

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta. Vedere paragrafo 4.8 per informazioni sulle modalità di segnalazione delle reazioni avverse.

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADCETRIS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di brentuximab vedotin.

Dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6), ogni ml contiene 5 mg di brentuximab vedotin.

ADCETRIS è un anticorpo coniugato a farmaco composto da un anticorpo monoclonale anti-CD30 (immunoglobulina chimerica ricombinante G1 [IgG1], prodotto mediante tecnologia del DNA ricombinante in cellule ovariche di criceto cinese), legato in modo covalente all'agente antimicrotubulare monometilauristatina E (MMAE).

Eccipienti con effetti noti

Ciascun flaconcino contiene circa 13,2 mg di sodio.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

Polvere (anche compattata) di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma di Hodgkin (HL) CD30+ recidivante o refrattario:

1. in seguito a trapianto autologo di cellule staminali (ASCT) oppure
2. in seguito ad almeno due precedenti regimi terapeutici, quando l'ASCT o la polichemioterapia non è un'opzione terapeutica.

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da HL CD30+ ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT (vedere paragrafo 5.1).

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario (sALCL).

ADCETRIS è indicato per il trattamento di pazienti adulti affetti da linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) CD30+ sottoposti ad almeno 1 precedente terapia sistemica (vedere paragrafo 5.1).

4.2 Posologia e modo di somministrazione

Brentuximab vedotin deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'uso di medicinali antineoplastici.

Posologia

La dose raccomandata è 1,8 mg/kg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

La dose iniziale raccomandata per il ritrattamento di pazienti con HL o sALCL recidivante o refrattario che hanno risposto a un precedente trattamento con ADCETRIS è 1,8 mg/kg somministrata per infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane. In alternativa, il trattamento può essere iniziato con l'ultima dose tollerata (vedere paragrafo 5.1).

Compromissione renale

La dose iniziale raccomandata nei pazienti con compromissione renale severa è 1,2 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane. I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati per eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

La dose iniziale raccomandata nei pazienti con compromissione epatica è 1,2 mg/kg somministrati come infusione endovenosa di 30 minuti ogni 3 settimane. I pazienti con compromissione renale devono essere attentamente monitorati per eventi avversi (vedere paragrafo 5.2).

Se il peso corporeo del paziente supera 100 kg, è necessario usare 100 kg per il calcolo della dose (vedere paragrafo 6.6).

Si devono monitorare i valori dell'emocromo completo prima di somministrare ciascuna dose di questo trattamento (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere monitorati durante e dopo l'infusione (vedere paragrafo 4.4).

Il trattamento deve essere proseguito fino a progressione della malattia o al manifestarsi di tossicità inaccettabile (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti affetti da HL o sALCL recidivante o refrattario con malattia stabilizzata o in miglioramento devono ricevere un minimo di 8 cicli e fino a un massimo di 16 cicli (circa 1 anno) (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti affetti da HL ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT, il trattamento con ADCETRIS deve iniziare dopo il recupero da ASCT, in base al giudizio clinico. Questi pazienti devono ricevere fino a un massimo di 16 cicli (vedere paragrafo 5.1).

I pazienti affetti da CTCL devono ricevere fino a un massimo di 16 cicli (vedere paragrafo 5.1).

Aggiustamenti della dose

Neutropenia

Se si manifesta neutropenia nel corso del trattamento, deve essere gestita posticipando la somministrazione delle dosi. Vedere la Tabella 1 sotto riportata per le opportune raccomandazioni posologiche (vedere anche paragrafo 4.4).

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per la neutropenia

Severità della neutropenia (segni e sintomi [descrizione abbreviata CTCAE^a])	Modifica dello schema di dosaggio
Grado 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) o Grado 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Proseguire con dose e posologia invariata
Grado 3 (< 1000 -500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) o Grado 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Sospendere la somministrazione fino a quando la tossicità torna a ≤ Grado 2 o al basale, quindi riprendere il trattamento con la stessa dose e posologia ^b . Considerare il supporto con fattore di crescita (G-CSF o GM-CSF) nei cicli successivi per i pazienti che sviluppano neutropenia di Grado 3 o Grado 4.

^a. Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; vedere Neutrofili/granulociti; LLN= limite inferiore della norma

^b. I pazienti che manifestano linfopenia di Grado 3 o Grado 4 possono continuare il trattamento senza interruzioni.

Neuropatia periferica

Se durante il trattamento si ha l'esordio od il peggioramento della neuropatia periferica sensoriale o motoria, fare riferimento alla Tabella 2 seguente per le opportune raccomandazioni posologiche (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 2: Raccomandazioni posologiche per l'esordio o il peggioramento di neuropatia periferica sensoriale o motoria

Severità della neuropatia periferica sensoriale o motoria (segni e sintomi [descrizione abbreviata CTCAE^a])	Modifica della dose e posologia
Grado 1 (parestesia e/o perdita di riflessi, senza alcuna perdita della funzione)	Proseguire con dose e posologia invariata
Grado 2 (interferisce con la funzionalità ma non con le attività quotidiane) o Grado 3 (interferisce con le attività quotidiane)	Sospendere la somministrazione fino a quando la tossicità torna a ≤ Grado 1 o al basale, quindi riprendere il trattamento a una dose ridotta di 1,2 mg/kg ogni 3 settimane
Grado 4 (neuropatia sensoriale debilitante o neuropatia motoria potenzialmente fatale o che porta a paralisi)	Interrompere il trattamento

^a. Classificazione basata sui criteri del National Cancer Institute (NCI), Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; vedere neuropatia: motoria; neuropatia: sensoriale; e dolore neuropatico.

Anziani

In base ad analisi di farmacocinetica di popolazione (vedere paragrafo 5.2) e al profilo di sicurezza nei pazienti anziani, che sono in linea con quelli dei pazienti adulti, le raccomandazioni di dosaggio per i pazienti di età pari o superiore a 65 anni sono identiche a quelle previste per gli adulti.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. I dati attualmente disponibili sono riportati ai paragrafi 4.8, 5.1 e 5.2, ma non è possibile fornire raccomandazioni posologiche.

In studi non clinici è stata osservata deplezione timica (vedere paragrafo 5.3).

Modo di somministrazione

La dose raccomandata di ADCETRIS è somministrata per infusione nell'arco di 30 minuti.

Per le istruzioni sulla ricostituzione e la diluizione del medicinale prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

Brentuximab vedotin non deve essere somministrato con un'iniezione rapida endovenosa o in bolo. Brentuximab vedotin deve essere somministrato attraverso una linea endovenosa separata e non miscelato con altri medicinali (vedere paragrafo 6.2).

4.3 Controindicazioni

Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.

Il trattamento in associazione di brentuximab con bleomicina causa tossicità polmonare.

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

Nei pazienti in trattamento con brentuximab vedotin può verificarsi riattivazione del virus di John Cunningham (JCV) con conseguente leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML) e decesso. È stata riferita leucoencefalopatia multifocale progressiva nei pazienti sottoposti a questo trattamento in seguito a trattamento con precedenti e molteplici regimi chemioterapici. La leucoencefalopatia multifocale progressiva è una rara malattia demielinizzante del sistema nervoso centrale, causata dalla riattivazione del virus di John Cunningham latente ed è spesso fatale.

I pazienti devono essere strettamente monitorati per identificare l'esordio o il peggioramento di segni e sintomi neurologici, cognitivi o comportamentali suggestivi di leucoencefalopatia multifocale progressiva. Brentuximab vedotin deve essere sospeso in ogni caso di sospetta leucoencefalopatia multifocale progressiva. La valutazione suggerita per la leucoencefalopatia multifocale progressiva comprende consulto neurologico, risonanza magnetica cerebrale con gadolinio e ricerca nel liquido cerebrospinale della presenza di virus di John Cunningham, mediante reazione a catena della polimerasi, o una biopsia cerebrale con evidenza di virus di John Cunningham. Un referto di reazione a catena della polimerasi negativo per il virus di John Cunningham non esclude la leucoencefalopatia multifocale progressiva. Possono essere necessari ulteriori valutazioni e follow-up laddove non è possibile formulare una diagnosi alternativa. Brentuximab vedotin deve essere interrotto definitivamente in seguito alla conferma di diagnosi di leucoencefalopatia multifocale progressiva.

Il medico deve prestare particolare attenzione a sintomi che suggeriscono leucoencefalopatia multifocale progressiva di cui il paziente può non essere consapevole (ad esempio sintomi cognitivi, neurologici o psichiatrici).

Pancreatite

È stata osservata pancreatite acuta in pazienti trattati con brentuximab vedotin. Sono stati riportati eventi fatali.

I pazienti devono essere attentamente monitorati in caso di dolore addominale nuovo o in peggioramento, che può essere indicativo di una pancreatite acuta. La valutazione del paziente può includere l'esame fisico, esami di laboratorio per la valutazione dell'amilasi sierica e della lipasi sierica e esami strumentali dell'addome, quali ecografia e ulteriori appropriate misure diagnostiche. Si deve considerare brentuximab vedotin per qualsiasi caso sospetto di pancreatite acuta. Si deve interrompere brentuximab vedotin se una diagnosi di pancreatite acuta è confermata.

Tossicità polmonare

Sono stati riportati casi di tossicità polmonare, fra cui polmonite, pneumopatia interstiziale e sindrome da distress respiratorio acuto (ARDS), a volte con esiti fatali, in pazienti trattati con brentuximab vedotin. Sebbene non sia stata stabilita una associazione causale con brentuximab vedotin, il rischio di tossicità polmonare non può essere escluso. In caso di sintomi polmonari nuovi o peggiorativi (ad es. tosse, dispnea), deve essere effettuata una tempestiva valutazione diagnostica e i pazienti devono essere adeguatamente trattati. Prendere in considerazione la possibilità di sospendere la somministrazione di brentuximab vedotin durante la valutazione e fino a quando non si verifichi un miglioramento dei sintomi.

Gravi infezioni e infezioni opportunistiche

Gravi infezioni, come polmonite, batteriemia stafilococcica, sepsi/shock settico (compresi esiti fatali) e herpes zoster, da citomegalovirus (CMV) (riattivazione) e infezioni opportunistiche come polmonite da *Pneumocystis jirovecii* e candidosi orale, sono state riferite nei pazienti in trattamento con brentuximab vedotin. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, per individuare l'insorgenza di possibili infezioni gravi e opportunistiche.

Reazioni correlate all'infusione

Sono state riferite reazioni correlate all'infusione (IRR) immediate e tardive, nonché reazioni anafilattiche.

I pazienti devono essere attentamente monitorati durante e dopo l'infusione. In caso di insorgenza di una reazione anafilattica, la somministrazione di brentuximab vedotin deve essere interrotta immediatamente e definitivamente e deve essere somministrato un appropriato trattamento medico.

In caso di IRR, l'infusione deve essere interrotta e deve essere predisposto un appropriato intervento medico. L'infusione può essere ripresa a una velocità ridotta, successivamente alla risoluzione dei sintomi. I pazienti che hanno avuto precedenti IRR devono essere premedicati per le infusioni successive. La premedicazione può includere paracetamolo, un antistaminico e un corticosteroide.

Le IRR insorgono con maggiore frequenza e severità nei pazienti con anticorpi contro brentuximab vedotin (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale

È stata riferita sindrome da lisi tumorale (TLS) con brentuximab vedotin. I pazienti con tumori in rapida proliferazione e con elevato carico tumorale sono a rischio di sindrome da lisi tumorale. Tali pazienti devono essere strettamente monitorati e gestiti in base alla migliore pratica clinica. La gestione della sindrome da lisi tumorale può includere idratazione aggressiva, monitoraggio della funzione renale, correzione delle anomalie elettrolitiche, trattamento anti-iperuricemico e trattamento di supporto.

