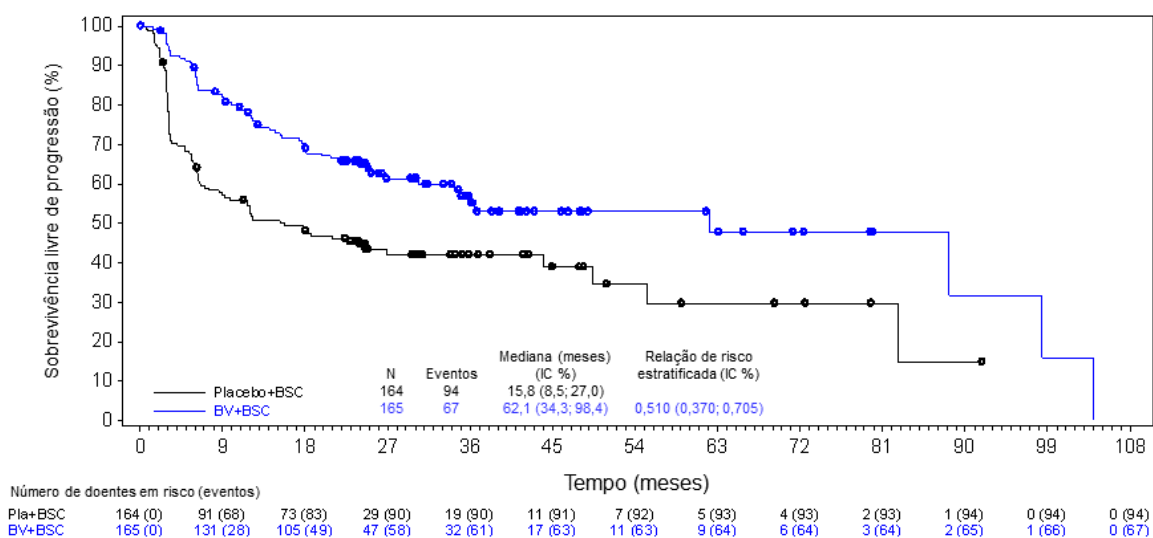
Foram realizadas análises pré-especificadas de PFS, pela IRF, em subgrupos: por melhor resposta dos doentes à terapêutica de resgate pré-TACE, estado do LH após terapêutica de primeira linha, idade, sexo, peso inicial, estado inicial de desempenho ECOG, número de tratamentos pré-TACE, região geográfica, estado PET pré-TACE, existência de sintomas B após falência da terapêutica de primeira linha e estado de doença extraganglionar pré-TACE. As análises revelaram uma tendência consistente de benefício para os doentes que receberam ADCETRIS 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 cuidadores foram menores com ADCETRIS em comparação com placebo, nos doentes com LH com risco aumentado de recidiva.

Uma análise atualizada realizada após 3 anos de seguimento revelou uma melhoria de PFS sustentada, pela IRF (HR = 0,58; IC 95%: 0,41; 0,81).

À data de encerramento, aproximadamente 10 anos após a inclusão do primeiro doente, a PFS de acordo com o investigador continuou a demonstrar um benefício (HR = 0,51 [IC 95% (0,37, 0,71)]). Os resultados de sobrevivência global foram consistentes com os notificados aquando da análise primária (HR = 1,11 [IC 95% (0,72, 1,70)]). A Figura 3 mostra a PFS de acordo com o investigador na população ITT à data de encerramento do estudo.

Figura 3: Gráfico de Kaplan-Meier da PFS de acordo com o investigador (ITT, encerramento do estudo)



Análise de fator de risco post-hoc

Foram realizadas análises *post-hoc* para a análise primária do parâmetro de avaliação primário para avaliar o impacto do risco aumentado (número de fatores de risco) no benefício clínico (Tabela 15).

Os fatores de risco representativo para estas análises foram:

- LH primariamente refratário ou recidiva < 12 meses após terapêutica de primeira linha
- RP ou DE como melhor resposta à terapêutica de resgate mais recente, determinada por TC e/ou PET
- Doença extraganglionar na recidiva pré-TACE
- Sintomas B na recidiva pré-TACE
- Duas ou mais terapêuticas de resgate anteriores.

Os resultados destas análises *post-hoc* sugerem benefício clínico maior para os doentes com dois ou mais fatores de risco, mas sem diferença para qualquer um dos fatores de risco individuais. Não foram observados benefícios na PFS ou OS nos doentes com 1 fator de risco para recidiva ou progressão.

Tabela 15: Resumo da PFS e OS pela IRF por número de fatores de risco no estudo de fase 3 em LH pós-TACE (análise primária)

Sobrevivência livre de progressão, pela IRF						
	Nº fatores de risco = 1		Nº fatores de risco ≥ 2		Nº fatores de risco ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	Placebo N = 28	ADCETRIS N = 144	Placebo N = 136	ADCETRIS N = 82	Placebo N = 84
Número de doentes com progressão de doença ou morte ^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)	
Sobrevivência global						
	Nº de fatores de risco = 1		Nº de fatores de risco ≥ 2		Nº de fatores de risco ≥ 3	
	ADCETRIS N = 21	Placebo N = 28	ADCETRIS N = 144	Placebo N = 136	ADCETRIS 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 acontecimentos 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 PFS, pela IRF, foi de 0,49 (IC 95%: 0,34; 0,71) e a relação de risco para PFS segundo o investigador foi de 0,41 (IC 95%: 0,29; 0,58) (Ver figuras 4 e 5).

Figura 4: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS pela IRF em doentes com ≥ 2 fatores de risco (seguimento de 3 anos)

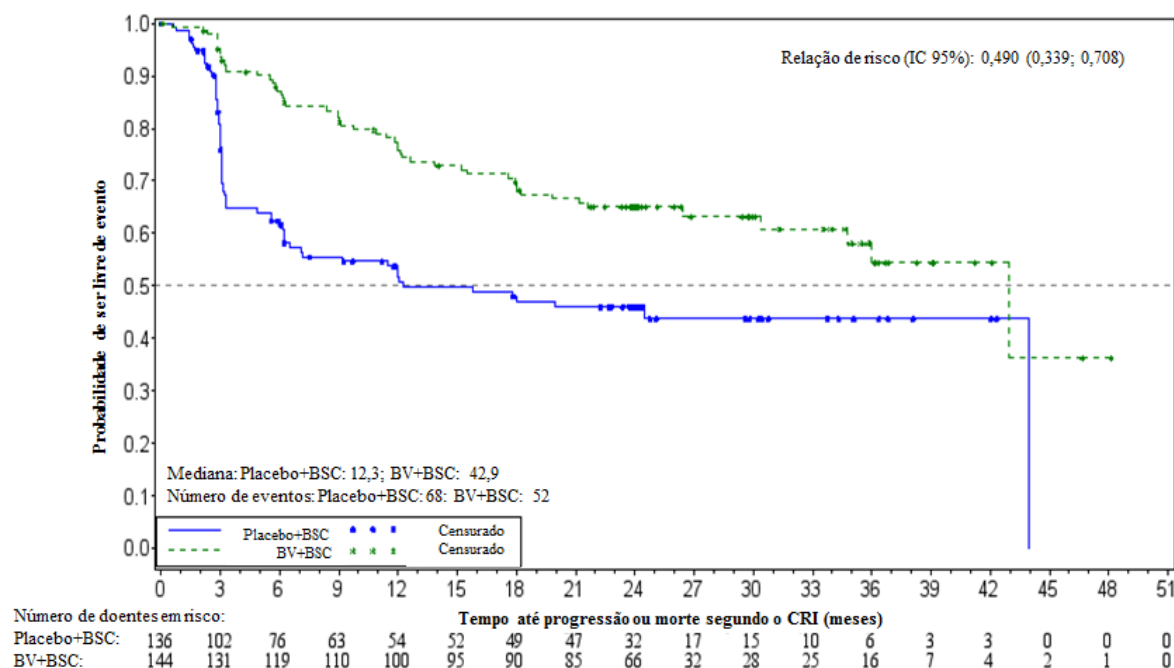
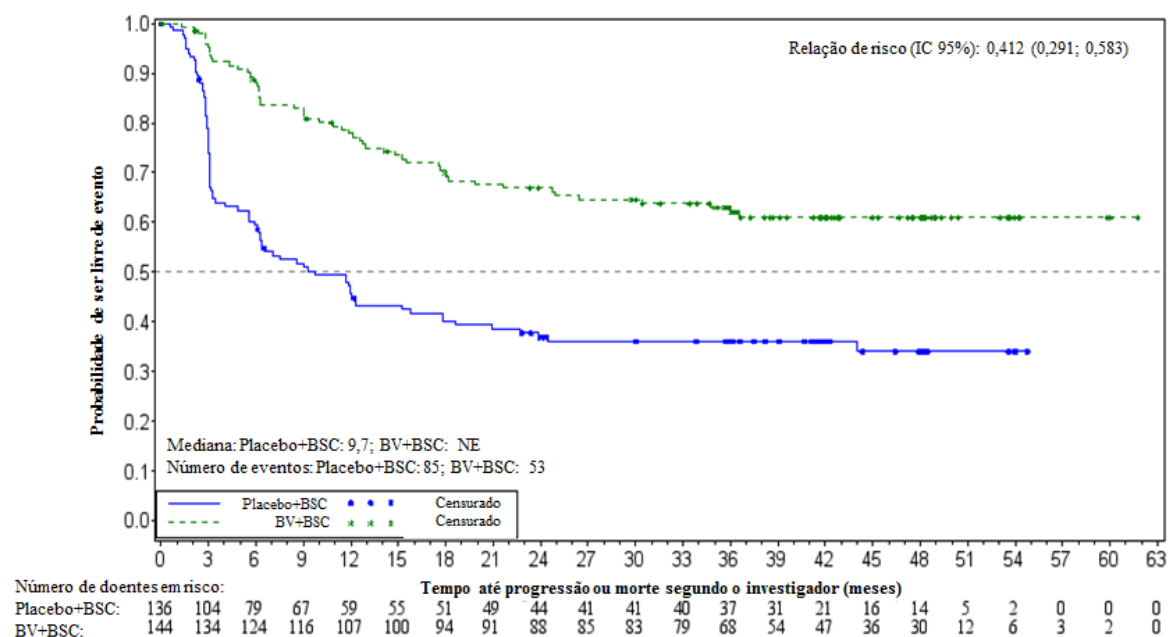


