



ADCETRIS[®]

Takeda Pharma Ltda.

Pó Liofilizado para Solução Injetável

50 mg/mL



ADCETRIS* 50 mg
brentuximabe vedotina

APRESENTAÇÕES

Pó liofilizado para concentrado para solução de infusão em frasco de uso único contendo 50 mg de brentuximabe vedotina.

USO INTRAVENOSO**USO ADULTO****COMPOSIÇÃO**

Cada frasco contém:

brentuximabe vedotina 50 mg

Excipientes: trealose di-hidratada, citrato de sódio di-hidratado, ácido cítrico monoidratado e polissorbato 80

1. INDICAÇÕES

ADCETRIS[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma de Hodgkin (LH) CD30+ recidivado ou refratário:

- após transplante autólogo de células-tronco (TACT) ou
- após pelo menos dois tratamentos anteriores, quando o TACT ou poliquimioterapia não for uma opção de tratamento.

ADCETRIS[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com linfoma anaplásico de grandes células sistêmico (LAGCs) recidivado ou refratário.

ADCETRIS[®] é indicado para o tratamento de pacientes adultos com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT (ver item 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA).

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA**Linfoma de Hodgkin****Estudo SG035-0003**

A eficácia e a segurança do brentuximabe vedotina como agente único foram avaliadas em um estudo, aberto, de braço único, multicêntrico em 102 pacientes com LH recidivado ou refratário.

Todos os pacientes tinham doença expressando CD30 confirmada histologicamente e tinham pelo menos um transplante autólogo de células-tronco (TACT) anterior. Setenta e dois pacientes (71%) tinham LH primário refratário, definido como uma falha em atingir uma resposta completa à terapia de primeira linha ou que progrediu dentro de 3 meses depois de completar este tratamento; 43 pacientes (42%) eram refratários e 59 pacientes (58%) tiveram recidiva depois de sua terapia prévia mais recente. Os pacientes haviam recebido uma mediana de 3,5 quimioterapias sistêmicas anteriores.

A mediana do tempo do TACT para a primeira recidiva pós-transplante foi de 6,7 meses.

Os pacientes receberam até 16 ciclos de tratamento; a mediana do número de ciclos recebidos foi igual a 9 (variando de 1 a 16). O desfecho primário, Taxa de Resposta Objetiva, foi de 74,5%. Vide a Tabela 1 abaixo para outros desfechos pré-especificados.

Tabela 1: Resultados de eficácia em pacientes com linfoma de Hodgkin recidivado ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS[®] a cada 3 semanas.

Melhor Resposta Clínica ^a (N=102 ^b)	CRI N (%)	IC 95%	Investigador N (%)	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC+RP)	76 (75)	64,9, 82,6	73 (72)	61,8, 80,1
Resposta completa (RC)	34 (33)	24,3, 43,4	34 (33)	24,3, 43,4
Resposta parcial (RP)	42 (41)	N/A	39 (38)	N/A
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE)	98 (96)	90,3, 98,9	101 (99)	94,7, 100
Duração da Resposta ^c	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo investigador	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	6,7 meses	3,6, 14,8	11,2 meses	7,7, 18,7

Resposta completa (RC)	Não atingida	10,8, NE ^d	Não atingida	20,5, NE
Sobrevida livre de progressão (SLP) ^c	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo Investigador	IC 95%
	5,6 meses	5,0, 9,0	9,3 meses	7,1, 12,2
Sobrevida global (SG) ^f	Mediana	IC 95%	--	--
Mediana	40,5 meses	28,7, NE	--	--

^a Comitê de revisão independente (CRI) e avaliação do investigador pelos Critérios Revisados de Resposta para Linfoma Maligno (Cheson, B., Pfistner, B., Juweid, M., Gascoyne, R. & Specht, I., Horning, S., Diehl, V (2007). Revised response criteria for malignant lymphoma. Journal of Clinical Oncology, 25, 579-586. doi: 10.1200/JCO.2006.09.2403). A resposta ao tratamento foi avaliada por TC helicoidal do tórax, pescoço, abdômen e pelve; PET e dados clínicos. As avaliações da resposta foram realizadas nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16 com PET nos ciclos 4 e 7.

^b A idade dos pacientes variou de 15 a 77 anos (mediana geral, 31 anos), 53% eram do sexo feminino e 87% eram brancos; 34% dos pacientes tinham sintomas B no momento basal.

^c A duração da resposta é calculada da data de resposta até a data da progressão. A mediana do tempo de seguimento desde a primeira dose foi de 9,0 meses para os pacientes que alcançaram uma resposta objetiva de acordo com o CRI.

^d Não estimável

^e A mediana do tempo de seguimento (tempo para progressão da doença que ocorreu mais cedo, óbito ou último contato) desde a primeira dose foi de 5,8 meses.

^f A mediana do tempo de observação (tempo para óbito ou último contato) desde a primeira dose foi de 32,7 meses.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na taxa de resposta global para os subgrupos analisados, entre os seguintes subgrupos: gênero, peso inicial (≤ 100 kg versus > 100 kg), sintomas B no momento inicial, número de tratamentos anteriores ao TACT (≤ 2 versus > 2), número de tratamentos pós-TACT (0 versus ≥ 1), recidivado versus refratário para o último tratamento, doença refratária primária e tempo do TACT para a recidiva pós-TACT (≤ 1 ano versus > 1 ano). A redução do tumor ocorreu em 94% dos pacientes.

De acordo com o CRI, a mediana do tempo para a primeira resposta foi de 1,3 meses e a mediana do tempo para RC foi de 2,8 meses. A mediana da duração da resposta global foi de 6,7 meses (IC 95% [3,6; 14,8]) com variação de 1,2+ a 26,1+ meses. Dos pacientes tratados, 7 pacientes que responderam foram submetidos a um transplante alogênico de células-tronco.

Vinte e sete (77%) dos 35 pacientes que tinham sintomas B no momento inicial experimentaram resolução de todos os sintomas B em uma mediana de tempo de 0,7 meses a partir do início de ADCETRIS[®].

Estudo SGN35-005

A eficácia e segurança do brentuximabe vedotina foram avaliadas em um estudo multicêntrico, de dois braços, controlado por placebo, duplo-cego, randomizado, em 329 pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT. Dos 329 pacientes, 165 pacientes foram randomizados para o braço de tratamento e 164 pacientes foram randomizados para o braço de placebo. A população de segurança no braço de ADCETRIS[®] (N = 167) incluiu dois pacientes adicionais que receberam pelo menos uma dose de ADCETRIS[®] mas que não foram randomizados para o braço de tratamento. No estudo, os pacientes deveriam receber a primeira dose após a recuperação do TACT (entre os dias 30-45 após TACT). Os pacientes foram tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS[®] ou placebo correspondente por via intravenosa, durante 30 minutos a cada 3 semanas por até 16 ciclos. O número médio de ciclos recebidos em ambos os braços foi de 15 ciclos.

Os pacientes elegíveis precisavam ter, pelo menos, um dos seguintes fatores de risco:

- LH que foi refratário ao tratamento de primeira linha
- Recidiva ou progressão de LH que ocorreu em menos de 12 meses após o fim do tratamento de primeira linha
- Envolvimento extranodal no momento da recidiva pré-TACT, incluindo extensão extranodal de massas nodais em órgãos vitais adjacentes

Tabela 2: Resultados de eficácia em pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT tratados com 1,8 mg/kg de ADCETRIS[®] a cada 3 semanas

	ADCETRIS [®] N=165	Placebo N=164	Razão de risco estratificada
Sobrevida livre de progressão (SLP)^a	Mediana pelo CRI		
	42,9 meses (95% IC [30,4; 42,9])	24,1 meses (95% IC [11,5; -])	0,57 (95% IC [0,40; 0,81])

			Test de log-rank estratificado P=0,001
Mediana pelo Investigador utilizando avaliações radiográficas, biópsia e clínicas do linfoma			
Não atingida (95% IC [-, -])	15,8 meses (95% IC [8,5; -])	0,50 (95% IC [0,36; 0,70]) ^b	