Neuropatia periferica

Il trattamento con brentuximab vedotin può causare neuropatia periferica, sia sensoriale sia motoria. Tipicamente la neuropatia periferica indotta da brentuximab vedotin è un effetto dell'esposizione

cumulativa a questo medicinale ed è reversibile in gran parte dei casi. Negli studi clinici, la maggioranza dei pazienti ha presentato un miglioramento o la risoluzione dei sintomi (vedere paragrafo 4.8). I pazienti devono essere monitorati per sintomi di neuropatia, come ipoestesia, iperestesia, parestesia, malessere, sensazione di bruciore, dolore neuropatico e debolezza. Per i pazienti con neuropatia di nuovo esordio o in peggioramento può essere richiesta la posticipazione della somministrazione e la riduzione della dose di brentuximab vedotin, o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità ematologica

Con brentuximab vedotin possono verificarsi anemia di Grado 3 o di Grado 4, trombocitopenia e neutropenia prolungata (≥ 1 settimana) di Grado 3 o di Grado 4. Si devono monitorare i valori dell'emocromo completo prima di somministrare ciascuna dose. In caso di insorgenza di neutropenia di Grado 3 o 4, riferirsi al paragrafo 4.2.

Neutropenia febbrile

Durante il trattamento con brentuximab vedotin è stata riferita neutropenia febbrile (febbre di eziologia non nota, in assenza di infezione clinicamente o microbiologicamente documentata con conta assoluta dei neutrofili $< 1,0 \times 10^9/l$, febbre $\geq 38,5^\circ C$; rif. CTCAE v3). Si devono monitorare i valori dell'emocromo completo prima di somministrare ciascuna dose di questo trattamento. In caso di neutropenia febbrile, i pazienti devono essere monitorati strettamente per la comparsa di febbre e gestiti in base alla migliore pratica clinica.

Sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica

Sono state riferite sindrome di Stevens-Johnson (SJS) e necrolisi epidermica tossica (TEN) con brentuximab vedotin. Sono stati riportati esiti fatali. In caso di insorgenza di SJS o TEN, il trattamento con brentuximab vedotin deve essere sospeso e deve essere somministrata un appropriato trattamento medico.

Complicanze gastrointestinali

Sono state riportate complicanze gastrointestinali (GI), fra cui ostruzione intestinale, ileo, enterocolite, colite neutropenica, erosione, ulcera, perforazione ed emorragia, a volte con esiti fatali, nei pazienti in trattamento con brentuximab vedotin. In caso di sintomi gastrointestinali nuovi o in peggioramento, effettuare una tempestiva valutazione diagnostica e trattare adeguatamente.

Epatotossicità

Con brentuximab vedotin sono stati riportati casi di epatotossicità sotto forma di un aumento dei valori di alanina aminotransferasi (ALT) e aspartato aminotransferasi (AST). Si sono verificati anche casi di epatotossicità grave, alcuni con esiti fatali. Tale rischio può anche aumentare in presenza di epatopatie preesistenti, comorbilità e somministrazione di medicinali concomitanti. La funzione epatica deve essere valutata prima di iniziare il trattamento e regolarmente monitorata in pazienti che ricevono brentuximab vedotin. Per i pazienti con manifestazioni di epatotossicità potrebbe essere necessario ritardare, modificare la dose o sospendere la somministrazione di brentuximab vedotin.

Iperglicemia

È stata riferita iperglicemia negli studi clinici in pazienti con indice di massa corporea (BMI) elevato, con o senza anamnesi di diabete mellito. Tuttavia, si deve monitorare strettamente la glicemia nei pazienti che sviluppano un evento di iperglicemia. Se indicato, si deve somministrare un trattamento antidiabetico.

Compromissione renale ed epatica

L'esperienza nei pazienti con compromissione renale ed epatica è limitata. I dati disponibili indicano che la clearance della MMAE può essere influenzata dalla compromissione renale severa, dalla compromissione epatica e da basse concentrazioni di albumina sierica (vedere paragrafo 5.2).

CTCL CD30+

La portata dell'effetto terapeutico in sottotipi di CTCL CD30+ diversi dalla micosi fungoide (MF) e dal linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo (pcALCL) non è chiara, data l'assenza di evidenze di alto livello. In due studi di fase II a braccio singolo di brentuximab vedotin, un'attività di malattia è stata evidenziata nei sottotipi rappresentati da sindrome di Sézary (SS), papulosi linfomatoide (LyP) e CTCL a istologia mista. Questi dati suggeriscono che l'efficacia e la sicurezza possono essere estrapolate per altri sottotipi di CTCL CD30+. Tuttavia, ADCETRIS deve essere utilizzato con cautela in pazienti affetti da altri tipi di CTCL CD30+, dopo un'attenta considerazione del potenziale rapporto beneficio/rischio su base individuale (vedere paragrafo 5.1).

Contenuto di sodio negli eccipienti

Questo medicinale contiene un massimo di 2,1 mmol (o 47 mg) di sodio per ogni dose. Ciò deve essere preso in considerazione per i pazienti che seguono una dieta ad apporto controllato di sodio.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

Interazione con medicinali metabolizzati attraverso la via CYP3A4 (inibitori/induttori del CYP3A4)

La somministrazione concomitante di brentuximab vedotin e ketoconazolo, un potente inibitore del CYP3A4 e della P-glicoproteina, ha aumentato l'esposizione all'agente antimicrotubulare MMAE di circa il 73%, e non ha alterato l'esposizione plasmatica a brentuximab vedotin. Pertanto, la somministrazione concomitante di brentuximab vedotin e potenti inibitori del CYP3A4 e della P-glicoproteina può aumentare l'incidenza della neutropenia. Se si manifesta neutropenia, vedere la Tabella 1: Raccomandazioni posologiche per la neutropenia (vedere paragrafo 4.2).

La co-somministrazione di brentuximab vedotin e rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, non ha modificato l'esposizione plasmatica a brentuximab vedotin. Sebbene i dati farmacocinetici siano limitati, la co-somministrazione con rifampicina sembra ridurre le concentrazioni plasmatiche di metaboliti della MMAE potenzialmente rilevabili.

La co-somministrazione di midazolam, un substrato del CYP3A4, e brentuximab vedotin non ha modificato il metabolismo di midazolam, pertanto, non si prevede che brentuximab vedotin alteri l'esposizione ai medicinali metabolizzati dagli enzimi del CYP3A4.

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive efficaci durante e fino a 6 mesi dopo il trattamento con brentuximab vedotin.

Gravidanza

Non ci sono dati relativi all'uso di brentuximab vedotin in donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

Brentuximab vedotin non deve essere usato durante la gravidanza a meno che il beneficio per la madre non superi i rischi potenziali per il feto. Se una donna in gravidanza necessita di essere trattata, deve essere informata in modo chiaro del potenziale rischio per il feto.

Vedere il paragrafo seguente sulla fertilità per fornire consigli alle donne i cui partner sono in trattamento con brentuximab vedotin.

Allattamento

Non è noto se brentuximab vedotin o i suoi metaboliti siano escreti nel latte materno.

Il rischio per i neonati/lattanti non può essere escluso.

La decisione di interrompere l'allattamento con latte materno oppure interrompere od astenersi dal trattamento con brentuximab vedotin deve essere presa tenendo in considerazione un potenziale rischio per il bambino in allattamento e il beneficio del trattamento per la donna.

Fertilità

In studi non clinici, il trattamento con brentuximab vedotin ha causato tossicità testicolare e può alterare la fertilità maschile. La MMAE ha evidenziato proprietà aneugeniche (vedere paragrafo 5.3). Pertanto, si consiglia agli uomini in trattamento con questo medicinale di richiedere il congelamento e la conservazione di campioni spermatici prima del trattamento. Agli uomini in trattamento con questo medicinale deve essere raccomandato di astenersi dal concepimento durante il trattamento e fino a 6 mesi dopo l'assunzione dell'ultima dose.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

Brentuximab vedotin può alterare lievemente la capacità di guidare veicoli o di usare macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Il profilo di sicurezza di ADCETRIS è basato sui dati disponibili da sperimentazioni cliniche, il Programma di Uso Compassionevole e l'esperienza post-marketing ad oggi. Le frequenze delle reazioni avverse descritte di seguito e nella Tabella 3 sono state determinate in base ai dati generati in studi clinici.

Nei dati aggregati riguardanti ADCETRIS in monoterapia e raccolti da studi condotti su HL, sALCL e CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 e C25007, vedere paragrafo 5.1) le reazioni avverse più frequenti ($\geq 10\%$) erano: infezioni, neuropatia periferica sensoriale, nausea, stanchezza, diarrea, piressia, infezione delle vie respiratorie superiori, neutropenia, rash, tosse, vomito, artralgia, neuropatia periferica motoria, reazioni correlate all'infusione, prurito, stipsi, dispnea, calo ponderale, mialgia e dolore addominale.

Reazioni avverse gravi da farmaco si sono verificate nel 12% dei pazienti. La frequenza di reazioni avverse gravi uniche da farmaco è stata $\leq 1\%$.

Gli eventi avversi hanno portato alla sospensione del trattamento nel 24% dei pazienti cui è stato somministrato brentuximab vedotin.

I dati di sicurezza in pazienti ritrattati con ADCETRIS (SGN35-006, vedere paragrafo 5.1) sono risultati in linea con quelli osservati negli studi combinati pivotal di fase II ad eccezione della neuropatia periferica motoria, che ha evidenziato un'incidenza più elevata (28% rispetto a 9% negli studi pivotal di fase II) ed è stata principalmente di Grado 2. Nei pazienti è stata osservata anche un'incidenza più elevata di artralgia, anemia di Grado 3 e dolore dorsale rispetto ai pazienti osservati negli studi pivotal combinati di fase II.

I dati di sicurezza in pazienti con HL recidivante o refrattario che non avevano ricevuto un trapianto autologo di cellule staminali ed erano stati trattati con la dose raccomandata di 1,8 mg/kg ogni tre settimane in uno studio di fase IV a singolo braccio (n=60), negli studi di fase I di titolazione e di farmacologia clinica (n=15 pazienti) e nel programma di uso compassionevole (n=26 pazienti) (vedere paragrafo 5.1) corrispondevano al profilo di sicurezza degli studi clinici pivotal.

Tabella delle reazioni avverse

Le reazioni avverse per ADCETRIS sono elencate in base alla classificazione MedDRA per sistemi e organi (vedere Tabella 3). All'interno della classificazione per sistemi e organi, le reazioni avverse sono riportate in ordine di frequenza: Molto comune ($\geq 1/10$), Comune ($\geq 1/100$, $< 1/10$), Non comune ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), Raro ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), Molto raro ($< 1/10.000$), non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili).

Tabella 3: Reazioni avverse ad ADCETRIS

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione ^a , infezione del tratto respiratorio superiore
Comune:	Herpes zoster, polmonite, herpes simplex, candidosi orale
Non comune:	Polmonite da <i>Pneumocystis jiroveci</i> , batteriemia stafilococcica, infezione o riattivazione dell'infezione da citomegalovirus, sepsi/shock settico
Frequenza non nota:	Leucoencefalopatia multifocale progressiva
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia
Comune:	Anemia, trombocitopenia
Non comune:	Neutropenia febbrile
Disturbi del sistema immunitario	
Non comune:	Reazione anafilattica
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune:	Iperglicemia
Non comune:	Sindrome da lisi tumorale
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Neuropatia periferica sensoriale, neuropatia periferica motoria
Comune:	Capogiri
Non comune:	Polineuropatia demielinizzante
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Molto comune:	Tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Nausea, diarrea, vomito, stipsi, dolore addominale
Non comune:	Pancreatite acuta
Patologie epatobiliari	
Comune:	Aumento dei valori di alanina aminotransferasi/ aspartato aminotransferasi (ALT/AST)
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Rash ^a , prurito
Comune:	Alopecia
Non comune:	Sindrome di Stevens-Johnson/necrolisi epidermica tossica
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Artralgia, mialgia
Comune:	Dolore dorsale

Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Stanchezza, piressia, reazioni correlate all'infusione ^a
Comune:	Brividi
Esami diagnostici	
Molto comune:	Calo ponderale

^a. Descrive un raggruppamento di termini preferiti.