Figura 5: Gráfico de Kaplan-Meier de PFS pelo investigador em doentes com ≥ 2 fatores de risco (seguimento de 3 anos)



À data de encerramento do estudo, aproximadamente 10 anos após inclusão do primeiro doente, a relação de risco para a PFS de acordo com o investigador para doentes com 2 ou mais fatores de risco foi 0,41 (IC 95% [0,29, 0,58]). A relação de risco para PFS de acordo com o investigador para doentes

com 3 ou mais fatores de risco foi 0,38 (IC 95% [0,25, 0,59]). Os resultados de sobrevivência global continuaram consistentes com os observados para a análise primária.

Estudo SG035-0003

A eficácia e a segurança de ADCETRIS 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 16 a seguir para um resumo das características dos doentes e da doença na avaliação inicial.

Tabela 16: 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)
Expressão de CD30 confirmada histologicamente	102 (100%)
Características da doença	
Primariamente refratária ^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 ADCETRIS, sendo 9 (variação entre 1 e 16) o número mediano de ciclos recebidos.

A resposta ao tratamento com ADCETRIS foi avaliada por uma Entidade de Revisão Independente (IRF) utilizando os Critérios de Resposta Revistos 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 (ORR), pela IRF, foi de 75% (76 dos 102 doentes ITT) e a redução do tumor foi alcançada em 94% dos doentes. A remissão completa (RC) foi de 33% (34 dos 102 doentes ITT). A mediana da sobrevivência global (OS) 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 sobrevivência 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 prosseguiram para transplantação alogénica de células estaminais. Para mais resultados de eficácia, ver Tabela 17.

Tabela 17: Resultados de eficácia em doentes com linfoma de Hodgkin recidivante ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas

Melhor resposta clínica (N = 102)	n (%), pela IRF	IC 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, pela IRF	IC 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
Sobrevivência global		IC 95%
Mediana	40,5 meses	28,7; 61,9
Taxa estimada de OS 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, pela IRF, foi 9,0 meses.

b. Não estimável.

Uma análise exploratória individual demonstrou que aproximadamente 64% dos doentes com LH tratados com ADCETRIS, no âmbito do ensaio clínico SG035-0003, tiveram uma melhoria nos benefícios clínicos, conforme determinado pela sobrevivência livre de progressão (PFS) 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 ADCETRIS.

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 ADCETRIS, não foram considerados candidatos para TCE ou quimioterapia combinada. Os doentes elegíveis não deviam ter recebido um TCE anterior. O número mediano de ciclos foi 7 (variando entre 1 a 16 ciclos). Os doentes foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas.

À data da análise primária do parâmetro de avaliação primário, pela IRF, a taxa de resposta objetiva (ORR) na população ITT foi de 50% (IC 95%: 37%; 63%). Como melhor resposta objetiva, 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 objetiva, 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 ADCETRIS. Os 32 doentes (53%) que não receberam TCE posterior também receberam ADCETRIS numa mediana de 7 ciclos (variando de 1 a 16 ciclos).

Dos 60 doentes no 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 a IRF, a ORR foi de 51% (IC 95%: 36%, 66%) para os doentes que receberam > 1 tratamento anterior relacionado com o cancro e 45% (IC 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 ADCETRIS a cada 3 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 ADCETRIS. 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 ADCETRIS.

Estudo SGN35-006 (Estudo de retratamento)

A eficácia do retratamento em doentes que responderam (RC ou RP) anteriormente ao tratamento com ADCETRIS 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 ADCETRIS, 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.

Linfoma anaplásico de células grandes sistémico

Estudo SGN35-014

A eficácia e segurança de ADCETRIS em combinação com CHP (ciclofosfamida [C], doxorrubicina [H] e prednisona [P]) foram avaliadas num ensaio clínico multicêntrico aleatorizado, em dupla ocultação e com dupla simulação, controlado com comparador ativo, em 452 doentes com LPCT CD30+ não previamente tratado. Para inclusão no ensaio era requisito ter uma expressão de CD30 $\geq 10\%$ detetada por imunohistoquímica. Apenas doentes com LPCT CD30+, elegíveis para um regime com base em ciclofosfamida (C), doxorrubicina (H), vincristina (O) e prednisona (P) (CHOP) foram incluídos. A combinação de ADCETRIS + CHP não foi estudada em todos os subtipos de LPCT. Ver Tabela 18 para os subtipos de LPCT inscritos. Dos 452 doentes, 226 foram escolhidos aleatoriamente para tratamento com ADCETRIS + CHP e 226 doentes foram aleatorizados para o tratamento com CHOP. A aleatorização foi estratificada por LACGs (ALK-positivo) versus outros subtipos e de acordo com a pontuação do índice de prognóstico internacional (IPI). Os doentes foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS administrado por via intravenosa ao longo de 30 minutos + CHP (ciclofosfamida 750 mg/m² a cada 3 semanas por perfusão IV, doxorrubicina 50 mg/m² a cada 3 semanas por perfusão IV e prednisona 100 mg nos Dias 1 a 5 de cada ciclo de 3 semanas, por via oral) durante 6 a 8 ciclos no primeiro dia de cada ciclo de 21 dias. O número mediano de ciclos foi 6 (intervalo, 1 a 8 ciclos), 70% dos doentes recebeu 6 ciclos de tratamento e 18% recebeu 8 ciclos de tratamento. A Tabela 18 apresenta um resumo das características iniciais dos doentes e da doença.

Tabela 18: Resumo das características iniciais dos doentes e da doença no estudo de fase 3 de LPCT não previamente tratado (ITT e LACGs)

Características do doente	População ITT		População com LACGs ^b	
	ADCETRI S + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRI S + CHP n = 162	CHOP n = 154
Idade mediana (intervalo)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Doentes ≥ 65 anos de idade (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Sexo masculino, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Estado ECOG, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Características da doença				
Diagnóstico, de acordo com a avaliação local, n (%) ^a				
LACGs	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positivo	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativo	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Linfoma periférico de células T (LPCT-NOS)	29 (13)	43 (19)	N/A	N/A
Linfoma angioimunoblástico de células T (LACT)	30 (13)	24 (11)	N/A	N/A
Leucemia/linfoma de células T do adulto (LLTA)	4 (2)	3 (1)	N/A	N/A
Linfoma de células T associado a enteropatia (LTAE)	1 (0)	2 (1)	N/A	N/A
Tempo mediano desde o diagnóstico até à primeira dose, meses (intervalo)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Estadio da doença no diagnóstico inicial de LPCT, n (%)				
Estadio I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Estadio II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Estadio III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Estadio IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Pontuação IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Envolvimento extraganglionar no diagnóstico, n (%)				
≤ 1 local	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 local	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Envolvimento inicial do linfoma na medula óssea determinado por biópsia, n (%)				
Sim	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Não	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Em conformidade com a classificação de 2008 da OMS

b. Para doentes com LACGs diagnosticado localmente.