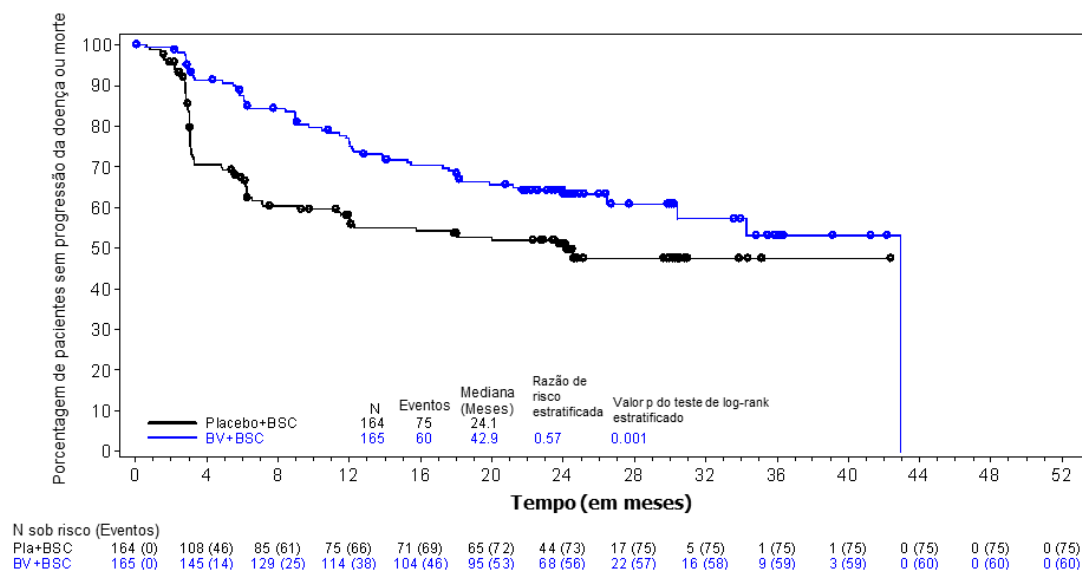
^aNo momento da análise, o tempo médio de acompanhamento de ambos os braços foi de 30 meses [variação, 0 a 50]

^bTeste de log-rank estratificado não foi realizada para SLP por Investigador

Análises de subgrupo pré-especificado da SLP por CRI foram realizadas por melhor resposta dos pacientes a terapia de resgate pré-TACT, estado do LH após a terapia de primeira linha, idade, sexo, peso inicial, estado do desempenho de ECOG inicial, número de tratamentos pré-TACT, região geográfica, estado do PET pré-TACT, estado do sintoma B após falha da terapia de primeira linha e estado da doença extranodal pré-TACT. As análises mostraram uma tendência consistente para benefício para os pacientes que receberam brentuximabe vedotina em comparação com pacientes que receberam placebo, com exceção dos pacientes ≥ 65 anos de idade (N = 8).

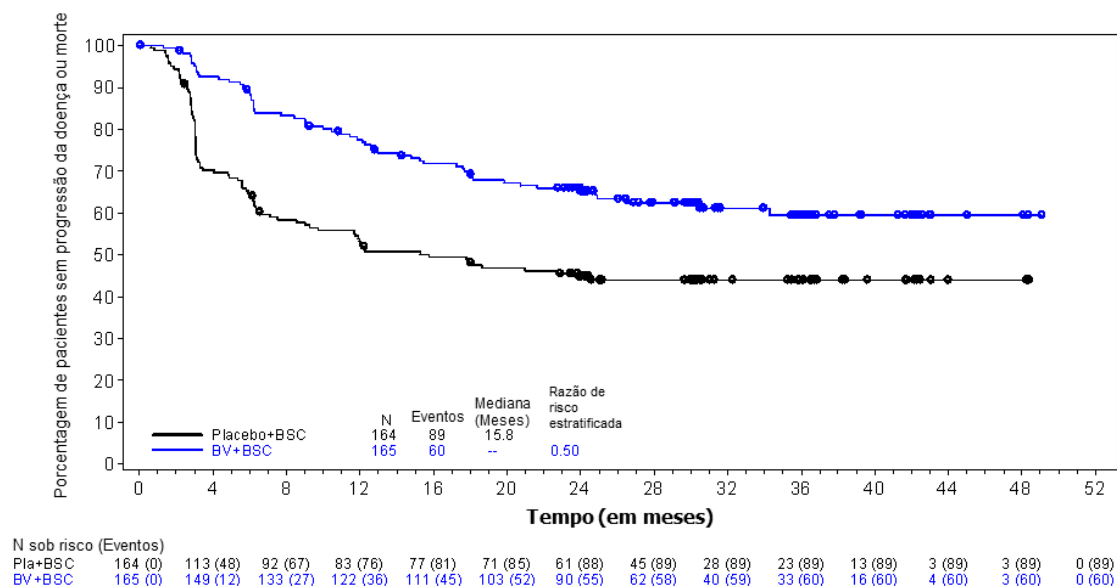
No momento da análise primária da SLP, uma análise interina da SG foi realizada e não houve diferença significativa na SG entre os braços tratamento e placebo. Cinquenta e três pacientes tinham morrido; 28/165 pacientes no braço brentuximabe vedotina contra 25/164 pacientes no braço do placebo.

Figura 1: Sobrevida livre de progressão por CRI (ADCETRIS[®] vs. Placebo)



Os símbolos no gráfico indicam pacientes censurados. BV significa brentuximabe vedotina. BSC significa melhor padrão de tratamento.

Figura 2: Sobrevida livre de progressão pelo investigador utilizando avaliações radiográficas, biópsia e clínicas de linfoma (ADCETRIS® vs. Placebo)



Os símbolos no gráfico indicam pacientes censurados. BV significa brentuximabe vedotina. BSC significa melhor padrão de tratamento.

Análise Post-Hoc dos Fatores de Risco

Foram realizadas análises *post-hoc* para avaliar o impacto do risco aumentado (número de fatores de risco) no benefício clínico (Tabela 3). Os fatores de risco representativos para essas análises foram:

- LH que ocorreu <12 meses ou LH que foi refratário à terapia de primeira linha
- Melhor resposta de RP ou DE para a terapia de resgate mais recente, conforme determinado pelo TC (tomografia computadorizada) e / ou PET scan
- Doença extranodal na recidiva pré-TACT
- Sintomas B na recidiva pré-TACT
- Duas ou mais terapias de resgate anteriores.

Os resultados da análise *post hoc* sugerem aumento do benefício clínico para pacientes com dois ou mais fatores de risco, não havendo porém diferença com base em qualquer um dos fatores de risco individuais. Nenhum benefício em termos de SLP ou SG foi observado em pacientes com um fator de risco para a recaída ou progressão.

Tabela 3: Resumo da SLP por CRI e SG por número de fatores de risco no estudo Fase 3 de LH pós-TACT

Sobrevida Livre de Progressão por CRI						
	Número de fatores de risco = 1		Número de fatores de risco ≥ 2		Número 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 pacientes com progressão da doença ou morte ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Razão de risco estratificada	1,65 (IC 95% [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (IC 95% [0,34; 0,71])		0,43 (IC 95% [0,27; 0,68])	
Sobrevida Global						
	Número de fatores de risco = 1		Número de fatores de risco ≥ 2		Número 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)
Razão de risco estratificada	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 qualquer progressão prévia ou mais do que uma visita de avaliação perdida.

^b. Indica os resultados da análise não-estratificada.

^c. Os eventos são morte por qualquer causa.

No momento da análise atualizada (3 anos de acompanhamento) para pacientes com 2 ou mais fatores de risco, a razão de risco para SLP por CRI foi de 0,49 (IC 95% [0,34; 0,71]) e a razão de risco para SLP por investigador foi de 0,41 (IC 95% [0,29; 0,58]) (ver Figuras 1 e 2).

Estudo SNG35-006 (Estudo de Retratamento)

A eficácia do retratamento em pacientes que já haviam respondido (RC ou RP) previamente ao tratamento com brentuximabe vedotina foi avaliada em um estudo fase 2, aberto, multicêntrico. A dose inicial recomendada para o retratamento de pacientes com LH recidivado ou refratário que já haviam respondido previamente ao tratamento com brentuximabe vedotina foi 1,8 mg/kg administrada por infusão intravenosa por 30 minutos a cada 3 semanas. Alternativamente, o tratamento pode ser iniciado com a última dose tolerada. Vinte pacientes receberam dose inicial de 1,8 mg/kg e um paciente recebeu uma dose inicial de 1,2 mg/kg de brentuximabe vedotina. O número mediano de ciclos foi 7 (variação de 2 a 37 ciclos). Dos 20 pacientes com LH avaliados, 6 pacientes (30%) alcançaram uma RC e 6 pacientes (30%) alcançaram uma RP com o retratamento com brentuximabe vedotina, para uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 60%. A duração mediana da resposta foi 9,2 e 9,4 meses em pacientes que alcançaram RO – resposta objetiva – (RC + RP) e RC respectivamente.

Linfoma Anaplásico de Grandes Células Sistêmico

Estudo SG035-0004

A eficácia e a segurança do brentuximabe vedotina como agente único foram avaliadas em um estudo multicêntrico, de braço único, aberto, em 58 pacientes com LAGCs recidivado ou refratário.