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Neutropenia

Negli studi clinici, la neutropenia ha portato a ritardi nelle dosi nel 14% dei pazienti. Neutropenia di Grado 3 e di Grado 4 sono state riportate rispettivamente nel 13% e nel 5% dei pazienti. Nessun paziente ha necessitato di una riduzione della dose o della sospensione del trattamento a causa della neutropenia.

Durante questo trattamento può insorgere neutropenia severa e prolungata (≥ 1 settimana), che può aumentare il rischio di insorgenza di gravi infezioni nei pazienti. Neutropenia febbrile è stata riportata in <1% dei pazienti (vedere paragrafo 4.2).

Nella popolazione degli studi pivotal di fase II (SG035-0003 e SG035-0004), la durata mediana della neutropenia di Grado 3 o di Grado 4 è stata limitata (1 settimana); il 2% dei pazienti ha avuto neutropenia di Grado 4 con durata ≥ 7 giorni. Meno della metà dei pazienti nella popolazione degli studi pivotal di fase II affetta da neutropenia di Grado 3 o di Grado 4 ha manifestato infezioni opportunistiche, e gran parte di queste sono state di Grado 1 o 2.

Gravi infezioni e infezioni opportunistiche

Negli studi clinici si sono verificati casi di infezioni gravi e infezioni opportunistiche nel 10% dei pazienti, e casi di sepsi o shock settico in <1% dei pazienti. Le infezioni opportunistiche più comunemente segnalate sono state herpes zoster e herpes simplex.

Neuropatia periferica

Negli studi clinici si sono verificati casi di neuropatia durante il trattamento nel 59% della popolazione, e casi di neuropatia periferica motoria nel 14% dei pazienti. La neuropatia periferica ha portato alla sospensione del trattamento nel 15% dei pazienti, a riduzioni della dose nel 15% dei pazienti e a ritardi della somministrazione nel 17% dei pazienti. Il tempo mediano di esordio della neuropatia periferica in questi pazienti è stato pari a 12 settimane. La durata mediana del trattamento nei pazienti che lo hanno sospeso a causa della neuropatia periferica è stata di 12 cicli.

Tra i pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica negli studi pivotal di fase II (SG035-0003 e SG035-0004) e negli studi randomizzati di fase III (SGN35-005 e C25001), il tempo mediano di follow-up dal termine del trattamento fino all'ultima valutazione era compreso tra 48,9 e 98 settimane. Alla data dell'ultima valutazione, la maggior parte dei pazienti (82-85%) con neuropatia periferica aveva avuto la risoluzione o il miglioramento dei sintomi di neuropatia periferica. Il tempo mediano dall'esordio alla risoluzione, o al miglioramento, di tutti gli eventi era compreso tra 16 e 23,4 settimane.

La maggioranza dei pazienti (80%) con HL o sALCL recidivante o refrattario che sono stati ritrattati con brentuximab vedotin (SGN35-006), ha anche avuto il miglioramento o la risoluzione dei sintomi di neuropatia periferica alla data dell'ultima valutazione.

Reazioni correlate all'infusione

IRR, come cefalea, rash, dolore dorsale, vomito, brividi, nausea, dispnea, prurito e tosse, sono stati segnalati nel 13% dei pazienti. Sono state riferite reazioni anafilattiche (vedere paragrafo 4.4). I

sintomi di una reazione anafilattica possono comprendere, non a titolo esaustivo: orticaria, angioedema, ipotensione e broncospasmo.

Immunogenicità

Negli studi clinici, i pazienti sono stati testati periodicamente per la presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin utilizzando un immunodosaggio basato su elettrochemiluminescenza ad alta sensibilità. È stata riscontrata un'incidenza maggiore di reazioni correlate all'infusione nei pazienti con anticorpi contro brentuximab vedotin rispetto ai pazienti risultati negativi o transitoriamente positivi al test.

La presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin non è stata correlata a riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici di brentuximab vedotin, e neppure ad un calo dell'efficacia di brentuximab vedotin. Sebbene la presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin non prelude necessariamente allo sviluppo di IRR, è stata riscontrata una maggiore incidenza di IRR nei pazienti persistentemente positivi alla presenza di anticorpi antifarmaco (ADA) rispetto ai pazienti transitoriamente positivi o mai positivi alla presenza di ADA. Nei pazienti pediatrici con positività confermata per ADA è stata riscontrata una tendenza ad un incremento della clearance di brentuximab vedotin.

Nessun paziente di età <12 anni (0 su 11) e 2 pazienti di età ≥12 anni (2 su 23) sono diventati persistentemente ADA positivi.

Popolazione pediatrica

Uno studio di fase I/II ha valutato la sicurezza in pazienti pediatrici di età compresa tra 7 e 17 anni (n=36) con HL e sALCL recidivante o refrattario (r/r) (vedere paragrafo 5.1). In questo studio su 36 pazienti, non sono stati segnalati nuovi problemi di sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[Allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Non esiste alcun antidoto noto per il sovradosaggio di brentuximab vedotin. In caso di sovradosaggio, si deve monitorare strettamente il paziente per l'insorgenza di reazioni avverse, in particolare neutropenia, e si deve somministrare un trattamento di supporto (vedere paragrafo 4.4).

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici; altri agenti antineoplastici; anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC12

Meccanismo d'azione

Brentuximab vedotin è un anticorpo coniugato a farmaco che rilascia un agente antineoplastico, con conseguente apoptosi cellulare selettiva nelle cellule tumorali che esprimono CD30. Dati non clinici suggeriscono che l'attività biologica di brentuximab vedotin derivi da un processo multistadio. Il legame dell'anticorpo coniugato a farmaco ai CD30 di superficie cellulare avvia l'internalizzazione del complesso formato dall'anticorpo coniugato a farmaco e dal CD30, con successivo spostamento

nel comparto liposomiale. All'interno delle cellule si ha rilascio di una singola specie attiva definita, monometilauristatina E (MMAE), tramite scissione proteolitica. Il legame di MMAE alla tubulina interferisce con la rete microtubulare internamente alla cellula, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule tumorali che esprimono CD30.

Il HL classico, il sALCL e i sottotipi di CTCL (compresi MF e pcALCL) esprimono il CD30 come antigene sulla superficie delle loro cellule maligne. Questa espressione è indipendente dallo stadio della malattia, dalla linea di trattamento o dal trapianto. Questi fattori rendono il CD30 un obiettivo terapeutico. Grazie al meccanismo di azione mirato ai CD30, brentuximab vedotin è in grado di superare la chemioresistenza, poiché il CD30 è espresso in maniera consistente nei pazienti che sono refrattari alla polichemioterapia, indipendentemente da un precedente trapianto. Il meccanismo di azione di brentuximab vedotin mirato ai CD30, la consistente espressione del CD30 per tutta la durata delle malattie HL classico, sALCL e CTCL CD30+, e i relativi spettri terapeutici e l'evidenza clinica nelle forme maligne CD30 positive a seguito di multiple linee di trattamento forniscono un razionale biologico per il suo uso nei pazienti con HL classico e sALCL recidivanti e refrattari con o senza precedente ASCT e nei pazienti con CTCL CD30+ dopo almeno 1 precedente terapia sistemica.

Non è stato escluso un contributo da altre funzioni anticorpo-associate al meccanismo d'azione.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

Sui 52 pazienti trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane, nello studio di fase I sulla sicurezza cardiaca, a braccio singolo, in aperto, multicentrico, sono stati valutabili quarantasei (46) pazienti con neoplasie maligne ematologiche con espressione di CD30. L'obiettivo primario era la valutazione dell'effetto di brentuximab vedotin sulla ripolarizzazione ventricolare cardiaca e l'analisi primaria predefinita era il cambiamento nel QTc dal basale a tempi multipli nel Ciclo 1.

L'intervallo di confidenza (IC) superiore del 90% attorno all'effetto medio sul QTc è stato <10 msec al termine di ciascuno dei tempi post-basali nel Ciclo 1 e nel Ciclo 3. Questi dati indicano l'assenza di prolungamenti clinicamente significativi del QT causati dalla somministrazione di brentuximab vedotin a una dose di 1,8 mg/kg ogni 3 settimane, in pazienti con neoplasie maligne che esprimono CD30.

Efficacia clinica

Linfoma di Hodgkin

Studio SG035-0003

L'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin in monoterapia sono state valutate in uno studio pivotal in aperto, a braccio singolo, multicentrico in 102 pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario. Vedere la Tabella 4 seguente per un riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 4: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia nello studio di fase II sul linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario al basale

Caratteristiche dei pazienti	N = 102
Età mediana, anni (range)	31 anni (15-77)
Sesso	48M (47%)/54F (53%)
Stato ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Precedente ASCT	102 (100%)
Precedenti regimi chemioterapici	3,5 (1-13)
Tempo dal trapianto autologo di cellule staminali alla prima recidiva post-trapianto	6,7 mesi (0-131)
Conferma istologica di malattia con espressione di CD30	102 (100%)
Caratteristiche della patologia	
Primitivo, refrattario al trattamento di prima linea ^a	72 (71%)
Refrattario al trattamento più recente	43 (42%)
Sintomi B al basale	35 (33%)
Stadio III alla diagnosi iniziale	27 (26%)
Stadio IV alla diagnosi iniziale	20 (20%)

^a. Il linfoma di Hodgkin primitivo refrattario è definito come mancata remissione completa, o come progressione, entro 3 mesi dal completamento del trattamento di prima linea.

Diciotto (18) pazienti (18%) hanno ricevuto 16 cicli di brentuximab vedotin, e il numero mediano di cicli ricevuto è stato 9 (range: da 1 a 16).

La risposta al trattamento con brentuximab vedotin è stata valutata da un Independent Review Facility (IRF) in base alla revisione dei criteri di risposta per il linfoma maligno (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)). La risposta al trattamento è stata valutata con TAC spirale di torace, collo, addome e pelvi, e inoltre con esame PET e dati clinici. Sono state eseguite valutazioni della risposta ai cicli 2, 4, 7, 10, 13 e 16, con esami PET ai cicli 4 e 7.

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) come da valutazione dell'IRF è stato pari a 75% (76 dei 102 pazienti nel set *intent-to-treat* [ITT]), ed è stata ottenuta una riduzione del tumore nel 94% dei pazienti. La remissione completa (CR) è stata del 33% (34 dei 102 pazienti nel set ITT). La sopravvivenza globale (OS) mediana è 40,5 mesi (il tempo mediano di osservazione (tempo alla morte o ultimo contatto) dalla prima dose è stato 35,1 mesi [range 1,8-72,9+ mesi]). Il tasso stimato di sopravvivenza globale a 5 anni è stato del 41% (IC 95% [31%, 51%]). In generale, le valutazioni degli sperimentatori erano coerenti con la revisione indipendente dei referti. Dei pazienti trattati, 8 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali. Per ulteriori risultati di efficacia, vedere la Tabella 5.