O parâmetro de avaliação primário no estudo SGN35-014 foi a PFS, de acordo com a entidade de revisão independente (IRF), definida como o tempo desde a aleatorização até à progressão da doença, morte por qualquer causa ou administração subsequente de terapêutica antitumoral para o tratamento de doença residual ou progressiva, o que ocorrer primeiro. A administração de radioterapia de consolidação pós-tratamento, de quimioterapia pós-tratamento com o objetivo de mobilizar as células estaminais do sangue periférico ou de transplante autólogo ou alogénico de células estaminais de consolidação não são consideradas como progressão da doença ou como início de uma nova terapêutica anticancerígena.

Os parâmetros de avaliação secundários principais incluíram PFS avaliada pela IRF em doentes confirmados centralmente como tendo LACGs, taxa de RC pela IRF após conclusão do tratamento experimental, a sobrevivência global (OS) e a taxa de resposta objetiva (ORR), pela IRF, após a conclusão do tratamento experimental, testadas através de um procedimento de teste sequencial fixo de acordo com o significado estatístico da PFS pela IRF.

O parâmetro de avaliação primário e os parâmetros de avaliação secundários principais com proteção alfa avaliados hierarquicamente, foram atingidos. A PFS mediana, pela IRF, para a população ITT foi de 48,2 meses no braço de ADCETRIS + CHP em comparação com 20,8 meses no braço de CHOP. A taxa de risco (HR) estratificado foi de 0,71 (IC 95%: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), indicando uma redução de 29% no risco de acontecimentos de PFS para ADCETRIS + CHP em comparação com CHOP. Quanto à sobrevivência global (OS), a HR estratificada foi de 0,66 (IC 95%: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), o que representa uma redução de 34% no risco de acontecimentos de OS para ADCETRIS + CHP em comparação com CHOP.

A PFS de acordo com a IRF, em doentes confirmados centralmente como tendo LACGs, corresponde a um parâmetro de avaliação secundário principal previamente especificado. A PFS mediana, avaliada pela IRF, foi de 55,7 meses no braço de ADCETRIS + CHP em comparação com 54,2 meses no braço de CHOP. A HR estratificada foi de 0,59 (IC 95%: 0,42; 0,84), compatível com uma redução estatisticamente significativa de 41% no risco de acontecimentos de PFS para ADCETRIS + CHP em comparação com CHOP (valor $p = 0,003$). Ver Figura 6 e Tabela 19.

Foram realizadas análises de subgrupo para os doentes com LACGs diagnosticado localmente. Quanto à sobrevivência global, a HR estratificada foi de 0,54 (IC 95%: 0,34; 0,87), o que representa uma redução de 46% no risco de acontecimentos de OS para ADCETRIS + CHP em comparação com CHOP, ver Figura 7. No final do tratamento, a taxa de RC, de acordo com a IRF, foi de 71,0% para os doentes no braço de ADCETRIS + CHP, em comparação com 53,2% para os doentes no braço de CHOP, o que representa uma diferença de 17,7% (IC 95%: 7,2%; 28,3%). No final do tratamento, a ORR, de acordo com a IRF, foi de 87,7% para os doentes no braço de ADCETRIS + CHP, em comparação com 70,8% para os doentes no braço de CHOP, o que representa uma diferença de 16,9% (IC 95%: 8,1%; 25,7%). No subgrupo de doentes com LACGs ALK+ e ALK-, a HR estratificada para a PFS, pela IRF, foi de 0,29 (IC 95%: 0,11; 0,79) e 0,65 (IC 95%: 0,44; 0,95), respetivamente.

Tabela 19: Resultados de eficácia em doentes com LACGs não previamente tratado com 1,8 mg/kg de ADCETRIS no primeiro dia de um ciclo com três semanas (análise primária)

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS pela IRF		
Número de doentes com um acontecimento de PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
PFS mediana, meses (IC 95%)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Taxa de risco (HR) (IC 95%) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
valor <i>p</i> ^c	0,0031	
PFS estimada (IC 95%) ^d a:		
6 meses	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 meses	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 meses	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 meses	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
OS ^e		
Número de mortes	29 (18)	44 (29)
OS mediana, meses (IC 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Taxa de risco (HR) (IC 95%) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
Valor <i>p</i> ^{c,f}	0,0096	
Taxa de RC ^g		
% (95% CI)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
Valor <i>p</i> ^{f,h}	0,0004	
ORR ^g		
% (IC 95%)	88% (81,6%, 92,3%)	71% (62,9%, 77,8%)
Valor <i>p</i> ^{f,h}	< 0,0001	

RC = remissão completa; IRF = entidade de revisão independente; NE: Não estimável; ORR = taxa de resposta objetiva; PFS = sobrevivência livre de progressão.

- a. A PFS, pela IRF, é calculada com base nos doentes confirmados centralmente como tendo LACGs, com n = 163 doentes no braço de A + CHP e n = 151 no braço de CHOP. A OS, a RC e a ORR são calculadas com base nos doentes diagnosticados localmente como tendo LACGs.
- b. A relação de risco (A + CHP/CHOP) e os intervalos de confiança de 95% baseiam-se num modelo de regressão de risco proporcional estratificado de Cox com fatores de estratificação (LACGs ALK-positivo em comparação com todos os outros e a pontuação do índice de prognóstico internacional [IPI] inicial). Fatores da relação de risco < 1 do braço A + CHP.
- c. O valor p é calculado utilizando um *log rank* estratificado.
- d. A taxa PFS é estimada utilizando os métodos Kaplan-Meier e o IC de 95% é calculado através do método de transformação *log-log* complementar.
- e. No período de seguimento, a OS mediana no braço ADCETRIS + CHP foi de 38,5 meses e no braço CHOP foi de 41,0 meses.
- f. O valor p não está ajustado à multiplicidade.
- g. Resposta de acordo com os critérios do grupo de trabalho internacional de 2007 no final do tratamento.
- h. O valor p é calculado utilizando um teste de Cochran-Mantel-Haenszel estratificado.

Figura 6: Sobrevivência livre de progressão de acordo com a IRF na população com LACGs (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (análise primária)