Todos os pacientes tinham doença expressando CD30 confirmada histologicamente e haviam recebido quimioterapia de primeira linha com intenção curativa. Um total de 58 pacientes foi tratado: 36 pacientes (62%) tinham LAGCs refratário primário, definido como uma falha para alcançar uma resposta completa para a terapia de primeira linha ou progressão dentro de 3 meses após completar este tratamento; 29 pacientes (50%) eram recidivados e 29 pacientes (50%) eram refratários para a terapia anterior mais recente; 42 pacientes (72%) tinham doença negativa para quinase do linfoma anaplásico (ALK). Os pacientes haviam recebido uma mediana de 2 quimioterapias sistêmicas prévias. Quinze pacientes (26%) haviam recebido um TACT anterior. A mediana do tempo do diagnóstico inicial de LAGCs até a primeira dose de brentuximabe vedotina foi de 16,8 meses. Os pacientes receberam até 16 ciclos de terapia; a mediana do número de ciclos recebidos foi igual a 7 (variação de 1 a 16). O desfecho primário, Taxa de Resposta Global, foi de 86,2%. Vide a Tabela 4 abaixo para outros desfechos pré-especificados.

Tabela 4: Resultados de eficácia em pacientes com LAGCs recidivado ou refratário tratados com 1,8 mg/kg de brentuximabe vedotina a cada 3 semanas.

Melhor Resposta Clínica ^a (N=58 ^b)	CRI N (%)	IC 95%	Investigador N (%)	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC+RP)	50 (86)	74,6; 93,9	48 (83)	70,6; 91,4
Resposta completa (RC)	34 (59)	44,9; 71,4	35 (60)	46,6; 73
Resposta parcial (RP)	16 (28)	N/A	13 (22)	N/A
Taxa de controle da doença (RC+RP+DE)	52 (90)	78,8; 96,1	52 (90)	78,8; 96,1
Duração da Resposta ^{c,d}	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo investigador	IC 95%
Taxa de resposta objetiva (RC + RP)	13,2 Não atingida	5,7- NE ^e 13,0 - NE	18,7 meses Não atingida	11,5; NE 13,2; NE
Resposta completa (RC)				
Sobrevida livre de progressão (SLP) ^f	Mediana pelo CRI	IC 95%	Mediana pelo investigador	IC 95%
	14,6 meses	6,9 - 20,6	20,0 meses	9,4 NE
Sobrevida global ^g	Mediana	IC 95%	--	--
	Não atingida	21,3; NE	--	--

^a Comitê de revisão independente (CRI) e avaliação do investigador pelos Critérios Revisados de Resposta para Linfoma Maligno (Cheson, et al. 2007). A resposta ao tratamento foi avaliada por TC helicoidal do tórax, pescoço, abdômen e pelve, PET e dados clínicos. As avaliações da resposta foram realizadas nos ciclos 2, 4, 7, 10, 13 e 16, com PET nos ciclos 4 e 7.

^b A idade dos pacientes variou de 14 a 76 anos (mediana geral, 52 anos), 57% eram do sexo masculino e 83% eram brancos; 36% dos pacientes eram estágio IV ao diagnóstico inicial e 29% tinham sintomas B no momento inicial.

^c A duração da resposta é calculada da data de resposta até a data da progressão. A mediana do tempo de seguimento desde a primeira dose foi de 11,8 meses para os pacientes que alcançaram uma resposta objetiva de acordo com o CRI.

^d Em uma mediana de duração do tratamento de 5,4 meses e um intervalo atual de 0,7 a 17,3 meses, 27 de 50 pacientes que tiveram uma resposta objetiva haviam apresentado progressão da doença ou haviam morrido e 13 de 34 pacientes que tiveram uma RC haviam apresentado progressão da doença ou morrido.

^e Não estimável

^f A mediana do tempo de seguimento (tempo para progressão da doença que ocorreu mais cedo, óbito ou último contato) desde a primeira dose foi de 14,2 meses.

^g A sobrevida geral estimada de 36 meses foi de 63% (IC 95% [51, 76]). A mediana de tempo de observação (tempo para óbito ou último contato) a partir da primeira dose foi de 33,4 meses.

Não foram observadas diferenças clinicamente significativas na taxa de resposta objetiva entre os seguintes subgrupos analisados: gênero, peso basal (≤ 100 kg versus > 100 kg), sintomas B no momento inicial, transplante autólogo de células tronco (TACT) prévio e TACT pós-tratamento. A taxa de resposta global para pacientes recidivados foi maior do que para aqueles que eram refratários (97% versus 76%). A redução do tumor ocorreu em 97% dos pacientes.

De acordo com o CRI, a mediana do tempo para a primeira resposta global foi de 1,4 meses (variação de 1,0-3,2 meses) e a mediana do tempo para resposta completa foi de 2,7 meses (variação de 1,2-11,6 meses). A mediana da duração da resposta global foi de 13,2 meses (IC 95% [5,7; NE]) com variação de 0,1+ a 21,7+ meses (a mediana do tempo de seguimento a partir da primeira dose foi de 11,8 meses). Dos pacientes tratados, 9 pacientes que responderam foram submetidos a um transplante alogênico de células-tronco e sete pacientes que responderam receberam um TACT.

Quatorze (82%) dos 17 pacientes que tinham sintomas B no momento inicial experimentaram resolução de todos os sintomas B em uma mediana de tempo de 0,7 meses após o início de ADCETRIS®.

Estudo SGN35-006 (Estudo de retratamento)

A eficácia do retratamento em pacientes que já haviam respondido (RC ou RP) ao tratamento com brentuximabe vedotina foi avaliada em um estudo fase 2, aberto, multicêntrico. A dose inicial recomendada para o retratamento de pacientes com LAGCs recidivado que responderam anteriormente ao tratamento com brentuximabe vedotina foi de 1,8 mg/kg administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Alternativamente, o tratamento pode ser iniciado com a última dose tolerada. Sete pacientes receberam uma dose inicial de 1,8 mg/kg e um paciente recebeu uma dose inicial de 1,2 mg/kg de brentuximabe vedotina. O número mediano de ciclos foi de 8,5 (intervalo de 2 a 30 ciclos). Dos 8 pacientes com LAGCs, 3 foram retratados duas vezes para um total de 11 experiências de retratamento. Retratamentos com brentuximabe vedotina resultaram em 6 RCs (55%) e 4 RPs (36%), para uma taxa de resposta objetiva (TRO) de 91%. A duração mediana da resposta foi de 8,8 e 12,3 meses em pacientes que atingiram RO (RC + RP) e RC, respectivamente.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

FARMACODINÂMICA

Mecanismo de Ação

O brentuximabe vedotina é um conjugado anticorpo-droga (CAD) composto por um anticorpo monoclonal dirigido para CD30 [imunoglobulina G1 (IgG1) quimérica recombinante produzida por tecnologia de DNA recombinante em células de ovário de hamster chinês] que está ligado covalentemente ao agente antimicrotúbulo monometil auristatina E (MMAE).

ADCETRIS® libera um agente antineoplásico, seletivamente em células tumorais expressando CD30, resultando em morte celular por apoptose. Dados não clínicos sugerem que a atividade biológica de ADCETRIS® resulta de um processo de etapas múltiplas. A ligação do CAD ao CD30 na superfície celular inicia a internalização do complexo CAD-CD30, que, então, se movimenta para o compartimento lisossomal. Dentro da célula, uma única parte ativa definida, MMAE, é liberada através da clivagem proteolítica. A ligação da MMAE à tubulina rompe a rede de microtúbulos dentro da célula, induz a suspensão do ciclo celular e resulta na morte, por apoptose, da célula tumoral que expressa CD30.

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

Efeitos farmacodinâmicos

Geral

Não foram identificadas relações farmacodinâmicas primárias.

Eletrofisiologia cardíaca

Quarenta e seis (46) pacientes com doenças hematológicas malignas expressando CD30 eram avaliáveis entre os 52 pacientes que receberam 1,8 mg/kg de ADCETRIS® a cada 3 semanas como parte de um estudo de fase 1, de braço único, aberto, multicêntrico, de segurança cardíaca. O objetivo primário era avaliar o efeito do brentuximabe vedotina na repolarização ventricular cardíaca e a análise primária pré-definida foi a variação no QTc do momento basal para pontos de tempo múltiplos no Ciclo 1.

O intervalo de confiança superior a 90% (IC) foi < 10 ms em cada ponto de tempo pós-basal do Ciclo 1. Estes dados indicam a ausência de prolongamento QT clinicamente relevante devido ao brentuximabe vedotina administrado na dose de 1,8 mg/kg em pacientes com doenças malignas expressando CD30.