Tabella 5: Risultati di efficacia nei pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane

Migliore risposta clinica (N = 102)	IRF N (%)	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Remissione completa (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Remissione parziale (PR)	42 (41)	NA
Tasso di controllo della malattia (CR + PR + DS)	98 (96)	90,3, 98,9
Durata della risposta	Mediana come da IRF	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR) ^a	6,7 mesi	3,6, 14,8
Remissione completa (CR)	27,9 mesi	10,8, NE ^b
Sopravvivenza globale	IC 95%	
Mediana	40,5 mesi	28,7, 61,9
Tasso stimato OS a 5 anni	41%	31%, 51%

^a. Il range per la durata della risposta (DOR) è stato da 1,2+ mesi a 43+ mesi, e il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (OR) come da IRF è stato 9,0 mesi.

^b. Non stimabile.

Un'analisi esplorativa intra-paziente, ha mostrato che circa il 64% dei pazienti con HL in trattamento con brentuximab vedotin come parte dello studio clinico SG035-0003, ha ottenuto un miglioramento del beneficio clinico, come misurato dalla più lunga sopravvivenza libera da progressione (PFS), rispetto alle più recenti precedenti linee di trattamento.

Dei 35 pazienti (33%) con sintomi B al basale, 27 pazienti (77%) hanno avuto risoluzione di tutti i sintomi B a un tempo mediano di 0,7 mesi dall'avvio del trattamento con brentuximab vedotin.

Dati in pazienti con HL che non sono candidati al trapianto di cellule staminali (SCT)

Studio C25007

Uno studio di fase IV, a singolo braccio, è stato condotto in pazienti con HL recidivante o refrattario (n=60) che avevano ricevuto almeno un precedente regime chemioterapico e che al momento dell'inizio del trattamento con brentuximab vedotin non erano considerati candidati a SCT o alla polichemioterapia. Il numero mediano di cicli era pari a 7 (intervallo da 1 a 16 cicli). I pazienti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane. Secondo l'IRF, il tasso di risposta globale (ORR) nella popolazione ITT era del 50% (IC al 95%, 37; 63%). Una migliore risposta globale con CR è stata riportata per 7 pazienti (12%), mentre una PR è stata riportata per 23 pazienti (38%). In questi 30 pazienti il tempo mediano alla risposta, definito come il tempo trascorso dalla somministrazione della prima dose all'ottenimento di PR o CR, era di 6 settimane (intervallo da 5 a 39 settimane). Il tempo mediano alla migliore risposta globale, definito come il tempo trascorso dalla somministrazione della prima dose alla migliore risposta clinica in termini di CR o PR, era di 11 settimane (intervallo da 5 a 60 settimane). Ventotto pazienti (47%) hanno proseguito lo studio fino a ricevere SCT dopo una mediana di 7 cicli (intervallo da 4 a 16 cicli) di trattamento con brentuximab vedotin. Anche i 32 pazienti (53%) che non hanno ricevuto un successivo SCT hanno ricevuto brentuximab vedotin per una mediana di 7 cicli (intervallo da 1 a 16 cicli).

Dei 60 pazienti dello studio, 49 (82%) avevano ricevuto >1 precedente trattamento antineoplastico e 11 (18%) avevano ricevuto 1 precedente trattamento antineoplastico. Secondo l'IRF, l'ORR era del 51% (IC al 95% [36%, 66%]) per i pazienti che avevano ricevuto >1 precedente trattamento antineoplastico e del 45% (IC al 95% [17%, 77%]) per i pazienti che avevano ricevuto 1 precedente trattamento antineoplastico. Per i pazienti che avevano ricevuto >1 precedente trattamento antineoplastico è stata riportata una migliore risposta globale con CR in 6 pazienti (12%) e una PR in 19 pazienti (39%). Per i pazienti che avevano ricevuto 1 precedente trattamento antineoplastico è stata riportata una CR in 1 paziente (9%) e una PR in 4 pazienti (36%). Dei 49 pazienti che avevano ricevuto >1 linea di trattamento precedente, 22 pazienti (45%) sono stati sottoposti successivamente a

SCT; degli 11 pazienti che avevano ricevuto 1 precedente trattamento, 6 (55%) sono stati sottoposti successivamente a SCT.

I dati sono stati raccolti anche da pazienti (n=15) negli studi di incremento delle dosi e di farmacologia di fase I, e da pazienti (n=26) in un NPP, con HL recidivante o refrattario che non erano stati sottoposti ad ASCT e che erano stati trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane.

Le caratteristiche dei pazienti al basale mostravano il fallimento di precedenti regimi multipli di chemioterapia (mediana di 3 con un range da 1 a 7) prima della prima somministrazione di brentuximab vedotin. Il cinquantanove per cento (59%) dei pazienti presentava uno stadio avanzato di malattia (stadio III o IV) alla diagnosi iniziale.

I risultati di questi studi di fase I e dell'esperienza del NPP hanno dimostrato che, in pazienti con HL recidivante o refrattario senza precedente ASCT, risposte clinicamente significative possono essere raggiunte, come evidenziato da una percentuale obiettiva di risposta, valutata dallo sperimentatore, del 54% e una percentuale di completa remissione del 22%, dopo una mediana di 5 cicli di brentuximab vedotin.

Studio SGN35-005

L'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin sono state valutate in uno studio multicentrico randomizzato in doppio cieco, controllato verso placebo, a due bracci, condotto su 329 pazienti con HL a rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT. I pazienti con anamnesi nota di malattia cerebrale/meningea, inclusa una storia di LMP, sono stati esclusi dallo studio. Per le caratteristiche dei pazienti, vedere la Tabella 6. Dei 329 pazienti, 165 sono stati randomizzati nel braccio di trattamento, e 164 sono stati randomizzati nel braccio con placebo. Nello studio i pazienti hanno ricevuto la prima dose dopo il recupero da ASCT (tra il giorno 30 e il giorno 45 successivo ad ASCT). I pazienti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di ADCETRIS o placebo corrispondente mediante somministrazione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli.

I pazienti eleggibili dovevano presentare almeno uno dei seguenti fattori di rischio:

- HL refrattario al trattamento di prima linea
- HL recidivante o progressivo, occorso <12 mesi dal termine del trattamento di prima linea
- Interessamento extranodale al momento della recidiva pre-ASCT, compresa estensione extranodale di masse linfonodali in organi vitali adiacenti

Tabella 6: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale nello studio di fase III HL post-ASCT

Caratteristiche dei pazienti	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164
Età mediana, anni (range)	33 anni (18-71)	32 anni (18-76)
Sesso	76M (46%)/89F (54%)	97M (59%)/67F (41%)
Stato ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Caratteristiche della patologia		
Numero mediano di precedenti regimi chemioterapici (range)	2 (2-8)	2 (2-7)
Tempo mediano dalla diagnosi di HL alla prima dose (range)	18,7 mesi (6,1-204,0)	18,8 mesi (7,4-180,8)
Stadio della patologia alla diagnosi iniziale di HL		
Stadio I	1 (1%)	5 (3%)
Stadio II	73 (44%)	61 (37%)
Stadio III	48 (29%)	45 (27%)
Stadio IV	43 (26%)	51 (31%)
Non noto	0	2 (1%)
Stato della PET prima di ASCT		
FDG-POSITIVA	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIVA	56 (34%)	57 (35%)
NON ESEGUITA	45 (27%)	56 (34%)
Interessamento extranodale al momento della recidiva pre-ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Sintomi B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Migliore risposta alla terapia di salvataggio pre-ASCT ^b		
Risposta completa	61 (37%)	62 (38%)
Risposta parziale	57 (35%)	56 (34%)
Risposta stabile	47 (28%)	46 (28%)
Stato HL al termine della chemioterapia standard di prima linea ^b		
Refrattario	99 (60%)	97 (59%)
Refrattario a <12 mesi	53 (32%)	54 (33%)
Recidiva a >=12 mesi	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} In caso malattia refrattaria, o in caso di progressione o recidiva dopo la terapia di prima linea.

^{b.} Fattori di stratificazione alla randomizzazione.

I risultati di efficacia sono riportati nella Tabella 7. L'endpoint primario di PFS è stato raggiunto, con una differenza in termini di PFS mediana di 18,8 mesi a favore del braccio di trattamento.

Tabella 7: Risultati di efficacia nei pazienti con HL ad aumentato rischio di recidiva o progressione in seguito ad ASCT trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane

	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164	Rapporto di rischio stratificato
Sopravvivenza libera da progressione^a	Mediana per IRF		
	42,9 mesi (IC 95% [30,4, 42,9])	24,1 mesi (IC 95% [11,5, -])	0,57 (IC 95% [0,40, 0,81]) Log-rank test stratificato <i>p</i> =0,001
	Mediana per lo sperimentatore		
	Non raggiunta (IC 95% [26,4, -])	15,8 mesi (IC 95% [8,5, -])	0,5 (IC 95% [0,36, 0,70]) ^b
Sopravvivenza globale	Numero di decessi (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (IC 95% [0,67, 1,97])

^a. Alla data dell'analisi primaria, il tempo mediano di follow-up per entrambi i bracci è stato di 30 mesi [range: da 0 a 50].

^b. Il log-rank test stratificato non è stato eseguito nel caso della PFS valutata dagli sperimentatori.

Le analisi pre-spezifcate per sottogruppi della PFS valutata da IRF sono state seguite in base a: migliore risposta esibita dai pazienti alla terapia di salvataggio pre-ASCT, stato HL dopo la terapia di prima linea, età, sesso, peso al basale, performance status ECOG al basale, numero di trattamenti pre-ASCT, area geografica, PET pre-ASCT, sintomi B dopo fallimento della terapia di prima linea e entità della malattia extranodale pre-ASCT. Dalle analisi è emersa una tendenza costante verso un beneficio per i pazienti in terapia con brentuximab vedotin rispetto ai pazienti che avevano ricevuto placebo, ad eccezione dei pazienti di età ≥ 65 anni (n=8).

Non sono state osservate differenze in termini di qualità della vita tra il braccio di trattamento e il braccio con placebo. L'analisi sull'utilizzo delle risorse mediche (MRU) ha mostrato che i ricoveri in ospedale e le visite ambulatoriali, nonché il numero di giorni lavorativi/impegnati in altre attività persi dai pazienti e dalle persone che li assistevano erano inferiori con brentuximab vedotin rispetto al placebo nei pazienti con HL ad aumentato rischio di recidiva.

Un'analisi aggiornata condotta dopo 3 anni di follow-up ha mostrato un miglioramento sostenuto della PFS valutata da IRF (HR = 0,58 [IC 95% (0,41, 0,81)]).

Analisi post-hoc dei fattori di rischio

Sono state condotte analisi post-hoc per valutare l'impatto dell'aumento del rischio (numero di fattori di rischio) sul beneficio clinico (Tabella 8). I fattori di rischio considerati per queste analisi sono stati:

- HL occorso <12 mesi oppure HL refrattario alla terapia di prima linea
- Migliore risposta in termini di PR o SD alla terapia di salvataggio più recente, determinata dagli esiti dell'esame TC e/o PET
- Malattia extranodale alla recidiva pre-ASCT
- Sintomi B alla recidiva pre-ASCT
- Due o più terapie di salvataggio precedenti.

I risultati di queste analisi post-hoc sembrano indicare un aumento del beneficio clinico nei pazienti con due o più fattori di rischio ma non esistono differenze in base ai singoli fattori di rischio. Non è stato osservato alcun beneficio in termini di PFS o OS nei pazienti con un solo fattore di rischio per recidiva o progressione.