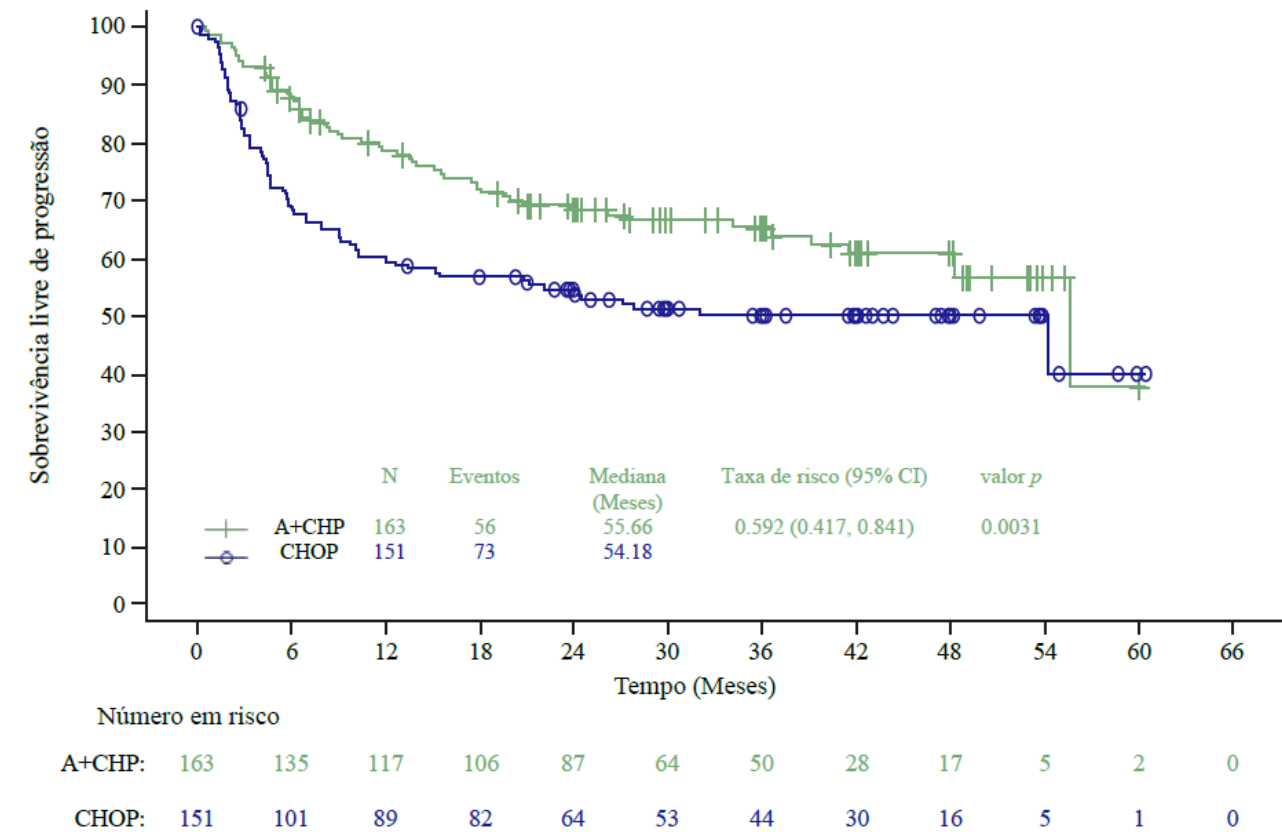
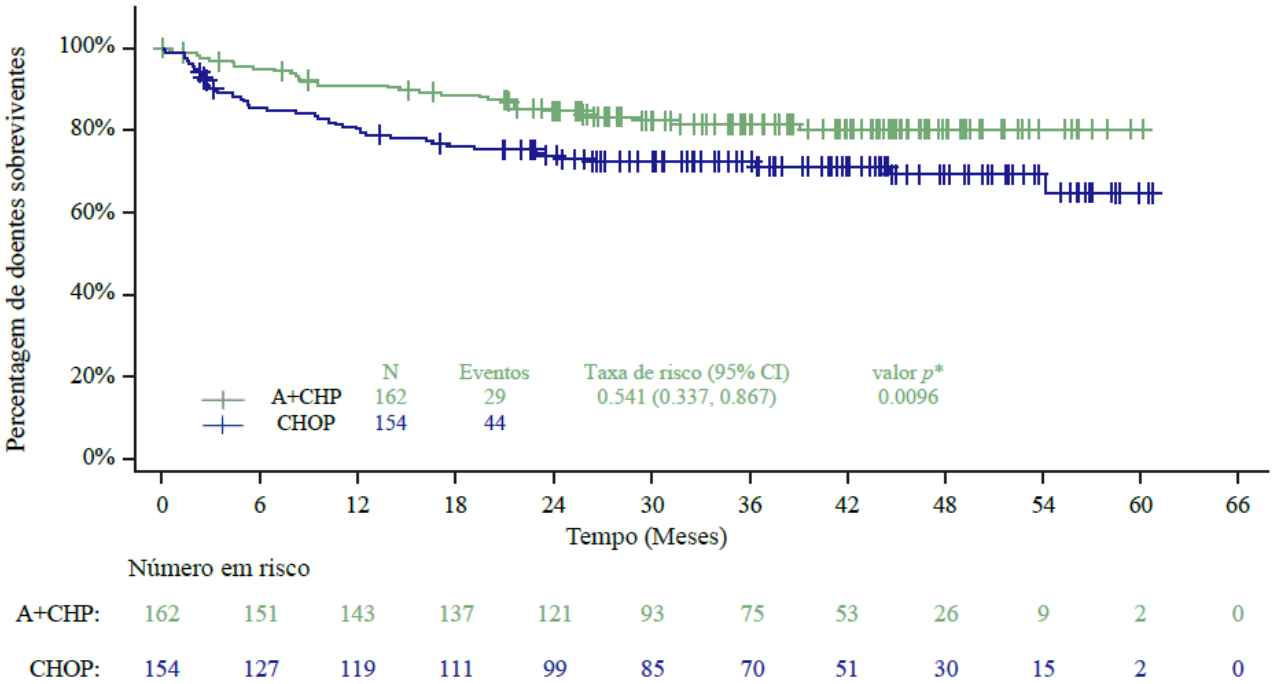


Figura 7: Sobrevivência global na IRF na população com LACGs (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (análise primária)

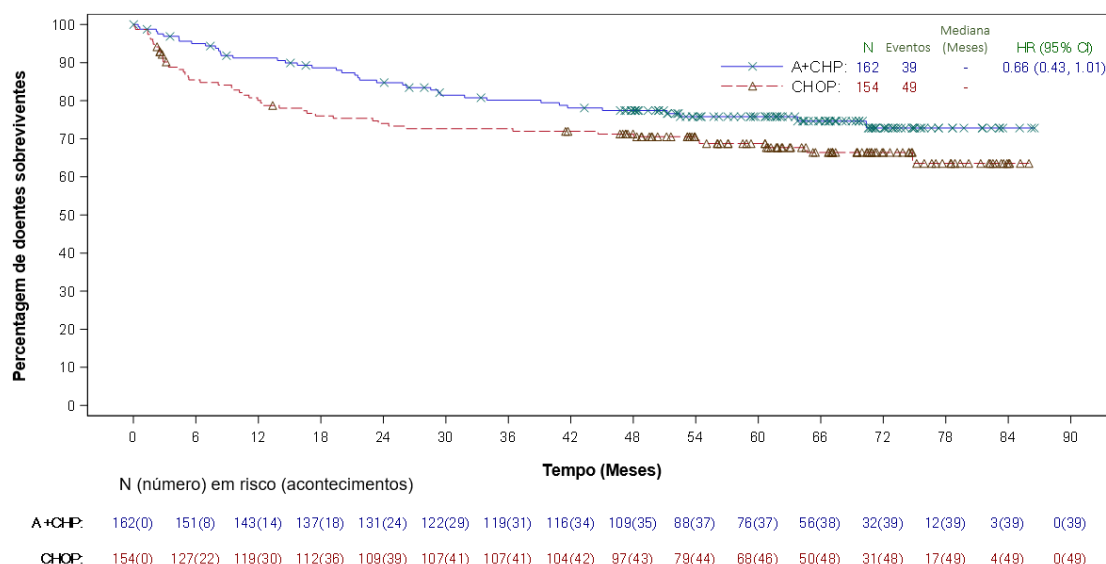


*O valor p para a sobrevivência global não está ajustado à multiplicidade.

Com o encerramento do estudo mais de 7 anos após a inclusão do primeiro doente, os resultados de PFS de acordo com o investigador na população ITT indicaram uma redução de 30% no risco de um acontecimento de PFS no braço de ADCETRIS + CHP em comparação com os doentes tratados com CHOP (HR = 0,70 [IC de 95% (0,53, 0,91)]). Os resultados de PFS de acordo com o investigador na população sALCL indicaram uma redução de 45% no risco de um acontecimento de PFS no braço de ADCETRIS + CHP em comparação com doentes tratados com CHOP (HR = 0,55 [CI de 95% (0,39, 0,79)]).

Com o encerramento do estudo, os resultados de sobrevivência global continuaram a mostrar benefícios e são consistentes com os notificados aquando da análise primária. Os resultados de sobrevivência global na população ITT indicaram uma redução de 28% no risco de morte no braço de ADCETRIS + CHP em comparação com os doentes tratados com CHOP (HR = 0,72 [IC de 95% (0,53 a 0,99)]). Os resultados de sobrevivência global na população de sALCL indicaram uma redução de 34% no risco de morte no braço de ADCETRIS + CHP em comparação com os doentes tratados com CHOP (HR = 0,66 [CI de 95% (0,43, 1,01)]), ver Figura 8.

Figura 8: Sobrevivência global na população sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (encerramento do estudo)



Estudo SG035-0004

A eficácia e segurança de ADCETRIS em monoterapia foram avaliadas num estudo multicêntrico, aberto e com braço único, em 58 doentes com LAGs recidivante ou refratário. Ver Tabela 20 a seguir para um resumo das características dos doentes e da doença na avaliação inicial.

Tabela 20: Resumo das características iniciais dos doentes e da doença no estudo de fase 2 de LACGs 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)
Expressão de CD30 confirmada histologicamente	57 (98%)
Linfoma anaplásico cinase (ALK)-negativo	42 (72%)
Características da doença	
Primariamente refratária ^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 LACGs 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.

O tempo mediano desde o diagnóstico inicial de LACGs até à primeira dose de ADCETRIS foi de 16,8 meses.

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

A resposta ao tratamento com ADCETRIS foi avaliada por uma Entidade de Revisão Independente (IRF) utilizando os Critérios de Resposta Revistos 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.