FARMACOCINÉTICA

A farmacocinética de ADCETRIS® foi avaliada em estudos de fase 1 e em uma análise da farmacocinética da população dos dados de 314 pacientes.

Absorção e biodisponibilidade

A farmacocinética sérica do CAD depois de uma dose intravenosa de ADCETRIS® foi similar a de outros produtos de anticorpos. As concentrações máximas foram observadas, tipicamente, ao final da infusão ou no tempo de coleta mais próximo do final da infusão. Um declínio multiexponencial foi observado nas concentrações séricas do CAD, com meia-vida terminal de aproximadamente 4 a 6 dias. As exposições foram aproximadamente proporcionais à dose. Depois da administração de doses múltiplas de ADCETRIS®, o estado de equilíbrio do CAD foi alcançado em 21 dias,

consistente com a meia-vida terminal estimada. Acúmulo mínimo ou ausência de acúmulo de CAD foi observado com doses múltiplas em todos os esquemas de 3 semanas.

A eliminação da MMAE foi limitada por sua taxa de liberação do CAD. O tempo para a concentração máxima variou de aproximadamente 1 a 3 dias depois de cada infusão. As exposições da MMAE diminuíram depois de doses múltiplas de ADCETRIS[®], com aproximadamente 50% a 80% da exposição da primeira dose sendo observados em doses subsequentes.

Distribuição

In vitro, a ligação da MMAE às proteínas do plasma humano variou de 68% a 82%. Provavelmente, a MMAE não desloca ou é deslocada por drogas altamente ligadas às proteínas. *In vitro*, a MMAE foi um substrato de P-gp e não foi um inibidor potente da P-gp. Em seres humanos, o volume de distribuição médio no estado de equilíbrio foi de aproximadamente 6 L a 10 L para o CAD.

Metabolismo

Os dados *in vivo* em animais e seres humanos sugerem que apenas uma fração pequena da MMAE liberada de ADCETRIS[®] é metabolizada. Dados *in vitro* indicam que o metabolismo da MMAE que ocorre é, principalmente, via oxidação pela CYP3A4/5. Os estudos *in vitro* usando microsomas de fígado humano indicam que a MMAE inibe a CYP3A4/5, mas não outras isoformas. A MMAE não induziu qualquer das enzimas principais do CYP450 em culturas primárias de hepatócitos humanos.

Eliminação

Um estudo de excreção foi conduzido em pacientes que receberam uma dose de 1,8 mg/kg de ADCETRIS[®] (brentuximabe vedotina). Aproximadamente 24% da MMAE total, administrada como parte do CAD durante uma infusão de ADCETRIS[®], foram recuperados na urina e nas fezes durante o período de uma semana. Da MMAE recuperada, aproximadamente 72% foram recuperados nas fezes e a maior parte da MMAE excretada estava inalterada. Uma quantidade menor da MMAE (28%) foi excretada na urina e a maior parte foi excretada inalterada.

Uso em Pediatria

Os estudos clínicos de ADCETRIS[®] não incluíram números suficientes de pacientes com idade inferior a 18 anos para determinar se eles respondem diferentemente de indivíduos mais velhos. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Uso em Geriatria

Os estudos clínicos de ADCETRIS[®] não incluíram números suficientes de pacientes com 65 anos de idade ou acima disso para determinar se eles respondem diferentemente dos pacientes mais jovens. A segurança e a eficácia não foram estabelecidas nesta população.

Insuficiência renal

Um estudo avaliou a farmacocinética do ADCETRIS[®] e a MMAE após administração de 1,2 mg/kg do medicamento em pacientes com insuficiência renal leve (N=4), moderada (N=3) e grave (N=3). Comparado aos pacientes com função renal normal, a exposição de MMAE aumentou aproximadamente 1,9 vezes em pacientes com comprometimento renal grave.

Insuficiência hepática

Um estudo avaliou a farmacocinética do ADCETRIS[®] e a MMAE após administração de 1,2 mg/kg do medicamento em pacientes com insuficiência hepática leve (Child-Pugh A; N=1), moderada (Child-Pugh B; N=5) e grave (Child-Pugh C; N=1). Comparado aos pacientes com função hepática normal, a exposição de MMAE aumentou aproximadamente 2,3 vezes em pacientes com insuficiência hepática.

4. CONTRAINDICAÇÕES

Hipersensibilidade a qualquer dos componentes do medicamento.

Este medicamento é contraindicado para o uso combinado com bleomicina devido à toxicidade pulmonar.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Leucoencefalopatia Multifocal Progressiva

Reativação pelo vírus John Cunningham (VJC) resultando em leucoencefalopatia multifocal progressiva (LEMP) e morte podem ocorrer em pacientes tratados com brentuximabe vedotina. LEMP foi relatada em pacientes que receberam este tratamento depois de receber múltiplos esquemas quimioterápicos prévios. A LEMP é uma doença desmielinizante rara do sistema nervoso central que resulta da reativação de VJC latente e é frequentemente fatal.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à piora ou ao aparecimento de sinais ou sintomas neurológicos, cognitivos ou comportamentais que possam ser sugestivos de LEMP. A administração de brentuximabe vedotina deve ser suspensa quando houver qualquer caso com suspeita de LEMP. A avaliação sugerida da LEMP inclui consulta neurológica, exame de ressonância magnética do cérebro com contraste por gadolínio, e análise do líquido cerebrospinal para o DNA do VJC, por reação de cadeia da polimerase, ou biopsia do cérebro para evidência de VJC. O PCR negativo para o vírus JC não exclui a LEMP. Acompanhamento mais detalhado e avaliações adicionais devem ser garantidos caso nenhuma alternativa de diagnóstico possa ser estabelecida. A administração de ADCETRIS® deve ser descontinuada de forma permanente se o diagnóstico de LEMP for confirmado.

O médico deve estar atento aos sintomas sugestivos de LEMP que o paciente possa não notar (por exemplo, sintomas cognitivos, neurológicos ou psiquiátricos).

Toxicidade Pulmonar

Foram relatados casos de toxicidade pulmonar, incluindo pneumonia, doença intersticial pulmonar, e síndrome do desconforto respiratório agudo (SDRA), alguns com resultados fatais, em pacientes que receberam brentuximabe vedotina. Embora não tenha sido estabelecida uma relação causal com o uso de brentuximabe vedotina, seu risco não pode ser descartado. Se o paciente apresentar novos ou piora de sintomas pulmonares (ex: tosse, dispneia), deve-se realizar uma avaliação diagnóstica imediata e os pacientes devem receber o tratamento adequado. Considerar manter a dosagem do brentuximabe vedotina durante a avaliação e até melhora sintomática.

Pancreatite

Pancreatite aguda foi observada em pacientes que foram tratados com brentuximabe vedotina. Resultados fatais foram reportados. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorizados em casos de início ou piora da dor abdominal, o que pode ser sugestivo de pancreatite aguda. A avaliação dos pacientes pode incluir o exame físico, avaliação laboratorial para amilase e lipase sérica, e de imagem abdominal, tais como ultrassom e outras medidas de diagnóstico adequadas. O brentuximabe vedotina deve ser suspenso no caso de suspeita de pancreatite aguda. O brentuximabe vedotina deve ser descontinuado se um diagnóstico de pancreatite aguda for confirmado.

Infecções graves e infecções oportunistas

Infecções graves, como a pneumonia, bacteremia estafilocócica, sepse/choque séptico (incluindo resultados fatais), herpes zoster, e infecções oportunistas, como a pneumonia por *Pneumocystis jiroveci* e a candidíase oral têm sido relatados em pacientes tratados com brentuximabe vedotina. Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante o tratamento quanto ao surgimento de possíveis infecções graves e oportunistas.

Reações relacionadas à infusão

Foram relatadas, imediatamente ou posteriormente, reações relacionadas à infusão, assim como anafilaxia.

Os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados durante e após a infusão. Se ocorrer anafilaxia, a administração de brentuximabe vedotina deve ser imediatamente e permanentemente interrompida e o tratamento médico apropriado deve ser administrado.

Se houver uma reação relacionada à infusão, esta deve ser interrompida e um tratamento médico adequado deve ser instituído. A infusão pode ser reiniciada, a uma velocidade menor, após controle dos sintomas. Os pacientes que tiveram uma reação à infusão anteriormente devem ser pré-medicados para as infusões subsequentes. A pré-medicação pode incluir paracetamol, um anti-histamínico e um corticosteroide.