Tabella 8: Riassunto della PFS valutata da IRF e della OS per numero di fattori di rischio nello studio di fase III su HL post-ASCT

Sopravvivenza libera da progressione come da IRF						
	Numero di fattori di rischio = 1		Numero di fattori di rischio ≥ 2		Numero di fattori di rischio ≥ 3	
	Brentuximab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Numero di pazienti con progressione di malattia o deceduti ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Rapporto di rischio stratificato	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])	
Sopravvivenza globale						
	Numero di fattori di rischio = 1		Numero di fattori di rischio ≥ 2		Numero di fattori di rischio ≥ 3	
	Brentuximab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Numero di decessi ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Rapporto di rischio stratificato	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. Decesso avvenuto senza precedente progressione o con più di una visita di valutazione persa.

^b. Indica i risultati di un'analisi non stratificata.

^c. Gli eventi consistono nel decesso dovuto a qualsiasi causa.

Alla data dell'analisi aggiornata (3 anni di follow-up) per i pazienti con 2 o più fattori di rischio, il rapporto di rischio per PFS valutata da IRF era pari a 0,49 (IC 95% [0,34, 0,71]) mentre il rapporto di rischio per PFS valutata dagli sperimentatori era pari a 0,41 (IC 95% [0,29, 0,58]) (vedere Figura 1 e 2).

Figura 1: Diagramma di Kaplan-Meier della PFS valutata da IRF in pazienti con ≥ 2 fattori di rischio

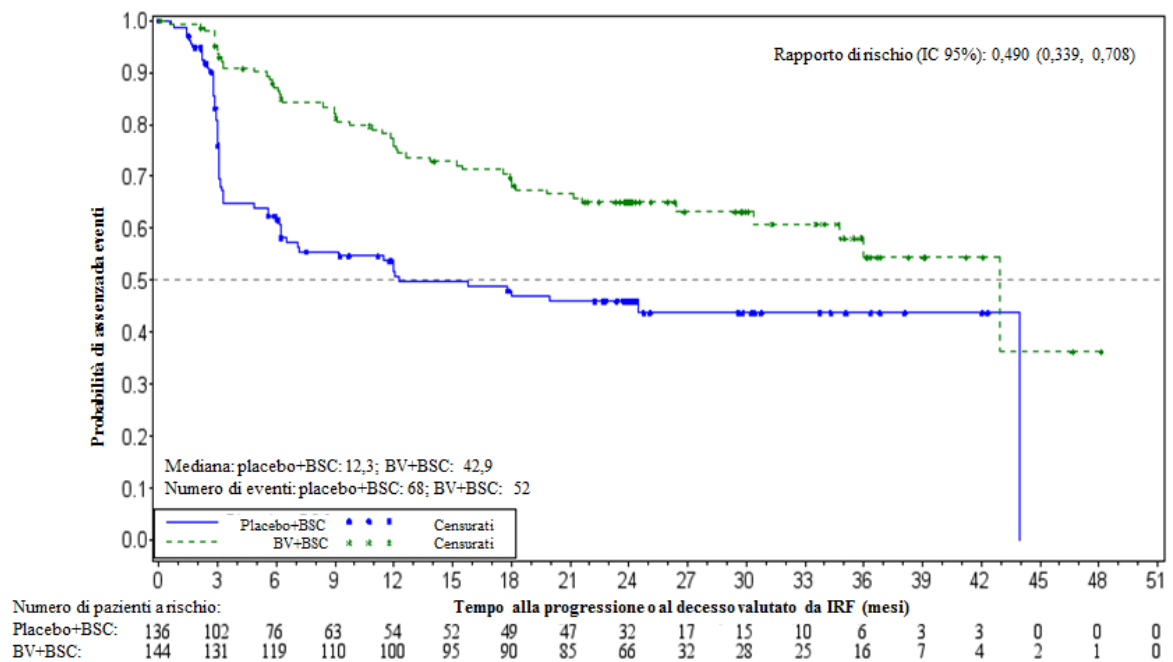
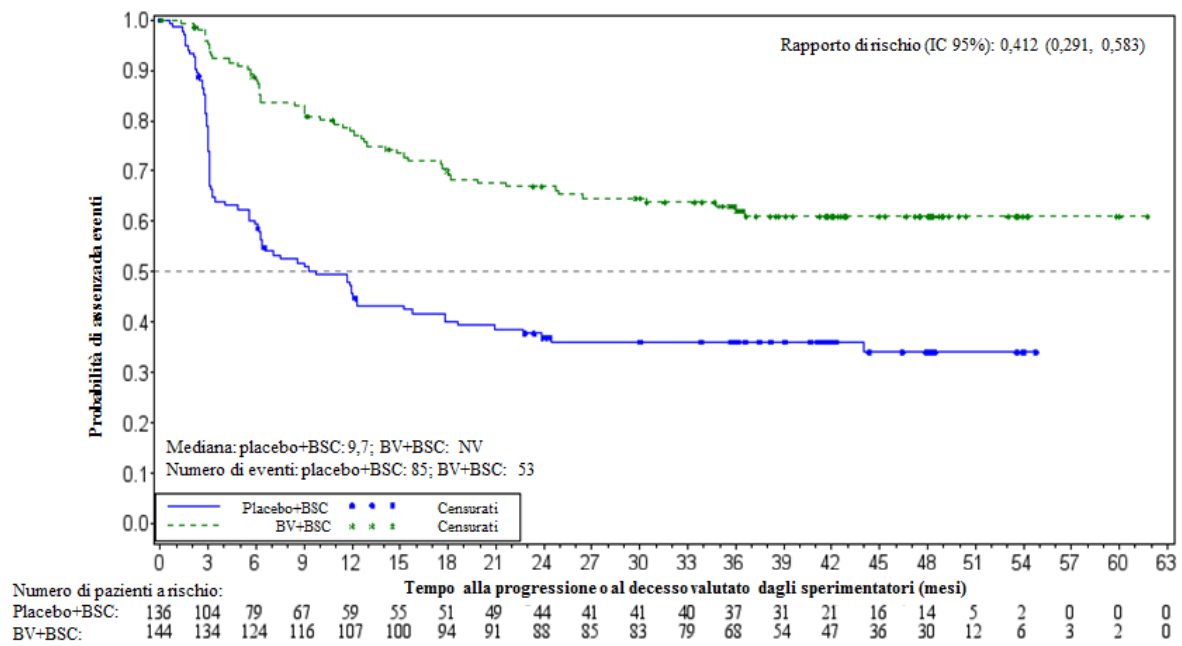


Figura 2: Diagramma di Kaplan-Meier della PFS valutata dagli sperimentatori in pazienti con ≥ 2 fattori di rischio



Studio SGN35-006 (Studio di ritrattamento)

L'efficacia di un ritrattamento nei pazienti che hanno risposto (CR o PR) a un precedente trattamento con brentuximab vedotin è stata valutata in uno studio multicentrico di fase II in aperto. Venti pazienti affetti da HL recidivante o refrattario hanno ricevuto una dose iniziale di 1,8 mg/kg, mentre un paziente ha ricevuto una dose iniziale di 1,2 mg/kg di ADCETRIS mediante somministrazione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane. Il numero mediano di cicli è stato 7 (range: da 2 a 37 cicli). Dei 20 pazienti con HL valutabili in ritrattamento con brentuximab vedotin, 6 (30%) hanno raggiunto una CR e 6 (30%) una PR, per un ORR del 60%. La durata mediana della risposta è stata di 9,2 e 9,4 mesi rispettivamente per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva OR (CR+PR) e una CR.

Linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico

Studio SG035-0004

L'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin in monoterapia sono state valutate in uno studio in aperto, a braccio singolo, multicentrico su 58 pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario. Vedere la Tabella 9 seguente per un riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 9: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia nello studio di fase II sul linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario al basale

Caratteristiche dei pazienti	N = 58
Età mediana, anni (range)	52 anni (14-77)
Sesso	33M (57%)/25F (43%)
Stato ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Precedente ASCT	15 (26%)
Precedenti regimi chemioterapici (range)	2 (1-6)
Conferma istologica di malattia con espressione di CD30	57 (98%)
Malattia negativa per la chinasi del linfoma anaplastico	42 (72%)
Caratteristiche della patologia	
Primitivo, refrattario al trattamento di prima linea ^b	36 (62%)
Refrattario al trattamento più recente	29 (50%)
Recidivante al trattamento più recente	29 (50%)
Sintomi B al basale	17 (29%)
Stadio III alla diagnosi iniziale	8 (14%)
Stadio IV alla diagnosi iniziale	21 (36%)

- a. Un paziente aveva uno stato ECOG basale pari a 2, non ammesso dal protocollo e raccolto come Criterio di inclusione non soddisfatto.
- b. Il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico primitivo refrattario è definito come mancata remissione completa, o come progressione, entro 3 mesi dal completamento del trattamento di prima linea.

Il tempo mediano dalla diagnosi iniziale di linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico e la prima dose di brentuximab vedotin è stato di 16,8 mesi.

Dieci (10) pazienti (17%) hanno ricevuto 16 cicli di brentuximab vedotin, e il numero mediano di cicli ricevuto è stato 7 (range: da 1 a 16).

La risposta al trattamento con brentuximab vedotin è stata valutata da un Independent Review Facility (IRF) in base alla revisione dei criteri di risposta per il linfoma maligno (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)). La risposta al trattamento è stata valutata con TAC spirale di

torace, collo, addome e pelvi, e inoltre con esame PET e dati clinici. Sono state eseguite valutazioni della risposta ai cicli 2, 4, 7, 10, 13 e 16, con esami PET ai cicli 4 e 7.

Il tasso obiettivo di risposta (ORR) valutato dall'IRF è stato dell'86% (50 dei 58 pazienti nel set ITT). La remissione completa è stata del 59% (34 dei 58 pazienti nel set ITT) ed è stata ottenuta una riduzione del tumore (di qualsiasi grado) nel 97% dei pazienti. La sopravvivenza globale stimata a 5 anni era del 60% (IC 95% [47%,73%]). Il tempo mediano di osservazione (tempo alla morte o ultimo contatto) dalla prima dose è stato 71,4 mesi. In generale, le valutazioni degli sperimentatori corrispondevano alla revisione indipendente dei referti. Dei pazienti trattati, 9 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali, e 9 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto autologo di cellule staminali. Per gli ulteriori risultati di efficacia, vedere Tabella 10 e Figura 3.