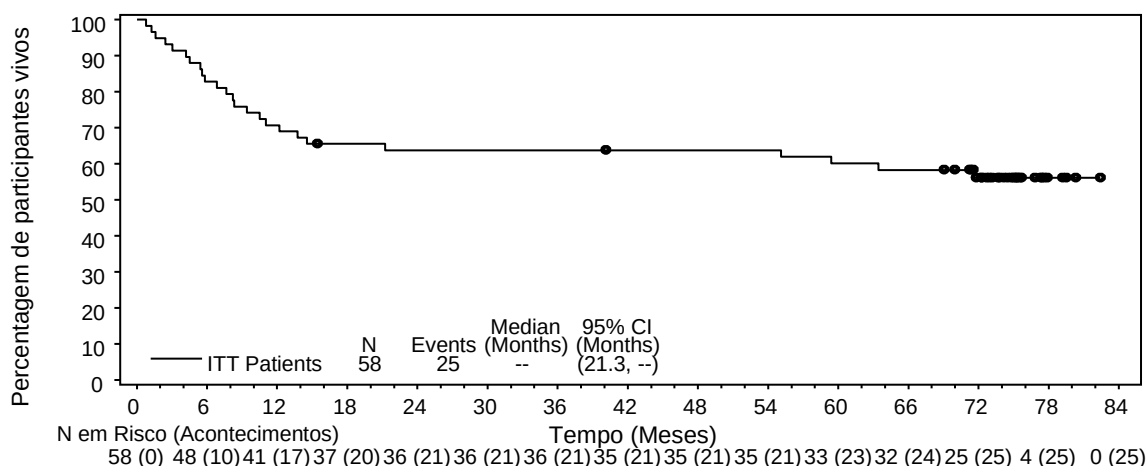
A taxa de resposta objetiva (ORR) segundo a avaliação do IRF foi de 86% (50 de 58 doentes no grupo ITT). A remissão completa (RC) foi de 59% (34 de 58 doentes no grupo ITT) e a redução do tumor (de qualquer grau) foi alcançada em 97% dos doentes. A sobrevivência global estimada aos 5 anos foi de 60% (IC 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 21 e Figura 9.

Tabela 21: Resultados de eficácia em doentes com LACGs recidivante ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas

Melhor resposta clínica (N = 58)	IRF N (%)	IC 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, pela IRF	IC 95%
Resposta objetiva (RC + RP) ^a	13,2	5,7; 26,3
Remissão completa (RC)	26,3	13,2; NE ^b
Sobrevivência livre de progressão	Mediana, pela IRF	IC 95%
Mediana	14,6	6,9; 20,6
Sobrevivência global	Mediana	IC 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, pela IRF, foi 15,5 meses.
- b. Não estimável.

Figura 9: Gráfico de Kaplan-Meier de OS



Uma análise exploratória intra-sujeito demonstrou que aproximadamente 69% dos doentes com LACGs tratados com ADCETRIS, pertencentes ao estudo clínico SG035-0004, tiveram uma melhoria nos benefícios clínicos, conforme determinado pela sobrevivência livre de progressão (PFS) 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 ADCETRIS.

Estudo C25006

A eficácia e segurança de ADCETRIS como agente único foram também avaliadas num estudo de fase 4 aberto, multicêntrico, de braço único, em 50 doentes com LACGs recidivante ou refratário. A ORR avaliada pela IRF foi de 64% (32 dos 50 doentes da população ITT). A DDR mediana avaliada pela IRF não foi alcançada (IC de 95%, 19,71 meses, NE). A taxa de RC foi de 30% (15 dos 50 doentes da população ITT) e a redução do tumor (de qualquer grau) foi alcançada em 93% dos doentes avaliáveis. A DCR mediana avaliada pela IRF não foi alcançada (IC de 95%, 10,61 meses,

NE). As avaliações de resposta foram geralmente consistentes entre a IRF e o investigador. Dos doentes tratados, 13 doentes receberam transplante de células hematopoiéticas.

Os dados agrupados dos estudos C25006 e SG035-004 (n = 108) demonstram uma DDR de 76% (82 dos 108 doentes da população ITT). A DDR mediana avaliada pela IRF foi de 17,0 meses (IC de 95%, 12,62, 32,46). A taxa de RC foi de 45% (49 dos 108 doentes da população ITT) e a redução do tumor (de qualquer grau) foi alcançada em 96% dos doentes avaliáveis. A DCR mediana avaliada pela IRF foi de 26,3 meses (IC de 95%, 16,16, NE). As avaliações de resposta de acordo com a IRF e investigador foram geralmente consistentes.

Estudo SGN35-006 (estudo de retratamento)

A eficácia do retratamento em doentes que responderam anteriormente ao tratamento (RC ou RP) com ADCETRIS foi avaliada num ensaio de fase 2, aberto, multicêntrico. Sete doentes com LACGs 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 LACGs, 3 foram retratados duas vezes para um total de 11 experiências de retratamento. O retratamento com ADCETRIS 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.

Linfoma cutâneo de células T

Estudo C25001

A eficácia e segurança de ADCETRIS como agente único foram avaliadas num estudo piloto de fase 3, aberto, aleatorizado e multicêntrico em 128 doentes com LCCT CD30⁺ histologicamente confirmado. A positividade de CD30 foi definida como $\geq 10\%$ de células linfóides a demonstrar um padrão de coloração da membrana, citoplásmico e/ou Golgi com base num ensaio de imunohistoquímica [Ventana anti-CD30 (Ber-H2)]. Os doentes com diagnóstico de micose fungóide (MF) ou linfoma anaplásico de células grandes primariamente cutâneo (LACGpc) foram considerados elegíveis para o estudo. Os doentes foram estratificados por estes tipos de doença e aleatorizados de 1:1 para receberem ADCETRIS ou tratamento comparador (metotrexato ou bexaroteno consoante a escolha do médico investigador). Os doentes com LACGpc haviam recebido ou radioterapia prévia ou, pelo menos, 1 terapêutica sistémica anterior, e os doentes com MF receberam pelo menos 1 terapêutica sistémica anterior. Os doentes com diagnóstico concomitante de LACG sistémico, síndrome Sézary e outros linfomas não Hodgkin [exceto papulose linfomatóide (LyP)] foram excluídos deste estudo. Os doentes foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS por via intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas durante até 16 ciclos ou com tratamento escolhido pelo investigador até 48 semanas. O número mediano de ciclos foi aproximadamente de 12 ciclos no braço de ADCETRIS. No braço de escolha do investigador, a duração mediana de tratamento (número de ciclos) para os doentes a receberem bexaroteno foi aproximadamente de 16 semanas (5,5 ciclos) e 11 semanas (3 ciclos) para doentes a receberem metotrexato. A Tabela 22 apresenta um resumo das características dos doentes na situação inicial e da doença.

Tabela 22: Resumo de características de doente na situação inicial e da doença, no estudo de LCCT de fase 3 (população ITT)

Características do doente	ADCETRIS N = 64	Escolha do médico (metotrexato ou bexaroteno) N = 64
Mediana de idade (intervalo)	62 anos (22-83)	58,5 anos (22-83)
Doentes com ≥ 65 anos de idade, n (%)	28 (44%) 33M (52%)/31F (48%)	24 (38%) 37M (58%)/27F (42%)
Sexo, n (%)		
Estado ECOG, n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Características da doença		
Número mediano de terapêuticas anteriores (intervalo)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Número mediano de terapêuticas direcionadas para a pele (intervalo)	1 (0-6)	1 (0-9)
Número mediano de terapêuticas sistêmicas (intervalo)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Inicial (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avançado (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
LACGpc, n (%)	16 (25)	15 (23)
Apenas cutâneo	9 (56)	11 (73)
Doença extracutânea	7 (44)	4 (27)

^a. Em cada braço do estudo, um doente tinha dados de estadiamento incompletos e não foram incluídos na tabela

As terapêuticas prévias direcionadas para a pele mais frequentes na população ITT foram radioterapia (64%), fototerapia (48%) e esteroides tópicos (17%). As terapêuticas sistêmicas anteriores mais frequentes na população ITT foram quimioterapia (71%), imunoterapia (43%) e bexaroteno (38%).

O parâmetro primário de avaliação foi taxa de resposta objetiva que dura pelo menos 4 meses (ORR4) (duração desde a primeira resposta até à última resposta ≥ 4 meses), conforme determinado por uma revisão independente da Pontuação de Resposta Global (PRG) consistindo em avaliações cutâneas [Ferramenta de Avaliação Ponderada de Gravidade Modificada (FAPGm), conforme avaliada pelo investigador], avaliação radiográfica nodal e visceral e deteção de células Sézary circulantes (Olsen 2011). A Tabela 23 inclui os resultados de ORR4 e outros parâmetros secundários de avaliação principais.