Reações relacionadas à infusão são mais frequentes e mais graves em pacientes com anticorpos para brentuximabe vedotina (ver item “REAÇÕES ADVERSAS”).

Síndrome de lise tumoral

A síndrome de lise tumoral (SLT) tem sido relatada com brentuximabe vedotina. Pacientes com tumor de proliferação rápida e elevada carga tumoral estão em risco para a síndrome de lise tumoral. Estes pacientes devem ser cuidadosamente monitorados e tratados de acordo com a melhor prática médica. O tratamento da SLT pode incluir hidratação intensa, monitoramento da função renal, correção dos distúrbios eletrolíticos, terapia anti-hiperuricêmica e tratamento de suporte.

Neuropatia Periférica

O tratamento com brentuximabe vedotina pode causar neuropatia periférica, tanto sensorial como motora. A neuropatia periférica induzida por ADCETRIS[®] é tipicamente resultado da exposição cumulativa à esse medicamento e, na maioria dos casos, é reversível. Na população em fase 2 pivotal (SG035-0003 e SG035-0004), a incidência de neuropatia periférica pré-existente foi de 24%. A neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 56% da população. No momento da última avaliação, a maioria (83%) dos pacientes apresentou melhora ou resolução de seus sintomas neuropáticos periféricos. Para os pacientes que relataram neuropatia periférica, interrupção do tratamento com brentuximabe vedotina ocorreu em 17% dos casos, reduções nas doses foram relatadas em 13%, e atrasos nas administrações das doses ocorreram em 21% dos pacientes. A incidência de neuropatia periférica pré-existente em pacientes com LH ou LAGCs recidivado ou refratário que foram retratados com brentuximabe vedotina foi de 48%. A neuropatia emergente do tratamento ocorreu em 69% da população. No momento da última avaliação, a maioria dos pacientes que foram retratados e apresentaram neuropatia periférica emergente do tratamento (80%) tiveram uma melhora ou resolução dos sintomas de neuropatia periférica. A neuropatia periférica levou à interrupção em 21% e a modificações de dose em 34% dos pacientes que foram retratados. Na população de fase 3, no período da última avaliação, a maioria dos pacientes no braço de brentuximabe vedotina (85%) tiveram melhora ou resolução dos sintomas de neuropatia periférica. Para pacientes que relataram neuropatia periférica, a descontinuação do tratamento com brentuximabe vedotina ocorreu em 23%, reduções de dose foram relatadas em 29% e atrasos de doses ocorreram em 22% dos pacientes. Os pacientes devem ser monitorados para sintomas de neuropatia tais como hipoestesia, hiperestesia, parestesia, desconforto, sensação de queimação, dor neuropática ou fraqueza. Os pacientes que apresentarem o aparecimento ou a piora da neuropatia periférica podem necessitar de atraso e redução da dose de brentuximabe vedotina ou a descontinuação do tratamento.

Toxicidades hematológicas

Anemia em Grau 3 ou Grau 4, trombocitopenia, e neutropenia prolongada (≥ 1 semana) de Grau 3 ou Grau 4 podem ocorrer com brentuximabe vedotina. Hemogramas completos devem ser monitorados antes da administração de cada dose deste tratamento. Se houver o desenvolvimento de neutropenia de Grau 3 ou Grau 4, consulte a seção "Posologia e Modo de Usar".

Neutropenia febril

Neutropenia febril (febre de origem desconhecida, sem infecção clinicamente ou microbiologicamente documentada, com uma contagem absoluta de neutrófilos $<1,0 \times 10^9/L$, febre $\geq 38,5^\circ C$; ref CTCAE v3) tem sido relatada com o tratamento com brentuximabe vedotina. Hemogramas completos devem ser monitorados antes da administração de cada dose do tratamento. Se houver o desenvolvimento de neutropenia febril, os pacientes devem ser cuidadosamente monitorados quanto à febre, e tratados de acordo com a melhor prática médica.

Síndrome de Stevens-Johnson e Necrólise Epidérmica Tóxica

Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica foram relatadas com brentuximabe vedotina. Foram relatados desfechos fatais. Se ocorrer síndrome de Stevens-Johnson ou necrólise epidérmica tóxica, descontinuar o tratamento com brentuximabe vedotina e administrar terapia médica apropriada.

Complicações gastrointestinais

Complicações gastrointestinais (GI), incluindo obstrução intestinal, íleo, enterocolite, colite neutropênica, erosão, úlcera, perfuração e hemorragia, alguns com resultados fatais, foram relatados em pacientes tratados com brentuximabe vedotina. Alguns casos de perfurações GI foram relatados em pacientes com envolvimento GI de linfoma subjacente. Em caso de novos ou piora de sintomas GI, realizar uma avaliação diagnóstica imediata e tratar de forma adequada.

Hepatotoxicidade Hepatotoxicidade em forma de elevações da transaminase glutâmica pirúvica (TGP) e transaminase glutâmica oxalacética (TGO) foram relatadas com brentuximabe vedotina. Casos graves de hepatotoxicidade, incluindo resultados fatais, também ocorreram. Doença hepática pré-existente, co-morbidades e medicações concomitantes também podem aumentar o risco. A função hepática deve ser testada antes de iniciar o tratamento e monitorada

regularmente nos pacientes recebendo brentuximabe vedotina. Os pacientes que apresentarem hepatotoxicidade podem requerer um atraso, alteração da dose ou a descontinuação do brentuximabe vedotina.

Hiperglicemia

Hiperglicemia foi relatada nos estudos clínicos feitos em pacientes com Índice de Massa Corporal (IMC) elevado, com ou sem histórico de diabetes mellitus. No entanto, qualquer paciente que apresentar um episódio de hiperglicemia deve ter a glicemia cuidadosamente monitorada. Tratamento com um antidiabético deve ser administrado quando necessário.

Insuficiência renal e hepática

A experiência em pacientes com insuficiência renal e hepática é limitada. Os dados disponíveis indicam que a depuração de MMAE pode ser afetada pela insuficiência renal grave, insuficiência hepática e por baixas concentrações de albumina sérica (ver Farmacocinética).

Pacientes idosos

A segurança e eficácia em pacientes idosos com 65 anos ou mais não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis.

População pediátrica

A segurança e eficácia para crianças com menos de 18 anos ainda não foram estabelecidas. Não há dados disponíveis. Em estudos não clínicos, a depleção do timo foi observada.

Uso Durante a Gravidez e a Amamentação

Categoria D de Risco na Gravidez - Este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. Informe imediatamente seu médico no caso de suspeita de gravidez.

Gravidez

Não há estudos adequados e bem controlados com ADCETRIS[®] em mulheres grávidas. ADCETRIS[®] pode causar dano ao feto quando administrado em mulheres grávidas; portanto, mulheres que estão grávidas não devem iniciar o tratamento com ADCETRIS[®]. Mulheres em idade fértil devem ser aconselhadas a não engravidar enquanto estiverem tomando este medicamento e devem usar dois métodos efetivos para evitar a gravidez a partir do início do tratamento com ADCETRIS[®] e por 6 meses depois da última dose de ADCETRIS[®]. Se a paciente engravidar enquanto estiver tomando ADCETRIS[®], ela deve ser informada do potencial risco para o feto.

Os efeitos de ADCETRIS[®] sobre o desenvolvimento embrio-fetal foram estudados em ratas grávidas. O potencial do ADCETRIS[®] de não se observar efeito adverso quando administrado em ratas grávidas foi 1 mg/kg/dose.

Não se sabe se o uso de ADCETRIS[®] afetará a espermatogênese humana. Em estudos não clínicos, ADCETRIS[®] resultou em toxicidade testicular que foi parcialmente resolvida 16 semanas depois da administração da última dose. Portanto, devido a este risco potencial, os homens devem ser aconselhados a não engravidar suas parceiras durante o tratamento com ADCETRIS[®]. Homens em tratamento com esse medicamento devem ser orientados a congelar e armazenar seu esperma antes de iniciar o tratamento. Um método apropriado de contracepção de barreira deve ser usado durante o tratamento com ADCETRIS[®] e durante ao menos 6 meses após a última dose de ADCETRIS[®].

Lactação (Amamentação)

Não se sabe se ADCETRIS[®] ou MMAE são excretados no leite humano. Como muitos fármacos são excretados no leite humano e por causa do potencial para reações adversas graves de ADCETRIS[®] em lactentes, deve-se tomar a decisão entre descontinuar a amamentação ou descontinuar o fármaco, levando em conta a importância de ADCETRIS[®] para a mãe.

Efeito na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas

O tratamento pode ter uma pequena influência na capacidade de dirigir veículos e operar máquinas. Se o paciente não se sentir bem durante o tratamento então ele não deve dirigir ou operar máquinas.