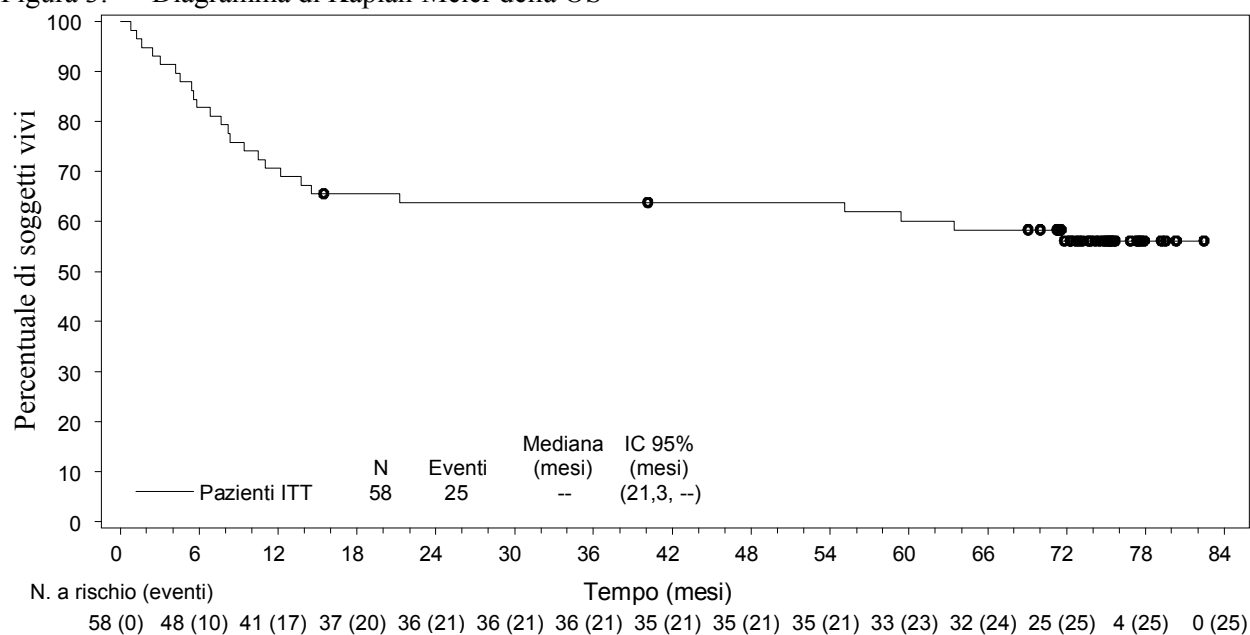
Tabella 10: Risultati di efficacia nei pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane

Migliore risposta clinica (N = 58)	IRF N (%)	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Remissione completa (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Remissione parziale (PR)	16 (28)	NA
Tasso di controllo della malattia (CR + PR + DS)	52 (90)	78,8, 96,1
Durata della risposta	Mediana come da IRF	IC 95%
Risposta obiettiva (CR + PR) ^a	13,2	5,7, 26,3
Remissione completa (CR)	26,3	13,2, NE ^b
Sopravvivenza libera da progressione	Mediana per IRF	IC 95%
Mediana	14,6	6,9, 20,6
Sopravvivenza globale	Mediana	IC 95%
Mediana	Non raggiunta	21,3, NE ^b

^a Il range per la durata della risposta (DOR) è andato da 0,1 mesi a 39,1+ mesi, e il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (OR) secondo l'IRF è stato di 15,5 mesi.

^b Non stimabile.

Figura 3: Diagramma di Kaplan-Meier della OS



Un'analisi esplorativa intra-paziente ha mostrato che circa il 69% dei pazienti con sALCL in trattamento con brentuximab vedotin come parte dello studio clinico SG035-0004 ha ottenuto un miglioramento del beneficio clinico, come misurato dalla più lunga sopravvivenza libera da progressione (PFS), rispetto alle più recenti precedenti linee di trattamento.

Dei 17 pazienti (29%) con sintomi B al basale, 14 pazienti (82%) hanno avuto risoluzione di tutti i sintomi B a un tempo mediano di 0,7 mesi dall'avvio del trattamento con brentuximab vedotin.

Studio SGN35-006 (Studio di ritrattamento)

L'efficacia del ritrattamento nei pazienti che hanno risposto (CR o PR) a un precedente trattamento con brentuximab vedotin è stata valutata in uno studio multicentrico di fase II in aperto. Sette pazienti affetti da sALCL recidivante hanno ricevuto una dose iniziale di 1,8 mg/kg, mentre un paziente ha ricevuto una dose iniziale di 1,2 mg/kg di ADCETRIS mediante somministrazione endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane. Il numero mediano di cicli è stato 8,5 (range: da 2 a 30 cicli). Degli 8 pazienti con sALCL, 3 sono stati ritrattati due volte, per un totale di 11 sedute. Il ritrattamento con brentuximab vedotin ha determinato 6 CR (55%) e 4 PR (36%), per un ORR del 91%. La durata mediana della risposta è stata di 8,8 e 12,3 mesi rispettivamente per i pazienti che avevano raggiunto una risposta obiettiva OR(CR+PR) e una CR.

Linfoma cutaneo a cellule T

Studio C25001

L'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin in monoterapia sono state valutate in uno studio pivotal di fase III in aperto, randomizzato, multicentrico su 128 pazienti con CTCL CD30+ confermato all'esame istologico. La positività a CD30 è stata definita come una percentuale $\geq 10\%$ di cellule linfoidi target con pattern di colorazione di membrana, citoplasmatica e/o dell'apparato di Golgi sulla base di un saggio immunostochimico (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). I pazienti con diagnosi di micosi fungoide (MF) o linfoma anaplastico a grandi cellule primitivo cutaneo (pcALCL) sono stati considerati eleggibili per lo studio. I pazienti sono stati stratificati in base a questi tipi di malattia e randomizzati in rapporto 1:1 a ricevere brentuximab vedotin oppure il trattamento scelto dal medico tra metotrexato o bexarotene. I pazienti con pcALCL erano stati precedentemente sottoposti a radioterapia o ad almeno 1 terapia sistemica, mentre i pazienti con MF avevano ricevuto in precedenza almeno 1 terapia sistemica. I pazienti con diagnosi concomitante di ALCL sistemico, sindrome di Sézary e altri linfomi non Hodgkin (ad eccezione di papulosi linfomatoide [LyP]) sono stati esclusi da questo studio. I pazienti sono stati trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin per via endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli, oppure con il trattamento scelto dal medico per un massimo di 48 settimane. Il numero mediano di cicli è stato di circa 12 nel braccio con brentuximab vedotin. Nel braccio con il trattamento scelto dal medico, la durata mediana del trattamento (numero di cicli) è stata di circa 16 settimane (5,5 cicli) per i pazienti in terapia con bexarotene e di 11 settimane (3 cicli) per i pazienti in terapia con metotrexato. Nella Tabella 11 sono riassunte le caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 11: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale nello studio di fase III su CTCL (popolazione ITT)

Caratteristiche dei pazienti	Brentuximab vedotin N = 64	Scelta del medico (metotrexato o bexarotene) N = 64
Età mediana (range)	62 anni (22-83)	58,5 anni (22-83)
Pazienti di età ≥65 anni, n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sesso, n (%)	33M (52%)/31F (48%)	37M (58%)/27F (42%)
Stato ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Caratteristiche della patologia		
Numero mediano di terapie precedenti (range)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Numero mediano di terapie dirette alla cute (range)	1 (0-6)	1 (0-9)
Numero mediano di terapie sistemiche (range)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Stadio iniziale (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Stadio avanzato (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Solo cutaneo	9 (56)	11 (73)
Extracutaneo	7 (44)	4 (27)

^a I dati relativi alla stadiazione per un paziente in ciascun braccio sono risultati incompleti e non sono stati inclusi in tabella.

Le precedenti terapie dirette alla cute più comuni nella popolazione ITT sono state: radioterapia (64%), fototerapia (48%) e steroidi per uso topico (17%). Le precedenti terapie sistemiche più comuni nella popolazione ITT sono state: chemioterapia (71%), immunoterapia (43%) e bexarotene (38%).

L'endpoint primario è stato il tasso di risposta obiettiva della durata di almeno 4 mesi (ORR4) (durata dalla prima risposta all'ultima risposta ≥4 mesi), calcolato da un esame indipendente del punteggio di risposta globale (Global Response Score, GRS) che consisteva in esami della cute (strumento modificato di valutazione ponderata della gravità [mSWAT] applicato dallo sperimentatore), valutazione radiografica linfonodale e viscerale e rilevazione di cellule di Sézary circolanti (Olsen 2011). Nella Tabella 12 sono riportati i risultati relativi all'ORR4 e agli altri endpoint secondari principali.

Tabella 12: Risultati di efficacia nei pazienti affetti da CTCL e trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane (popolazione ITT)

	Brentuximab vedotin (N = 64)	Scelta del medico (metotrexato o bexarotene) N = 64
Tasso di risposta obiettiva della durata minima di 4 mesi (ORR4) per IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Differenza percentuale (IC 95%)		43,8 (29,1; 58,4)
Valore <i>p</i>		<0,001
Risposta completa (CR) per IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Differenza percentuale (IC 95%)		14,1 (-4,0; 31,5)
Valore <i>p</i> aggiustato ^a		0,0046
Sopravvivenza libera da progressione (PFS) per IRF		
Mediana (mesi)	16,7	3,5
Rapporto di rischio		0,270
IC 95%		(0,17; 0,43)
Valore <i>p</i> aggiustato ^a		<0,001

^a Calcolato in base a una procedura di Holm ponderata.

Le analisi pre-specificate per sottogruppi della ORR4 valutata da IRF sono state eseguite in base a: sottotipo CTCL dei pazienti, scelta del trattamento da parte del medico, stato ECOG al basale, età, sesso e area geografica. Dalle analisi è emersa una tendenza costante verso un beneficio per i pazienti in terapia con brentuximab vedotin rispetto ai pazienti trattati con il farmaco scelto dal medico. La ORR4 era pari al 50% e 75% nel braccio con brentuximab vedotin rispetto al 10,2% e al 20% nel braccio con il farmaco scelto dal medico, rispettivamente per MF e pALCL.

Tra i bracci di trattamento non sono state osservate differenze significative nella qualità di vita (valutata in base al questionario EuroQol a cinque dimensioni [EQ-5D] e al Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]).

L'efficacia e la sicurezza di ADCETRIS sono state valutate in due ulteriori studi in aperto condotti su 108 pazienti con CTCL CD30+ recidivante (inclusi MF e pALCL così come SS, LyP e CTCL a istologia mista), indipendentemente dal livello di espressione di CD30. I pazienti sono stati trattati con ADCETRIS 1,8 mg/kg per via endovenosa della durata di 30 minuti ogni 3 settimane per un massimo di 16 cicli. I risultati di sicurezza ed efficacia in questi studi sono in linea con quelli dello studio C25001. I tassi di risposta globale sono stati 54-66% per MF; 67% per pALCL; 50% per SS; 92% per LyP; e 82-85% per CTCL a istologia mista.

Popolazione pediatrica

La sicurezza, la farmacocinetica e l'attività antitumorale di brentuximab vedotin sono state valutate in uno studio multicentrico di fase I/II in aperto, con agente singolo e incremento progressivo della dose (C25002), condotto su 36 pazienti pediatrici (età 7-17 anni) con HL e sALCL r/r (bambini di età compresa tra 7 e 11 anni, n=12; adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, n=24). Nella fase I dello studio è stato determinato il profilo di sicurezza (vedere paragrafo 4.8), stabilendo la dose pediatrica massima tollerata (MTD) e/o la dose raccomandata per la fase II (RP2D), ed è stata valutata la farmacocinetica di brentuximab vedotin (vedere paragrafo 5.2). La fase I ha incluso 3 pazienti con HL r/r trattati alla dose di 1,4 mg/kg e 9 pazienti (7 con HL r/r e 2 con sALCL) trattati alla dose di 1,8 mg/kg. La MTD non è stata raggiunta. La RP2D è stata stabilita a 1,8 mg/kg. Nello studio un totale di 16 pazienti con HL r/r e 17 pazienti con sALCL r/r, di cui 10 alla prima recidiva, sono stati trattati con brentuximab vedotin alla dose di 1,8 mg/kg. Il tasso di miglior risposta globale (ORR) secondo un Independent Review Facility (IRF) è stato analizzato in entrambe le fasi dello studio alla RP2D. Dei 33 pazienti che hanno ricevuto la RP2D, 32 sono stati ritenuti valutabili per la risposta. L'ORR è stato del 47% nei pazienti valutabili per la risposta con HL r/r, del 53% nei pazienti con sALCL r/r e del

60% nei pazienti con sALCL alla prima recidiva. Otto pazienti con HL e 9 pazienti con sALCL sono stati successivamente sottoposti a SCT dopo il trattamento con brentuximab vedotin.