Tabela 23: Resultados de eficácia em doentes com LCCT tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas (população ITT)

	ADCETRIS (N = 64)	Decisão do médico (metotrexato ou bexaroteno) N = 64
Taxa de resposta objetiva com duração de pelo menos 4 meses (ORR4), pela IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Diferença percentual (IC 95%)		43,8 (29,1; 58,4)
Valor p		< 0,001
Resposta completa (RC), pela IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Diferença percentual (IC 95%)		14,1 (-4,0; 31,5)
Valor p ajustado ^a		0,0046
Sobrevivência livre de progressão (PFS), pela IRF		
Mediana (meses)	16,7	3,5
Relação de risco		0,270
IC 95%		(0,17; 0,43)
Valor p ajustado ^a		< 0,001

^a. Calculado por um procedimento ponderado de Holm.

As análises pré-especificadas de ORR4 por subgrupo, pela IRF, foram realizadas por subtipo de LCCT, escolha de tratamento do investigador, estado ECOG na situação inicial, idade, sexo e região geográfica do doente. As análises revelaram uma tendência consistente em relação ao benefício para os doentes que receberam ADCETRIS em comparação com doentes que receberam a escolha do médico. A ORR4 foi de 50% e 75% no braço de ADCETRIS em comparação com 10,2% e 20% no braço de escolha do médico para MF e LACGpc, respetivamente.

Não foram observadas diferenças significativas na qualidade de vida [avaliada pelo questionário de cinco dimensões EuroQoL (EQ-5D) e Avaliação Funcional de Terapêutica do Cancro – Geral (FACT-G)] entre os braços de tratamento.

A eficácia e segurança do ADCETRIS foram avaliadas em dois estudos abertos adicionais em 108 doentes com LCCT CD30⁺ recidivante (incluindo MF e LACGpc, bem como SS, LyP e LCCT de histologia mista), independentemente do nível de expressão CD30. Os doentes foram tratados com ADCETRIS 1,8 mg/kg por via intravenosa ao longo de 30 minutos a cada 3 semanas durante até 16 ciclos. Os resultados de segurança e eficácia nestes estudos foram consistentes com os resultados no Estudo C25001. As taxas de resposta global para MF foram de 54-66%; LACGpc, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; e LCCT de histologia mista, 82-85%.

População pediátrica

Terapêutica de combinação C25004

A segurança e atividade antitumoral de ADCETRIS foram avaliadas num ensaio aberto, multicêntrico, em 59 doentes pediátricos (6-17 anos de idade) com LH CD30⁺ clássico em estágio avançado não previamente tratado em combinação com quimioterapia (doxorrubicina [A], vinblastina [V] e dacarbazina [D] [AVD]). Todos os doentes tinham expressão de CD30 histologicamente confirmada. Cinquenta e nove por cento dos doentes (n = 35) teve envolvimento extranodal. Todos os 59 doentes pediátricos foram tratados nos dias 1 e 15 de cada ciclo de 28 dias com 48 mg/m² de ADCETRIS administrados por perfusão intravenosa ao longo de 30 minutos + doxorrubicina 25 mg/m², vinblastina 6 mg/m² e dacarbazina 375 mg/m². A dose com base na área de superfície corporal (ASC) de ADCETRIS foi selecionada para corresponder às exposições de FC observadas em adultos no Estudo C25003. A dose máxima pediátrica tolerada (DMT) não foi alcançada. A maioria dos doentes (88%) alcançaram uma resposta objetiva de acordo com a avaliação da Entidade de Revisão Independente

(IRF) no Fim do Tratamento (FdE), com 76% a alcançar uma RC. Nenhum doente morreu. Um total de 13 doentes (22%) na população de segurança fez radioterapia após o Ciclo 6.

Monoterapia C25002

A segurança, farmacocinética e atividade antitumoral de ADCETRIS em 36 doentes pediátricos (7-17 anos de idade) com LH r/r e LACGs r/r (crianças de 7 a 11 anos: n = 12; e adolescentes de 12 a 17 anos: n = 24) foram avaliadas num estudo de fase 1/2 aberto, com um único agente, multicêntrico e com escalonamento de dose (C25002). A fase 1 do estudo avaliou o perfil de segurança (ver secção 4.8), determinou a dose máxima pediátrica tolerada (DMT) e/ou a dose recomendada de fase 2 (DRF2) e avaliou a farmacocinética do ADCETRIS (ver secção 5.2). A fase 1 incluiu 3 doentes com LH r/r tratados com 1,4 mg/kg e 9 doentes (7 LH r/r e 2 LACGs r/r) tratados com 1,8 mg/kg. A DMT não foi alcançada. A DRF2 foi determinada como sendo de 1,8 mg/kg. Durante o estudo, um total de 16 doentes com LH r/r e 17 doentes com LACGs r/r, dos quais 10 em primeira recidiva, foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS. A taxa de resposta global (ORR) avaliada por uma Entidade de Revisão Independente (IRF) foi analisada em ambas as fases do estudo na DRF2. Destes 33 doentes que receberam a DRF2, foram avaliadas as respostas de 32. Nos doentes cuja resposta era avaliável, a ORR foi de 47% no LH r/r, 53% no LACGs r/r e 60% no LACGs em primeira recidiva. Oito doentes com LH e 9 doentes com LACGs receberam TCE após o tratamento com ADCETRIS.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Monoterapia

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 por dia, respetivamente.

A MMAE é o principal metabolito de brentuximab vedotina. As medianas da C_{max} , da AUC e da T_{max} da MMAE após uma dose única de 1,8 mg/kg do CAF, num estudo de fase 1, foi aproximadamente 4,97 ng/ml por dia e 37,03 ng/ml por 2,09 dias. As exposições à 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. A MMAE é ainda metabolizado num metabolito principal igualmente potente; no entanto, a sua exposição tem uma ordem de grandeza inferior à da MMAE. Desta forma, não é provável que tenha qualquer contribuição substancial nos efeitos sistémicos da MMAE.

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

Terapêutica de combinação

A farmacocinética de ADCETRIS em combinação com AVD foi avaliada num único estudo de fase 3 em 661 doentes. A análise da população de farmacocinética indicou que a farmacocinética do ADCETRIS, em combinação com AVD, foi consistente com a farmacocinética em monoterapia.

Após perfusão multidoses IV de 1,2 mg/kg de brentuximab vedotina a cada duas semanas, as concentrações séricas máximas de ADC foram observadas perto do final da perfusão e a eliminação revelou um declínio multi-exponencial com $t_{1/2z}$ de aproximadamente 4 a 5 dias. As concentrações plasmáticas máximas de MMAE foram observadas aproximadamente 2 dias após o final da perfusão e revelaram um declínio monoexponencial com $t_{1/2z}$ de aproximadamente 3 a 4 dias.

Após perfusão IV de múltiplas doses de 1,2 mg/kg de brentuximab vedotina, a cada duas semanas, as concentrações mínimas em estado de equilíbrio de ADC e MMAE foram alcançadas no 3º ciclo. Depois de alcançado o estado de equilíbrio, a farmacocinética de ADC não pareceu alterar-se com o tempo. A acumulação de ADC (conforme avaliada pela AUC_{14D} entre o 1º e o 3º ciclos) foi de 1,27 vezes. A exposição de MMAE (conforme avaliada pela AUC_{14D} entre o 1º e o 3º ciclos) pareceu diminuir com o tempo em aproximadamente 50%.

A farmacocinética de ADCETRIS em combinação com CHP foi avaliada num único estudo de fase 3 em 223 doentes (SGN35-014). Após perfusão multidoses IV de 1,8 mg/kg de ADCETRIS a cada 3 semanas, a farmacocinética do ADC e MMAE foi similar à que ocorre em monoterapia.

A farmacocinética do ADCETRIS não foi estudada no regime BrECADD.

Distribuição

In vitro, a ligação da MMAE às proteínas plasmáticas humanas variou entre 68 e 82%. Não é provável que a MMAE desloque ou seja deslocado por medicamentos com uma elevada ligação a essas proteínas. *In vitro*, a MMAE foi um substrato da gp-P e não foi um inibidor da gp-P 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 central típico aparente da MMAE foi de 35,5 l.

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 da MMAE libertada de brentuximab vedotina é metabolizada. Os níveis dos metabolitos da MMAE não foram determinados no plasma humano. Pelo menos um metabolito da MMAE demonstrou ser ativo *in vitro*.