TOXICOLOGIA NÃO CLÍNICA**Carcinogênese, Mutagênese, Comprometimento da Fertilidade****Carcinogenicidade**

Não foram conduzidos estudos de carcinogenicidade com ADCETRIS[®] (brentuximabe vedotina) ou MMAE.

Mutagenicidade

A MMAE foi negativa pra mutagenicidade no ensaio de mutação reversa bacteriana (teste de Ames) e no ensaio de mutação em linfoma de camundongo. O estudo de micronúcleo em medula óssea de rato *in vivo* revelou formação micronuclear aneugênica ao invés de clastogênica. Estes resultados foram consistentes com o efeito farmacológico da MMAE no aparato mitótico (rompimento da rede de microtúbulos) nas células.

Comprometimento da fertilidade

Os efeitos de ADCETRIS® na fertilidade humana masculina e feminina não foram estudados. No entanto, os resultados dos estudos de toxicidade de dose repetida em ratos indicam o potencial de brentuximabe vedotina para prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade masculinas. Atrofia e degeneração dos testículos foram observadas em um estudo de 4 semanas em ratos quando o brentuximabe vedotina foi administrado semanalmente em doses intravenosas de 5 mg/kg ou 10 mg/kg. Estas alterações foram parcialmente reversíveis depois de um período de 16 semanas sem tratamento.

Brentuximabe vedotina causou morte embrio-fetal em ratas grávidas.

Em estudos não clínicos, foram observadas depleção linfóide e redução no peso do timo, que são consistentes com a perturbação farmacológica dos microtúbulos causada pelo MMAE derivado do brentuximabe vedotina.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS

Inibidores, Indutores e Substratos da CYP3A4

A coadministração de ADCETRIS® com cetoconazol, um inibidor potente da CYP3A4 e um inibidor da gpP, não alterou a exposição ao ADCETRIS®; no entanto, um aumento moderado da exposição a MMAE foi observado. Os pacientes que estão recebendo inibidores potentes da CYP3A4 e inibidores da gpP concomitantemente com ADCETRIS® devem ser monitorados de perto para eventos adversos.

A coadministração de ADCETRIS® com rifampicina, um indutor potente da CYP3A4, não alterou a exposição ao ADCETRIS®; no entanto, uma redução moderada da exposição à MMAE foi observada. Não é esperado que a coadministração de ADCETRIS® com indutores da CYP3A4 tenha impacto na segurança ou eficácia.

A coadministração de midazolam, um substrato da CYP3A4, com ADCETRIS® não alterou o metabolismo do midazolam; portanto, não é esperado que ADCETRIS® altere a exposição aos fármacos que são metabolizados pelas enzimas CYP3A4 (vide FARMACOCINÉTICA).

7. CONDIÇÕES DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO

ADCETRIS® deve ser conservado sob refrigeração (temperatura entre 2°C e 8°C), protegido da luz. Não congelar.

Este medicamento tem validade de 36 meses a partir da data de sua fabricação.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.

Não use medicamento com o prazo de validade vencido. Guarde-o em sua embalagem original.

Após a diluição, administrar a solução de ADCETRIS® imediatamente por infusão ou armazenar a solução entre 2°C e 8°C e usá-la dentro de 24 horas após a reconstituição. **NÃO CONGELAR.**

ADCETRIS® é fornecido na forma de pasta ou pó liofilizado, branco a quase branco, sem conservantes. Após a reconstituição, a solução é límpida a ligeiramente opalescente, incolor e livre de partículas visíveis.

Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.

Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Dose

A dose recomendada é 1,8 mg/kg administrada como uma infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Pacientes com LH recidivado ou refratário ou com LAGCs que apresentem uma doença estável ou melhora, devem receber um mínimo de 8 doses e até um máximo 16 ciclos (aproximadamente 1 ano) por curso de tratamento (ver "RESULTADOS DE EFICÁCIA").

Se o peso do paciente for maior que 100 kg, o cálculo da dose deve usar 100 kg. A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência renal grave é 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Os pacientes com insuficiência renal devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos (vide Farmacocinética).

A dose inicial recomendada em pacientes com insuficiência hepática é 1,2 mg/kg, administrada por infusão intravenosa durante 30 minutos a cada 3 semanas. Os pacientes com insuficiência hepática devem ser monitorados de perto quanto à ocorrência de eventos adversos (vide Farmacocinética).

Para pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT, o tratamento de ADCETRIS® deve começar após a recuperação do TACT com base na avaliação médica. Estes pacientes devem receber até 16 ciclos (Vide "Resultados de Eficácia").

Não administrar em bolus intravenoso.

O tratamento deve ser continuado até a progressão da doença ou ocorrência de toxicidade inaceitável (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Ajuste da Dose

- Modificação da Dose e/ou Descontinuação da Dose

O tratamento deve ser mantido enquanto oferecer benefício ao paciente e este tolerar o tratamento. Veja abaixo as recomendações para neuropatia periférica e neutropenia.

- Neuropatia periférica

Se ocorrer neuropatia periférica sensorial ou motora ou sua piora durante o tratamento, veja a Tabela 5 abaixo para as recomendações posológicas apropriadas.

Tabela 5: Recomendações Posológicas para Neuropatia Periférica Sensorial ou Motora Nova ou Agravada

Gravidade da neuropatia periférica sensorial ou motora (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE*])	Modificação da dose e do esquema
Grau 1 (parestesia e/ou perda de reflexos, sem perda de função)	Continuar com a mesma dose e esquema
Grau 2 (interferindo com a função, mas não com as atividades diárias) ou Grau 3 (interferindo com as atividades diárias)	Suspender a dose até a toxicidade retornar para grau ≤ 1 ou nível inicial; então reiniciar o tratamento com uma dose reduzida de 1,2 mg/kg a cada 3 semanas.
Grau 4 (neuropatia sensorial que é incapacitante ou neuropatia motora que oferece risco de vida ou leva à paralisia)	Parar o tratamento.

* Graduação baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do NCI v3.0; ver neuropatia: motora, neuropatia: sensorial e dor neuropática.

- Neutropenia

Se houver desenvolvimento de neutropenia durante o tratamento, ela deve ser controlada por atrasos na dose (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES). Ver a Tabela 6 abaixo para recomendações posológicas apropriadas.

Tabela 6: Recomendações Posológicas para Neutropenia Nova ou Agravada

Grau de severidade da neutropenia (Sinais e Sintomas [descrição abreviada de CTCAE ^a])	Modificação do esquema de administração
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 esquema
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 a toxicidade retornar para grau ≤ 2 ou nível inicial; então, reiniciar o tratamento com a mesma dose e esquema ^b . Considerar o suporte com fator de crescimento (G-CSF ou GM-CSF) em ciclos subsequentes para pacientes que desenvolvem neutropenia de Grau 3 ou 4.

LIN = limite inferior do normal

^a Graduação baseada nos Critérios de Terminologia Comum para Eventos Adversos (CTCAE) do Instituto Nacional do Câncer (NCI) v3.0; ver neutrófilos/granulócitos.

^b Os pacientes que desenvolvem linfopenia de grau 3 ou 4 podem continuar com o tratamento do estudo sem interrupção.

Instruções para a reconstituição

- Precauções gerais

Seguir técnicas de assepsia apropriadas durante o manuseio de ADCETRIS®.

As medidas de segurança recomendadas para o manuseio e a preparação incluem roupas de proteção, luvas e cabines de segurança de fluxo de ar laminar. Os frascos de ADCETRIS® são recipientes de uso único. Qualquer frasco parcialmente usado ou soluções diluídas devem ser descartados usando procedimentos institucionais apropriados de descarte de drogas.

- Instruções para a reconstituição

Cada frasco-ampola de uso único de 50 mg deve ser reconstituído com 10,5 mL de água para injetáveis apenas. Direcionar o jato para a parede do frasco-ampola e não diretamente sobre a pasta. Girar suavemente o frasco-ampola para auxiliar a dissolução. **NÃO AGITAR**. A solução reconstituída no frasco-ampola é incolor, límpida a ligeiramente opalescente, com pH final de 6,6. A solução reconstituída deve ser inspecionada visualmente para a presença de qualquer material particulado ou descoloração. A solução deve ser descartada se for observada descoloração ou material particulado. Se não for usada imediatamente, a solução reconstituída pode ser armazenada a 2-8°C (NÃO CONGELAR) por até 24 horas. ADCETRIS® não contém conservantes bacteriostáticos. Descartar qualquer porção não utilizada que restar no frasco-ampola. Cada mL contém 5 mg de brentuximabe vedotina, após a reconstituição.