L'Agenzia Europea dei Medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con ADECTRIS in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento del linfoma di Hodgkin e per il trattamento del linfoma anaplastico a grandi cellule (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

Questo medicinale è stato autorizzato con procedura definita come "approvazione condizionata". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia Europea dei Medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e il Riassunto delle Caratteristiche del Prodotto (RCP) verrà aggiornato, se necessario.

5.2 Proprietà farmacocinetiche

La farmacocinetica di brentuximab vedotin è stata valutata in studi di fase I e in un'analisi della farmacocinetica di popolazione su dati derivati da 314 pazienti. In tutti gli studi clinici, brentuximab vedotin è stato somministrato per infusione endovenosa.

Le concentrazioni massime dell'anticorpo coniugato a farmaco brentuximab vedotin sono state generalmente osservate al termine dell'infusione, o al tempo del prelievo che si approssimava maggiormente al termine dell'infusione. È stato osservato un calo multiesponenziale delle concentrazioni sieriche dell'anticorpo coniugato a farmaco con un'emivita terminale di 4-6 giorni circa. Le esposizioni sono state approssimativamente proporzionali alle dosi. È stato riscontrato un accumulo da minimo ad assente dell'anticorpo coniugato a farmaco, con dosi multiple somministrate ogni 3 settimane, coerentemente con la stima per l'emivita terminale. La C_{max} e l'AUC tipiche dell'anticorpo coniugato a farmaco dopo una singola somministrazione di 1,8 mg/kg, in uno studio di fase I, sono state rispettivamente circa 31,98 µg/ml e 79,41 µg/ml al giorno.

La MMAE è il principale metabolita di brentuximab vedotin. I valori mediani di C_{max} , AUC e T_{max} per MMAE dopo una singola dose di 1,8 mg/kg dell'anticorpo coniugato a farmaco, in uno studio di fase I, sono stati rispettivamente circa 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml al giorno e 2,09 giorni. L'esposizione alla MMAE diminuisce in seguito a dosi multiple, con circa il 50-80% dell'esposizione della prima dose osservata per le dosi successive. In seguito, la MMAE viene metabolizzata prevalentemente in un metabolita di pari potenza, tuttavia l'esposizione a questo metabolita è di un ordine di grandezza inferiore rispetto a quella della MMAE. Pertanto, è improbabile che contribuisca in modo sostanziale agli effetti sistemici della MMAE.

Nel primo ciclo, la più alta esposizione a MMAE è stata associata con una diminuzione assoluta della conta dei neutrofili.

Distribuzione

In vitro, il legame di MMAE alle proteine plasmatiche nel siero umano è stato da 68 a 82%. È improbabile che MMAE spiazzi o sia spiazzato da medicinali che hanno un alto legame con le proteine. *In vitro*, MMAE era un substrato della P-glicoproteina e non ha inibito tale proteina a concentrazioni cliniche.

Nell'uomo il volume medio di distribuzione allo steady-state era circa 6-10 l per l'anticorpo coniugato a farmaco. In base alla stima della farmacocinetica di popolazione, il volume tipico apparente di distribuzione (VM e VMP) di MMAE è stato rispettivamente 7,37 l e 36,4 l.

Biotrasformazione

Si prevede che l'anticorpo coniugato a farmaco sia catabolizzato come proteina con gli aminoacidi componenti riciclati o eliminati.

In vivo, i dati negli animali e nell'uomo suggeriscono che solo una piccola frazione di MMAE rilasciata da brentuximab vedotin sia metabolizzata. I livelli dei metaboliti di MMAE non sono stati misurati nel plasma umano. Almeno un metabolita di MMAE ha dimostrato attività *in vitro*.

MMAE è un substrato del CYP3A4 e probabilmente del CYP2D6. *In vitro*, i dati indicano che il metabolismo di MMAE avviene principalmente mediante ossidazione da parte del CYP3A4/5. *In vitro*, studi che hanno utilizzato microsomi epatici umani indicano che MMAE inibisce solo il CYP3A4/5 a concentrazioni molto più alte di quelle ottenute nel contesto clinico. MMAE non inibisce altre isoforme.

MMAE non ha indotto alcun enzima principale del CYP450 nelle colture primarie di epatociti umani.

Eliminazione

L'anticorpo coniugato a farmaco viene eliminato mediante catabolismo, con una CL e un'emivita tipiche, stimate rispettivamente a 1,457 l/die e a 4-6 giorni.

L'eliminazione di MMAE è limitata dalla sua velocità di rilascio dall'anticorpo coniugato a farmaco, la LC apparente tipica e l'emivita di MMAE sono state rispettivamente 19,99 l/die e 3-4 giorni.

È stato eseguito uno studio di escrezione in pazienti trattati con una dose di 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin. Circa il 24% della MMAE totale somministrata come parte dell'anticorpo coniugato a farmaco, nel corso di un'infusione di brentuximab vedotin, è stato ritrovato sia nelle urine sia nelle feci, nell'arco di 1 settimana. Della MMAE recuperata, approssimativamente il 72% è stato ritrovato nelle feci. Una quantità minore di MMAE (28%) è stata escreta nelle urine.

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Dall'analisi della farmacocinetica di popolazione emerge che la concentrazione basale di albumina sierica rappresentava una covariata significativa della clearance di MMAE. L'analisi ha indicato che la clearance di MMAE è stata 2 volte inferiore nei pazienti con basse concentrazioni di albumina sierica <3,0 g/dl, rispetto ai pazienti con concentrazioni di albumina sierica che rientravano nel range normale.

Compromissione epatica

Uno studio ha valutato la farmacocinetica di brentuximab vedotin e MMAE dopo somministrazione di 1,2 mg/kg di ADCETRIS a pazienti con compromissione epatica lieve (Child-Pugh A; n=1), moderata (Child-Pugh B; n=5) e severa (Child-Pugh C; n=1). Confrontata con pazienti con funzione epatica normale, l'esposizione di MMAE in pazienti con compromissione epatica è aumentata approssimativamente di 2,3 volte (IC 90% 1,27-4,12 volte).

Compromissione renale

Uno studio ha valutato la farmacocinetica di brentuximab vedotin e MMAE dopo somministrazione di 1,2 mg/kg di ADCETRIS a pazienti con compromissione renale lieve (n=4), moderata (n=3) e severa (n=3). Confrontata con pazienti con funzione renale normale, l'esposizione di MMAE in pazienti con compromissione renale severa (clearance della creatinina < 30 ml/min) è aumentata approssimativamente di 1,9 volte (IC 90% 0,85-4,21 volte). Non sono stati osservati effetti in pazienti con compromissione renale lieve o moderata.

Anziani

Diversi studi hanno preso in esame la farmacocinetica di popolazione di brentuximab vedotin, includendo dati di 380 pazienti fino a 87 anni (34 pazienti di età ≥65-<75 anni e 17 pazienti di età ≥75 anni). L'influenza dell'età sulla farmacocinetica è stata esaminata e non è risultata essere una covariata significativa (vedere paragrafo 4.2).

Popolazione pediatrica

La farmacocinetica dell'anticorpo coniugato a farmaco (ADC) brentuximab vedotin e di MMAE in seguito a infusione endovenosa di 30 minuti di BV somministrato alla dose di 1,4 mg/kg o 1,8 mg/kg ogni 3 settimane è stata valutata in uno studio clinico di fase I/II condotto su 36 pazienti pediatrici (età 7-17 anni) con HL e sALCL r/r (bambini di età compresa tra 7 e 11 anni, n=12; adolescenti di età compresa tra 12 e 17 anni, n=24) (vedere paragrafo 5.1). La C_{max} dell'ADC è stata generalmente osservata al termine dell'infusione o al momento del prelievo più vicino al termine dell'infusione. È stato osservato un calo multiesponenziale delle concentrazioni sieriche dell'ADC, con un'emivita terminale di 4-5 giorni circa. Le esposizioni sono state approssimativamente proporzionali alla dose, con una tendenza a esposizioni più basse all'ADC per età/peso inferiori nella popolazione in studio. L'AUC mediana dell'ADC nei bambini e negli adolescenti partecipanti allo studio è stata rispettivamente inferiore di circa il 14% e il 3% rispetto ai pazienti adulti, mentre le esposizioni a MMAE sono state rispettivamente inferiori del 53% e superiori del 13% rispetto ai pazienti adulti. La C_{max} e l'AUC mediane dell'ADC dopo una singola dose di 1,8 mg/kg sono state 29,8 µg/ml e 67,9 µg/ml/die rispettivamente nei pazienti di età <12 anni e 34,4 µg/ml e 77,8 µg/ml/die rispettivamente nei pazienti di età ≥12 anni. I valori mediani di C_{max} , AUC e T_{max} per MMAE dopo una singola dose di 1,8 mg/kg sono stati 3,73 ng/ml, 17,3 ng/ml/die e 1,92 giorni rispettivamente nei pazienti di età <12 anni e 6,33 ng/ml, 42,3 ng/ml/die e 1,82 giorni rispettivamente nei pazienti di età ≥12 anni. Nei pazienti pediatrici con positività confermata per ADA è stata riscontrata una tendenza a un incremento della clearance di brentuximab vedotin. Nessun paziente di età <12 anni (0 su 11) e 2 pazienti di età ≥12 anni (2 su 23) sono diventati persistentemente ADA positivi.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

MMAE ha evidenziato proprietà aneugeniche in uno studio *in vivo* sui micronuclei midollari nel ratto. Tali risultati corrispondevano all'effetto farmacologico di MMAE sull'apparato mitotico (interferenza con la rete microtubulare) nelle cellule.

Gli effetti di brentuximab vedotin sulla fertilità maschile e femminile nell'uomo non sono stati studiati. Tuttavia, i risultati degli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti indicano potenziale capacità, da parte di brentuximab vedotin, di compromettere la funzione riproduttiva e la fertilità maschile. Atrofia e degenerazione testicolare sono state parzialmente reversibili in seguito a un periodo di 16 settimane senza alcun trattamento.

Brentuximab vedotin ha causato letalità embriofetale nelle femmine gravide di ratto.

In studi non clinici si osservano deplezione linfocitaria e ridotto peso timico, coerentemente con l'interferenza farmacologica dei microtubuli causata dalla MMAE derivata da brentuximab vedotin.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Acido citrico monoidrato
Sodio citrato diidrato
α,α-trealosio diidrato
Polisorbato 80

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali eccetto con quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

4 anni.

Dopo la ricostituzione/diluizione, da un punto di vista microbiologico il medicinale deve essere usato immediatamente. Comunque, la stabilità chimico-fisica in uso è stata dimostrata per 24 ore a 2°C-8°C.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro tipo I con tappo in gomma butilica e chiusura con capsula in alluminio/plastica flip off, contenente 50 mg di polvere.

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

È necessario considerare procedure per la manipolazione e lo smaltimento corretti dei medicinali antineoplastici.

Si deve seguire una corretta tecnica asettica in tutte le procedure di manipolazione di questo medicinale.

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino monouso deve essere ricostituito con 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, fino a una concentrazione finale di 5 mg/ml. Ogni flaconcino contiene un eccesso del 10%, risultante in 55 mg di ADCETRIS per flaconcino e in un volume ricostituito totale di 11 ml.

1. Dirigere il flusso verso la parete del flaconcino e non direttamente sulla polvere.
2. Ruotare delicatamente il flaconcino con movimento circolare per facilitare la dissoluzione.
NON AGITARE.
3. La soluzione ricostituita all'interno del flaconcino è una soluzione da chiara a leggermente opalescente, incolore, con un pH finale di 6,6.
4. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente, per escludere la presenza di particelle estranee e/o cambiamento di colore. Se si verifica uno dei casi suddetti, il medicinale deve essere gettato.