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

A 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 uma semivida estimadas de 1,5 l/dia e 4-6 dias, respetivamente.

A eliminação da MMAE foi limitada pela sua taxa de libertação do CAF, a depuração aparente típica e a semivida da 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% da MMAE total administrada como parte do CAF durante uma perfusão de brentuximab vedotina foi recuperado tanto na urina como nas fezes durante um período de 1 semana. Da MMAE recuperada, 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 da 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 da 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 à 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

A farmacocinética da população de brentuximab vedotina foi examinada a partir de vários estudos, incluindo dados de 380 doentes até aos 87 anos de idade (34 doentes ≥ 65 a < 75 anos e 17 doentes ≥ 75 anos de idade). Adicionalmente, a farmacocinética da população de brentuximab vedotina em combinação com AVD foi examinada, incluindo dados de 661 doentes até aos 82 anos de idade (42 doentes ≥ 65 a < 75 e 17 doentes ≥ 75 anos de idade). A influência da idade na farmacocinética foi investigada em cada análise e não foi uma covariável significativa.

População pediátrica

Monoterapia C25002

A farmacocinética do CAF e da MMAE após uma perfusão intravenosa de brentuximab vedotina de 30 minutos, administrado com uma dose de 1,4 mg/kg ou 1,8 mg/kg a cada 3 semanas, foi avaliada num ensaio clínico de fase 1/2 com 36 doentes pediátricos (7-17 anos de idade) com LH r/r e LACGs r/r (crianças de 7 a 11 anos: n = 12; e adolescentes de 12 a 17 anos: n = 24) (ver secção 5.1). A C_{max} do CAF foi geralmente observada no final da perfusão ou na amostra efetuada mais próximo do final da perfusão. Foi observado um declínio multi-exponencial nas concentrações séricas de CAF com uma semivida terminal de aproximadamente 4 a 5 dias. As exposições foram aproximadamente proporcionais à dose, observando-se na população estudada uma tendência para exposições menores de CAF em idades/pesos corporais mais baixos. A AUC mediana do CAF nas crianças e adolescentes deste estudo foi aprox. 14% e 3% menores do que em doentes adultos, respetivamente, enquanto as exposições ao MMAE foram 53% menores e 13% maiores, respetivamente, do que em doentes adultos. As medianas da C_{max} e da AUC do CAF após uma única dose de 1,8 mg/kg foram de

29,8 µg/ml e 67,9 µg*dia/ml, respetivamente, em doentes com < 12 anos de idade e 34,4 µg/ml e 77,8 µg*dia/ml, respetivamente, em doentes com ≥ 12 anos de idade. As medianas da C_{max}, da AUC e da T_{max} do MMAE após uma única dose de 1,8 mg/kg foram 3,73 ng/ml, 17,3 ng*dia/ml e 1,92 dias, respetivamente, em doentes < 12 anos de idade e 6,33 ng/ml, 42,3 ng*dia/ml e 1,82 dias, respetivamente, em doentes ≥ 12 anos de idade. Houve uma tendência de maior depuração de brentuximab vedotina em doentes pediátricos com confirmação positiva para AAT. Nenhum doente (0 de 11) com idade < 12 anos e 2 (de 23) doentes com idade ≥ 12 anos se tornou persistentemente positivo para AAT.

Terapêutica de combinação C25004

A farmacocinética do CAF e da MMAE após uma perfusão intravenosa de brentuximab vedotina de 30 minutos, administrada a 48 mg/m² a cada 2 semanas em combinação com doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina (AVD) foi avaliada num ensaio clínico de fase 1/2 de 59 doentes pediátricos (6-17 anos de idade) com linfoma de Hodgkin CD30+ de estágio avançado recentemente diagnosticado (crianças com 6-11 anos: n = 11; adolescentes com 12 a 17 anos: n = 48). A C_{max} de CAF foi geralmente observada no final da perfusão e diminuiu de forma exponencial com uma semivida terminal de aproximadamente 4 dias. A C_{max} de MMAE ocorreu no plasma aproximadamente 2 dias após a administração BV com uma semivida de aproximadamente 2 dias. A média geométrica C_{max} e AUC de CAF após uma dose única de 48 mg/m² foram 22,5 µg/ml e 46,7 µg*dia/ml, respetivamente. A média geométrica C_{max} e AUC de MMAE após uma dose única de 48 mg/m² foi de 4,9 µg/ml e 27,2 µg*dia/ml, respetivamente. Foram alcançadas exposições semelhantes de CAF após a dose de BV calculada com base na área de superfície corporal a 48 mg/m² em combinação com AVD entre os grupos etários pediátricos (< 12 anos, 12 – 16 anos e > 16 anos).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

A MMAE demonstrou possuir propriedades aneugénicas num estudo *in vivo* de micronúcleos da medula óssea de ratos. Estes resultados foram consistentes com o efeito farmacológico da 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 pela MMAE derivado de brentuximab vedotina.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Ácido cítrico mono-hidratado (para ajuste do pH) (E330)
Citrato de sódio di-hidratado (para ajuste do pH) (E331)
α,α-trealose di-hidratada
Polissorbato 80 (E433)

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não pode 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 assética adequada durante o manuseamento deste medicamento.

Instruções para reconstituição

Cada frasco para injetáveis de utilização única tem de 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

Tem de 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, tem de 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):

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

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 24: Exemplos de cálculos para doentes que recebem a dose recomendada de 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg ou 0,9 mg/kg de ADCETRIS para pesos que variam entre 60 kg e 120 kg^{a, b}

Dose recomendada	Peso do doente (kg)	Dose total = peso do doente multiplicado pela dose recomendada	Volume total a diluir ^c = 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)
1,8 mg/kg (até um máximo de 180 mg)	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 ^d	180 mg	36 ml	3,6 frascos para injetáveis
1,2 mg/kg (até um máximo de 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 frascos para injetáveis
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 frascos para injetáveis
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 frascos para injetáveis
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 frascos para injetáveis
0,9 mg/kg (até um máximo de 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 frascos para injetáveis
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 frascos para injetáveis
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 frascos para injetáveis
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 frascos para injetáveis

a. Esta tabela demonstra os cálculos da amostra para doentes adultos.

b. Para doentes pediátricos estudados em ensaios clínicos (6 -17 anos), a dose com base na área de superfície corporal foi calculada como 48 mg/m² a cada duas semanas em combinação com AVD num ciclo de 28 dias ou 72 mg/m² a cada três semanas como monoterapia. (Ver secções 5.1 e 5.2 para informação sobre estudos clínicos realizados em doentes pediátricos.)

c. Para ser diluído em 150 ml de diluente e administrar por perfusão intravenosa durante 30 minutos.

d. Se o peso do doente for superior a 100 kg, para o cálculo da dose deve-se usar 100 kg.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca
medinfoEMEA@takeda.com

8. NÚMERO 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: 16 de setembro de 2021

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

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

ANEXO II

- A. FABRICANTES DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTES RESPONSÁVEIS 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**

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

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km 65,561
Latina Scalo (LT) 04013
Itália

Nome e endereço dos fabricantes responsáveis pela libertação do lote

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

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 (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS 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 Autorização de Introdução no Mercado (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 que sejam 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).

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**

EXP

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

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

EU/1/12/794/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

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

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA
--

PC
SN
NN

**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

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

50 mg

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o doente

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

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 indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis 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 indesejáveis 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.

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

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

O Adcetris é usado para tratar doentes com linfoma de Hodgkin clássico avançado que não tenham recebido tratamento prévio. O Adcetris ser-lhe-á administrado em conjunto com outros medicamentos de quimioterapia usados para tratar o linfoma de Hodgkin. O Adcetris pode ser administrado em combinação com doxorubicina, vinblastina e dacarbazina, ou pode ser administrado com etoposido, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina e dexametasona.

Adcetris é utilizado isoladamente 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 também utilizado isoladamente 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 em situações em que não pode receber tratamentos anticancerígenos combinados adicionais ou receber um transplante autólogo de células estaminais.

O linfoma anaplásico de células grandes sistémico é um tipo de linfoma não Hodgkin localizado nos nódulos linfáticos e/ou noutras partes do corpo.

Adcetris é utilizado no tratamento de doentes com linfoma anaplásico de células grandes sistémico que não receberam anteriormente qualquer tratamento. O Adcetris vai-lhe ser administrado em conjunto

com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona, sendo estes outros tipos de quimioterapia utilizados no tratamento destas doenças.