- Preparação da Solução para Infusão

Não há incompatibilidades entre ADCETRIS® e bolsas de cloreto de polivinila.

A quantidade apropriada de ADCETRIS® reconstituído será extraída do(s) frasco(s)-ampola e adicionada em uma bolsa de infusão contendo solução injetável de cloreto de sódio 0,9% a fim de obter uma concentração final de 0,4-1,8 mg/mL de brentuximabe vedotina. O volume recomendado do diluente é 150 mL. ADCETRIS® já reconstituído também pode ser diluído em glicose 5% ou solução de Ringer Lactato.

Gentilmente, inverter a bolsa para misturar a solução contendo ADCETRIS®. **NÃO AGITAR**. O excesso de agitação pode provocar a formação de agregados.

Não adicionar outros medicamentos à solução para infusão preparada ou no equipo para infusão intravenosa. A linha de infusão deve ser lavada com cloreto de sódio 0,9%, glicose 5% ou solução de Ringer Lactato depois da administração.

Após a diluição, recomenda-se administrar imediatamente a solução de ADCETRIS® por infusão intravenosa, na taxa de infusão recomendada. Alternativamente, a solução pode ser armazenada a 2-8°C (NÃO CONGELAR) e usada em até 24 horas. O tempo total de armazenamento da solução desde a reconstituição até a infusão não deve exceder 24 horas.

9. REAÇÕES ADVERSAS

Experiência de estudos clínicos

Resumo do perfil de segurança

O perfil de segurança de ADCETRIS® é baseado em dados disponíveis de estudos clínicos, do Programa de Acesso Nominal ao Paciente (NPP – *Named Patient Program*) e experiência pós-comercialização até o momento. As frequências das reações adversas descritas abaixo e na Tabela 7 foram determinadas com base em dados obtidos de estudos clínicos.

ADCETRIS® foi administrado como monoterapia em 160 pacientes em dois estudos pivotais de fase 2 (SG035-0003 e SG035-0004) em pacientes com LH ou LAGCs recidivado ou refratário. A mediana do número de ciclos em pacientes com LH recidivado ou refratário foi 9 e em pacientes com LAGCs recidivado ou refratário foi 7. ADCETRIS® também foi administrado como monoterapia em 167 de 329 pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT num estudo fase 3, controlado por placebo e randomizado. A mediana do número de ciclos recebidos em ambos os braços foi 15. O retratamento com brentuximabe vedotina foi administrado em 21 pacientes com LH recidivado ou refratário e em 8 pacientes com LAGCs recidivado (SGN35-006). O número mediano de ciclos foi de 7 (variação de 2 a 37 ciclos).

Infecções graves e infecções oportunistas foram muito comuns em pacientes tratados com este medicamento.

Reações adversas medicamentosas graves na população de fase 2 pivotal e de fase 3 foram: pneumonia, síndrome do desconforto respiratório agudo, dor de cabeça, neutropenia, trombocitopenia, constipação, diarreia, vômitos, náusea,

febre, neuropatia periférica motora e neuropatia sensorial periférica, hiperglicemia, polineuropatia desmielinizante, síndrome de lise tumoral e síndrome de Stevens-Johnson.

As reações adversas mais frequentemente observadas ($\geq 20\%$) na população de fase 2 pivotal e de fase 3 foram: neuropatia sensorial periférica, fadiga, náuseas, diarreia, neutropenia e infecção do trato respiratório.

Além disso, as reações adversas também observadas em $\geq 20\%$ foram vômito e febre nos estudos fase 2 pivotais e neuropatia motora periférica e tosse na população de fase 3.

Reações adversas (RAs) levaram à interrupção do tratamento em 23% e 32% dos pacientes nos estudos de fase 2 pivotais e no estudo de fase 3 respectivamente. RAs que levaram à interrupção do tratamento em dois ou mais pacientes em ambos estudos de fase 2 pivotais ou no estudo de fase 3 incluem neuropatia sensorial periférica, neuropatia motora periférica, parestesia, vômito e síndrome do desconforto respiratório agudo.

Os dados de segurança em pacientes com LH recidivado ou refratário que não tinham recebido um transplante autólogo de célula-tronco, e foram tratados com a dose recomendada de 1,8 mg/kg de três em três semanas no escalonamento de dose da fase 1 e estudos de farmacologia clínica (N=15 pacientes) e no NPP (N=26 pacientes), foram consistentes com o perfil de segurança dos estudos clínicos piloto.

Lista tabulada de reações adversas

As reações adversas para ADCETRIS[®] estão listadas pelo Termo Preferido e Classe de Sistema Orgânico do MedDRA (Tabela 7). Dentro de cada Classe de Sistema Orgânico, as reações adversas estão listadas sob categorias de frequência de: muito comum ($\geq 1/10$); comum ($\geq 1/100$ a $< 1/10$); incomum ($\geq 1/1000$ a $< 1/100$); rara ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muito rara ($< 1/10.000$); desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis).

Tabela 7: Reações adversas para ADCETRIS[®]

Classe de sistema orgânico	Reações adversas
Infecções e infestações	
Muito comum:	Infecção ^a , infecção do trato respiratório superior
Comum:	Sepse/choque séptico, herpes zoster, pneumonia
Incomum:	Candidíase oral, pneumonia por Pneumocystis jiroveci, bacteremia estafilocócica
Frequência desconhecida:	Leucoencefalopatia multifocal progressiva
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	
Muito comum:	Neutropenia
Comum:	Anemia, Trombocitopenia
Frequência desconhecida:	Neutropenia febril
Distúrbios do sistema imunológico	
Frequência desconhecida:	Reação anafilática
Distúrbios do metabolismo e da nutrição	
Comum	Hiperglicemia
Incomum	Síndrome de lise tumoral
Distúrbios do sistema nervoso	
Muito comum:	Neuropatia sensorial periférica, Neuropatia motora periférica.
Comum:	Vertigem, polineuropatia desmielinizante
Distúrbios respiratórios, torácicos e do mediastino	

Muito Comum:	Tosse, dispneia
Distúrbios gastrointestinais	
Muito comum:	Diarreia, náusea, vômito, constipação, dor abdominal
Incomum:	Pancreatite Aguda
Distúrbios hepatobiliares	
Comum:	Aumento da transaminase glutâmica oxalacética/ transaminase glutâmica pirúvic (TGO/TGP)
Distúrbios da pele e do tecido subcutâneo	
Muito comum:	Alopecia, prurido
Comum:	Erupção cutânea
Raro:	Síndrome de Stevens-Johnson e necrólise epidérmica tóxica
Distúrbios músculo-esquelético e do tecido conjuntivo	
Muito comum:	Mialgia, artralgia,
Comum:	Dor lombar
Distúrbios gerais e condições no local de administração	
Muito comum:	Fadiga, calafrios, pirexia, reações relacionadas à infusão ^b
Investigações	
Muito comum:	Diminuição de peso

^a. Termos preferenciais que foram relatados sob o SOC Infecções e infestações incluem sepse/choque séptico, infecção do trato respiratório superior, herpes zoster, e pneumonia.

^b. Termos preferenciais associados com reações associadas à infusão foram dor de cabeça, erupção cutânea, dor nas costas, vômito, calafrios, dispneia, náusea, prurido e tosse.

Descrição de reações adversas selecionadas

Neutropenia levou a atrasos na administração da dose em 14% e 22% dos pacientes na população de fase 2 pivotal e de 3 respectivamente.

Neutropenia grave e prolongada (≥ 1 semana) pode ocorrer com este tratamento, o que pode aumentar o risco dos pacientes desenvolverem infecções graves. Na população de fase 2 a duração média da neutropenia de grau 3 ou grau 4 foi limitada (1 semana); 2% dos pacientes tiveram neutropenia de grau 4 que durou ≥ 7 dias. Menos da metade dos pacientes da população em fase 2 pivotal com neutropenia de grau 3 ou grau 4 tiveram infecções temporalmente associadas, e a maioria das infecções temporalmente associadas foram de grau 1 ou grau 2.

Na população de fase 3, neutropenia de grau 3 foi relatada em 22% dos pacientes no braço brentuximabe vedotina e neutropenia de grau 4 foi relatada em 7% dos pacientes no braço brentuximabe vedotina. Nenhum paciente necessitou de redução da dose ou descontinuação do tratamento pela neutropenia.

Na população de fase 3, infecções graves foram relatados por 9% dos pacientes no braço brentuximabe vedotina. Não foram relatados eventos de bacteremia, sepse ou choque séptico no braço brentuximabe vedotina.

Neuropatia sensorial periférica levou a atrasos de dose em 13% e 16% dos pacientes na população de fase 2 pivotal e de fase 3, respectivamente. Além disso, neuropatia periférica motora e infecção do trato respiratório superior, ambas, levaram a atraso de dose em 6% dos pacientes na população de fase 3.

Neuropatia sensorial periférica levou à redução de dose em 9% e 22% dos pacientes na população de fase 2 pivotal e de fase 3, respectivamente. Além disso, a neuropatia periférica motora também levou à redução da dose de 6% dos pacientes na população fase 3. Noventa por cento (90%) e sessenta e oito por cento (68%) dos pacientes na população de fase 2 pivotal e na população de fase 3, respectivamente, mantiveram a dose recomendada de 1,8 mg/kg durante o tratamento.

Entre os pacientes que apresentaram neuropatia periférica na população de fase 2, a média de tempo de acompanhamento a partir do final do tratamento, até a última avaliação foi de aproximadamente 48,9 semanas. No momento da última avaliação, 83% dos 89 pacientes que apresentaram neuropatia periférica obtiveram resolução ou melhora de seus sintomas de neuropatia periférica. O tempo médio a partir do início até a resolução ou melhora, para todos os eventos, foi de 16 semanas (variação de 0,3 à 106,6 semanas).

Entre os pacientes que apresentaram neuropatia periférica na população de fase 3, a mediana do tempo de acompanhamento do fim do tratamento até a última avaliação foi de aproximadamente 98 semanas. No momento da última avaliação, 85% dos pacientes que sofreram neuropatia periférica no braço brentuximabe vedotina apresentaram resolução ou melhora dos sintomas de neuropatia periférica. No geral, o tempo mediano para a resolução ou melhora de eventos da neuropatia periférica no braço brentuximabe vedotina foi de 23,4 semanas (variação de 0,1 semanas para 138,3 semanas).

RRIs (reações relacionadas à infusão) foram relatados em 11% e 15% dos pacientes na população de fase 2 pivotal e na população de fase 3, respectivamente. Tanto na população de fase 2 pivotal como na população de fase 3, os eventos adversos mais comumente associados com RRIs foram ligeiros a moderados (grau 1 ou grau 2) e incluíram dor de cabeça, erupção cutânea, dor nas costas, vômitos, calafrios, náuseas, dispneia, prurido e tosse.

Reações anafiláticas foram relatadas. Os sintomas de reações anafiláticas podem incluir, mas não estão limitados a, angioedema, urticária, hipotensão e broncospasmo.

Neutropenia febril foi relatada. Um paciente inscrito num estudo clínico de aumento de dose, em fase 1, apresentou neutropenia febril de grau 5 após receber uma dose única de 3,6 mg/kg de brentuximabe vedotina.

Em pacientes que estavam recebendo ADCETRIS[®] foi relatada hepatotoxicidade, predominantemente na forma de elevações assintomáticas, transitórias, leves a moderadas da TGO/TGP.

Pancreatite aguda (incluindo desfechos fatais) foi relatada em pacientes que estavam recebendo ADCETRIS fora dos estudos clínicos pivotais de fase 2. Considere o diagnóstico de pancreatite aguda para pacientes que apresentam dor abdominal nova ou agravada.

Imunogenicidade

Pacientes com LH e LAGCs, recidivados ou refratários, em dois estudos clínicos de fase 2 pivotais foram testados para anticorpos de brentuximabe vedotina a cada 3 semanas, usando um imunoensaio eletroquimioluminescente sensível. Pacientes com LH com risco aumentado de recidiva ou progressão após TACT no estudo fase 3 também foram testados. Aproximadamente 7% dos pacientes nos estudos fase 2 pivotais e 6% dos pacientes no braço brentuximabe vedotina do estudo de fase 3 desenvolveram anticorpos positivos persistentemente anti-terapêuticos (ATA). Dois pacientes nos estudos fase 2 pivotais e dois pacientes no estudo fase 3 apresentaram reações adversas consistentes com reações relacionadas à infusão que levaram à interrupção do tratamento.

A presença de anticorpos para brentuximabe vedotina não se correlaciona com uma diminuição clinicamente significativa nos níveis séricos de brentuximabe vedotina e não resulta em uma diminuição da eficácia do brentuximabe vedotina. Enquanto a presença de anticorpos para brentuximabe vedotina não necessariamente prevê o desenvolvimento de uma Reação Relacionada à Infusão (RRI), houve uma maior incidência de RRIs em pacientes com ATA persistentemente positiva em relação a pacientes com ATA transitoriamente positiva ou ATA nunca positiva.

Retratamento

O retratamento com brentuximabe vedotina foi administrado em 21 pacientes com LH recidivado ou refratário e em 8 pacientes com LAGCs recidivado. O número mediano de ciclos foi 7 (faixa de 2 a 37 ciclos). Os tipos e taxas de reações adversas relatadas em pacientes retratados com brentuximabe vedotina foram consistentes com os observados nos estudos pivotais fase 2 combinados, com a exceção de neuropatia periférica motora, que teve uma incidência mais elevada (28% vs 9% nos estudos pivotais de fase 2) e foi principalmente Grau 1 ou 2. Os pacientes também apresentaram uma incidência mais alta de artralgia, anemia grau 3 e dor nas costas em comparação a pacientes analisados nos estudos de fase 2 pivotais combinados.

Atenção: este produto é um medicamento novo e, embora as pesquisas tenham indicado eficácia e segurança aceitáveis, mesmo que indicado e utilizado corretamente, podem ocorrer eventos adversos imprevisíveis ou desconhecidos. Nesse caso, notifique os eventos adversos pelo Sistema de Notificações em Vigilância Sanitária - NOTIVISA, disponível em www.anvisa.gov.br/hotsite/notivisa/index.htm ou para a Vigilância Sanitária Estadual ou Municipal.

10. SUPERDOSE

Não há antídoto conhecido para a superdose de ADCETRIS®. No caso de superdose, o paciente deve ser monitorado de perto para reações adversas, particularmente neutropenia, e tratamento de suporte deve ser administrado (vide ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES).

Em caso de intoxicação, ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

DIZERES LEGAIS

MS – 1.0639.0269

Farm. Resp.: Carla A. Inpossinato

CRF-SP n° 38.535

Fabricado e embalado (emb. primária) por:

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

OU

Pierre Fabre Medicament Production

Aquitaine Pharm International 2

50 Chemin de Mazerolles

Idron, 64320 – França

Embalado (emb. secundária) por:

Takeda Italia S.p.A.

Via Crosa, 86

28065 Cerano – Itália

Ou

Takeda Austria GmbH

Linz – Áustria

Vide cartucho.

Importado por:

Takeda Pharma Ltda.

Rodovia SP 340 S/N, Km 133,5

Jaguariúna - SP

CNPJ 60.397.775/0008-40

VENDA SOB PRESCRIÇÃO MÉDICA

Esta bula foi aprovada pela ANVISA em 19/12/2016.

*Marca depositada por Millennium Pharmaceuticals, INC.

EM CASO DE DÚVIDAS LIGUE GRATUITAMENTE
SAC: 0800-7710345
www.takedabrasil.com



ADC_0815_1116_VPS



Dados da submissão eletrônica			Dados da petição/notificação que altera bula				Dados das alterações de bulas		
Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data do expediente	Nº do expediente	Assunto	Data de aprovação	Itens de bula	Versões (VP/VPS)	Apresentações relacionadas
30/01/2015	0085500/15-6	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2015	0085500/15-6	10463- PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão Inicial de Texto de Bula – RDC 60/12	30/01/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS 9. REAÇÕES ADVERSAS Dizeres legais	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
02/04/2015	0290149/15-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	12/03/2015	0225403/15-4	10279- PRODUTO BIOLÓGICO – Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	24/03/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
02/04/2015	0290149/15-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	0290149/15-8	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	02/04/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
30/04/2015	0379360/15-5	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0379360/15-5	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS



30/11/2015	1039926/15-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	1039926/15-7	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/11/2015	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
03/02/2016	1228191/16-3	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2016	1228191/16-3	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	03/02/2016	2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
16/09/2016	2292493/16-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	2292493/16-1	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	16/09/2016	DIZERES LEGAIS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS
18/01/2017	xxxxxxx/xx-x	10456- PRODUTO BIOLÓGICO – Notificação de Alteração de Texto de Bula – RDC 60/12	30/04/2015	0388316/15-7	1615 - PRODUTO BIOLÓGICO - Inclusão de Nova Indicação Terapêutica no País	19/12/2016	1. INDICAÇÕES 2. RESULTADOS DE EFICÁCIA 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR 9. REAÇÕES ADVERSAS	VPS	50 MG PO LIOF INJ CX 1 FA VD TRANS