Adcetris é também utilizado para tratar o linfoma anaplásico de células grandes sistémico que:

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

O linfoma cutâneo de células T é um cancro de um determinado tipo de glóbulos brancos designado por “células T” que afeta principalmente a pele. O Adcetris é usado para tratar o linfoma cutâneo de células T onde um tipo específico de proteína está presente na superfície das células.

O Adcetris é utilizado no tratamento do linfoma cutâneo de células T em doentes que receberam anteriormente pelo menos um medicamento anticancerígeno que circula pela corrente sanguínea.

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 imunossuppressores;
- 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, formigueiro, sensação de queimadura, dor, desconforto ou fraqueza (neuropatia);
- tem dores de cabeça, sente cansaço, tonturas, palidez (anemia) ou tem hemorragia (perda de sangue) ou nódos negros 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);
- tem erupção na pele alargada, temperatura corporal elevada e aumento dos gânglios linfáticos (síndrome DRESS ou síndrome de hipersensibilidade ao fármaco);
- 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 uma sensação de ardor, sente dor ou sensibilidade em ou à volta do local de perfusão durante a perfusão, o que poderá indicar que Adcetris derramou para fora da veia sanguínea. Informe imediatamente o seu médico ou enfermeiro. Se Adcetris tiver derramado para fora da veia sanguínea, pode ocorrer vermelhidão na pele, dor, descoloração, inchaço, formação de bolhas, descamação ou infeção das camadas mais profundas da sua pele (celulite) no ou em torno do local de administração do medicamento no prazo de dias ou semanas após a perfusão.
- 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, têm de utilizar dois métodos contraceptivos efetivos durante o seu tratamento com este medicamento. As mulheres têm de 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 13,2 mg de sódio (principal componente do sal de cozinha/sal de mesa) em cada frasco para injetáveis. Isto é equivalente a 0,7% da ingestão diária máxima de sódio recomendada na dieta para um adulto.

Adcetris contém polissorbato 80

Este medicamento contém 2,0 mg de polissorbato 80 em cada frasco para injetáveis de Adcetris, que é equivalente a 0,2 mg/ml. Os polissorbatos podem causar reações alérgicas. Informe o seu médico se tiver alguma alergia.

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 normal de Adcetris administrada em combinação com doxorrubicina, vinblastina e dacarbazina é de 1,2 mg/kg administrada a cada 2 semanas durante 6 meses.
- A dose normal de Adcetris administrada em combinação com etoposido, ciclofosfamida, doxorrubicina, dacarbazina e dexametasona é de 1,8 mg/kg administrada a cada 3 semanas por um período de até 6 meses.
- A dose normal de Adcetris administrada em combinação com ciclofosfamida, doxorrubicina e prednisona é de 1,8 mg/kg, administrada a cada 3 semanas durante aproximadamente 4 a 6 meses.

Consulte os folhetos informativos destes medicamentos administrados em combinação com Adcetris para obter informação adicional sobre a sua utilização e seus efeitos. Após a primeira dose de Adcetris em combinação com quimioterapia, o seu médico poderá também dar-lhe um medicamento que irá ajudar a prevenir o desenvolvimento ou reduzir a gravidade da neutropenia (diminuição da contagem de glóbulos brancos no sangue), o que pode aumentar o risco de infeção. Informe o seu médico caso tenha problemas de rins ou fígado, pois o seu médico pode diminuir a dose inicial ou poderá não recomendar o Adcetris.

- A dose normal de Adcetris administrada isoladamente é de 1,8 mg/kg, administrada uma vez a cada 3 semanas durante não mais 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 indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, 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 podem afetar 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) (afeta menos de 1 em cada 100 pessoas)
- sintomas de inflamação do pâncreas (pancreatite), como dor de estômago grave e persistente, com ou sem náuseas e vómitos (pode afetar até 1 em cada 100 pessoas).
- falta de ar ou tosse (pode afetar 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 (pode afetar até 1 em 100 pessoas)

- uma alteração na sensibilidade, especialmente na pele, dormência, formigueliro, desconforto, sensação de queimadura, fraqueza, dor nas mãos ou nos pés (neuropatia – pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- sensação de fraqueza (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- obstipação (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- diarreia, vômitos (pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- arrepios ou tremores (pode afetar até 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 pode afetar até 1 em 10 pessoas)
- hemorragia (perda de sangue) ou nódulos negros involuáres 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 pode afetar até 1 em 10 pessoas)
- dores de cabeça, tonturas, palidez (estes sinais podem indicar anemia, que pode afetar mais de 1 em 10 pessoas)
- erupção alargada na pele, temperatura corporal elevada e aumento dos gânglios linfáticos (síndrome DRESS ou síndrome de hipersensibilidade ao fármaco) (não é possível estimar a frequência a partir dos dados disponíveis)

Pode apresentar os seguintes efeitos indesejáveis:

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com Adcetris isolado:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- níveis baixos de glóbulos brancos
- infeção do trato respiratório superior
- perda de peso
- infeção
- náuseas
- dor abdominal
- comichão
- dor muscular
- dor articular ou articulações dolorosas e inchadas

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- pneumonia
- manchas dolorosas com relevo, de cor creme-amarelada, na boca (sapinhos)
- 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
- perda ou enfraquecimento não habitual do cabelo

Efeitos indesejáveis pouco frequentes (podem afetar até 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
- infeção nova ou recorrente por citomegalovírus (CMV)
- infeção no sangue (septicemia) e/ou choque séptico (uma forma de septicemia com risco de vida)
- 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 arroxeadas dolorosas que se espalha e forma bolhas, incluindo extenso descolamento da pele
- redução do número de células brancas do sangue com febre

- danos nos nervos e revestimento dos nervos (polineuropatia desmielinizante)

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

- Extravasamento do medicamento para fora da veia para os tecidos circundantes. Podem ocorrer reações relacionadas com o extravasamento, tais como vermelhidão da pele, dor, descoloração, inchaço, formação de bolhas, descamação ou infecção das camadas mais profundas da pele (celulite) no ou em torno do local da administração do medicamento.

Foram observados os seguintes efeitos indesejáveis com Adcetris em combinação com quimioterapia:

Efeitos indesejáveis muito frequentes (podem afetar mais de 1 em 10 pessoas)

- níveis baixos de glóbulos brancos
- níveis baixos de glóbulos brancos, com febre
- infecção do trato respiratório superior
- perda de peso
- infecção
- náuseas
- dor abdominal
- perda ou enfraquecimento não habitual do cabelo
- dor muscular
- dor articular ou articulações dolorosas e inchadas
- tonturas
- perda de apetite
- incapacidade de dormir
- dor nos ossos
- bolhas que podem formar crosta ou escara

Efeitos indesejáveis frequentes (podem afetar até 1 em 10 pessoas)

- infecção no sangue (septicemia) e/ou choque séptico (uma forma de septicemia com risco de vida)
- aftas ou inflamação na boca
- manchas dolorosas com relevo, de cor creme-amarelada, na boca (sapinhos)
- níveis baixos de plaquetas no sangue
- comichão
- níveis elevados de açúcar no sangue
- aumento dos níveis de enzimas no fígado

Efeitos indesejáveis 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
- síndrome de Stevens-Johnson – um distúrbio raro e grave em que pode sentir sintomas semelhantes aos da gripe, acompanhados por erupção na pele avermelhada ou arroxeadas dolorosas que se espalha e forma bolhas, incluindo extenso descolamento da pele
- infecção nova ou recorrente por citomegalovírus (CMV)

Outros efeitos secundários pouco frequentes (podem afetar até 1 em cada 100 pessoas)

Foi notificado batimento cardíaco rápido (taquicardia) com Adcetris em combinação com outros medicamentos de quimioterapia (etoposídeo, ciclofosfamida, doxorubicina, dacarbazina e dexametasona).

Se for idoso (≥ 65 anos de idade), pode observar acontecimentos adversos graves com maior frequência.

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do

sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, 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 “EXP”. 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 (E330), citrato de sódio di-hidratado (E331), α,α -trealose di-hidratada, polissorbato 80 (E433). Consulte a secção 2 para obter mais informações sobre o sódio e polissorbato 80.

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
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dinamarca

Fabricante

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

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

Belgium

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

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234722722
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf.: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0)800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma OÜ
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

España

Takeda Farmacéutica España, S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
medinfoEMEA@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: + 48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel.: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska družba
d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor ehf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A.POTAMITIS MEDICARE LTD
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

Este folheto foi revisto pela última vez em

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

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

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Eliminação

Adcetris é apenas para utilização única.

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

Instruções para reconstituição

Cada frasco para injetáveis de utilização única tem de 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

Tem de 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, tem de 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.