Preparazione della soluzione per infusione

Aspirare il volume corretto di ADCETRIS ricostituito dal flaconcino (o flaconcini) e aggiungerlo ad una sacca per infusione contenente una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, per ottenere una concentrazione finale di 0,4-1,2 mg/ml di ADCETRIS. Il volume di diluizione raccomandato è 150 ml. Dopo la ricostituzione, è anche possibile diluire ADCETRIS in destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

Capovolgere piano la sacca per miscelare la soluzione contenente ADCETRIS. NON AGITARE.

Il medicinale eventualmente rimasto nel flaconcino, dopo il prelievo del volume da diluire, deve essere eliminato in conformità alla normativa locale vigente.

Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione di ADCETRIS preparata, o al set di infusione endovenosa. La linea di infusione deve essere lavata dopo la somministrazione, con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

Dopo la diluizione, infondere immediatamente la soluzione di ADCETRIS, alla velocità di infusione raccomandata.

Il tempo di conservazione totale, dalla ricostituzione all'infusione, non deve superare 24 ore.

Calcolo della dose:

Calcolo per stabilire la dose totale di ADCETRIS (ml) da diluire ulteriormente (vedere paragrafo 4.2):

$$\frac{\text{Dose di ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{peso corporeo del paziente (kg)}}{\text{Concentrazione del flaconcino ricostituito (5 mg/ml)}} = \text{Dose totale di ADCETRIS (ml) da diluire ulteriormente}$$

Nota: Se il peso corporeo del paziente supera 100 kg, si devono considerare 100 kg per il calcolo della dose. La dose massima raccomandata è 180 mg.

Calcolo per stabilire il numero totale di flaconcini di ADCETRIS necessari:

$$\frac{\text{Dose totale di ADCETRIS (ml) da somministrare}}{\text{Volume totale per flaconcino (10 ml/flaconcino)}} = \text{Numero di flaconcini di ADCETRIS necessari}$$

Tabella 13: Calcoli campione per i pazienti che ricevono la dose raccomandata di 1,8 mg/kg di ADCETRIS, di peso corporeo fra 60 kg e 120 kg

Peso del paziente (kg)	Dose totale = peso del paziente moltiplicato per la dose raccomandata [1,8 mg/kg^a]	Volume totale da diluire^b = dose totale divisa per la concentrazione del flaconcino ricostituito [5 mg/ml]	Numero di flaconcini necessari = volume totale da diluire diviso per il volume totale per flaconcino [10 mg/kg]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flaconcini
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flaconcini
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flaconcini
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 flaconcini

a. Per una dose ridotta, usare 1,2 mg/kg per il calcolo.

b. Da diluire in 150 ml di diluente e somministrare come infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.

c. Se il peso corporeo del paziente supera 100 kg, si devono considerare 100 kg per il calcolo della dose.

d. La dose massima raccomandata è 180 mg.

Smaltimento

ADCETRIS è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/794/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 25 Ottobre 2012
Data di rinnovo: 10 novembre 2017

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali <http://www.ema.europa.eu>

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**
- E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONCESSA IN CONDIZIONI ECCEZIONALI**

A. PRODUTTORI DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo dei produttori del principio attivo biologico

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scozia FK3 8XG
Regno Unito

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svizzera

Nome e indirizzo dei produttori responsabili del rilascio dei lotti

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

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

Il foglio illustrativo del medicinale deve riportare il nome e l'indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti in questione.

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

- **Rapporti Periodici di Aggiornamento sulla Sicurezza (PSUR)**

I requisiti definiti per la presentazione dei Rapporti periodici di aggiornamento della sicurezza per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, par. 7 della direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dei medicinali europei.

D. CONDIZIONI O RESTRIZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

- **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e gli interventi di farmacovigilanza richiesti e dettagliati nel RMP concordato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento concordato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell' Agenzia europea dei medicinali
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)

E. OBBLIGO SPECIFICO DI COMPLETARE LE MISURE POST-AUTORIZZATIVE PER L'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO CONDIZIONATA

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è subordinata a condizioni, pertanto ai sensi dell'articolo 14, paragrafo 7 del Regolamento (EC) No 726/2004 e successive modifiche, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro la tempistica stabilita, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Comunicazione dei risultati dello studio non interventistico di sicurezza post-autorizzazione (PASS) in corso, condotto su popolazioni di pazienti con HL e sALCL (Studio MA25101).	Report finale dello studio: 31/12/2020
Effettuare uno studio a braccio singolo in una popolazione di pazienti simile alla popolazione sALCL per indagare il tasso di risposta, la durata della risposta, la percentuale del (secondo) ASCT e i dati nelle sottopopolazioni (incluse ma non necessariamente limitate allo stato ALK e all'età) sulla base di un protocollo concordato con il CHMP (Studio C25006).	Report finale dello studio: 1Q 2021

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADCETRIS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione
brentuximab vedotin

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA IN TERMINI DI PRINCIPIO(I) ATTIVO(I)

Ogni flaconcino contiene 50 mg di brentuximab vedotin

Dopo la ricostituzione ogni flaconcino contiene 5 mg/ml di brentuximab vedotin

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

Eccipienti: Acido citrico monoidrato, sodio citrato diidrato, α,α -trealosio diidrato, polisorbato 80
Vedere il foglio illustrativo per ulteriori informazioni

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione

1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione
Leggere il foglio illustrativo.

6. AVVERTENZA PARTICOLARE CHE PRESCRIVA DI TENERE IL MEDICINALE FUORI DALLA VISTA E DALLA PORTATA DEI BAMBINI

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

7. ALTRA(E) AVVERTENZA(E) PARTICOLARE(I), SE NECESSARIO

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

Conservare in frigorifero
Non congelare
Conservare il flaconcino nell'imballaggio esterno per proteggere il medicinale dalla luce.

10. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LO SMALTIMENTO DEL MEDICINALE NON UTILIZZATO O DEI RIFIUTI DERIVATI DA TALE MEDICINALE, SE NECESSARIO

Esclusivamente monouso

11. NOME E INDIRIZZO DEL TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

12. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/12/794/001

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

17. IDENTIFICATIVO UNICO – CODICE A BARRE BIDIMENSIONALE

Codice a barre bidimensionale con identificativo unico incluso.

18. IDENTIFICATIVO UNICO - DATI LEGGIBILI

PC:
SN:

NN:

**INFORMAZIONI MINIME DA APPORRE SUI CONFEZIONAMENTI PRIMARI DI
PICCOLE DIMENSIONI**

ETICHETTA DEL FLACONCINO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

ADCETRIS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

brentuximab vedotin

Uso EV

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

Adcetris 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione brentuximab vedotin

▼ Medicinale sottoposto a monitoraggio addizionale. Ciò permetterà la rapida identificazione di nuove informazioni sulla sicurezza. Lei può contribuire segnalando qualsiasi effetto indesiderato riscontrato durante l'assunzione di questo medicinale. Vedere la fine del paragrafo 4 per le informazioni su come segnalare gli effetti indesiderati.

Legga attentamente questo foglio prima di usare questo medicinale perché contiene importanti informazioni per lei.

- Conservi questo foglio. Potrebbe aver bisogno di leggerlo di nuovo.
- Se ha qualsiasi dubbio, si rivolga al medico.
- Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Vedere paragrafo 4.

Contenuto di questo foglio:

1. Cos'è Adcetris e a che cosa serve
2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Adcetris
3. Come viene somministrato Adcetris
4. Possibili effetti indesiderati
5. Come conservare Adcetris
6. Contenuto della confezione e altre informazioni

1. Cos'è Adcetris e a che cosa serve

Adcetris contiene il principio attivo **brentuximab vedotin**, un medicinale anticancro, costituito da un anticorpo monoclonale legato a una sostanza destinata alla distruzione delle cellule cancerose. La sostanza viene rilasciata contro le cellule cancerose dall'anticorpo monoclonale. Un anticorpo monoclonale è una proteina che riconosce determinate cellule cancerose.

Adcetris è usato per il trattamento del linfoma di Hodgkin classico che:

- si ripresenta o non ha risposto ad un'infusione delle cellule staminali sane provenienti dal suo organismo (trapianto autologo di cellule staminali), oppure
- si ripresenta o non ha mai risposto ad almeno due terapie precedenti e quando non si può ricevere una combinazione aggiuntiva di trattamenti anticancro, o essere sottoposti ad un trapianto autologo di cellule staminali.

Il linfoma di Hodgkin classico esprime proteine specifiche sulla superficie delle cellule, che sono diverse da quelle del linfoma di Hodgkin non classico.

Adcetris è utilizzato anche per ridurre le probabilità che il linfoma di Hodgkin classico si manifesti nuovamente dopo un trapianto autologo di cellule staminali in pazienti con determinati fattori di rischio.

Adcetris è utilizzato per il trattamento del linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico, riscontrato nei linfonodi e/o in qualunque altra parte dell'organismo, che:

- non ha risposto ad altri tipi di terapie anticancro, oppure
- si ripresenta dopo un precedente trattamento anticancro.

Il linfoma di Hodgkin e il linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico sono entrambi tipi di cancro che colpiscono i globuli bianchi.

Adcetris è utilizzato per il trattamento del linfoma cutaneo a cellule T (CTCL) in pazienti che sono già stati trattati con almeno un medicinale trasportato dal flusso sanguigno.

Il CTCL è un cancro che colpisce un determinato tipo di globuli bianchi chiamati “cellule T” e che interessa principalmente la pelle. Adcetris è utilizzato per il trattamento del CTCL quando sulla superficie di queste cellule è presente un particolare tipo di proteina.

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Adcetris

Non usi Adcetris

- se è allergico a brentuximab vedotin o ad uno qualsiasi degli altri componenti di questo medicinale (elencati al paragrafo 6).
- se assume attualmente bleomicina, un medicinale anticancro.

Avvertenze e precauzioni

Quando riceve questo medicinale per la prima volta e durante il ciclo di trattamento, informi il medico se:

- avverte confusione, trova difficile concentrarsi, ha perdita di memoria, ha vista offuscata o perdita della vista, si sente mancare le forze, ha minore controllo o sensibilità in un braccio o in una gamba, nota cambiamenti nell'andatura, o perdita di equilibrio, poiché possono essere sintomi di un disturbo cerebrale grave e potenzialmente fatale chiamato leucoencefalopatia multifocale progressiva (PML). Se ha questi sintomi prima del trattamento con questo medicinale, informi immediatamente il medico di qualunque cambiamento in tali sintomi. Informi del trattamento che sta seguendo anche il/la partner o la persona che la assiste, poiché essi possono notare sintomi di cui lei non è consapevole.
- ha dolore allo stomaco grave e persistente, con o senza nausea e vomito, poiché questi possono essere sintomi di una condizione grave e potenzialmente fatale nota come pancreatite (infiammazione del pancreas)
- ha affanno o tosse di nuova insorgenza o in peggioramento, poiché questi possono essere sintomi di una complicanza polmonare grave e potenzialmente fatale (tossicità polmonare)
- sta assumendo, o ha assunto in passato, medicinali in grado di influire sul sistema immunitario, come medicinali chemioterapici o immunosoppressori
- ha, o pensa di avere, un'infezione. Alcune infezioni possono essere gravi ed essere dovute a virus, batteri o altre cause potenzialmente fatali
- avverte un sibilo quando respira (ansima)/ha difficoltà a respirare, ha orticaria, prurito o gonfiore (segni di una reazione correlata all'infusione). Per informazioni più dettagliate, vedere “Reazioni correlate all'infusione”, paragrafo 4.
- ha problemi nella modifica della sensibilità della pelle, particolarmente di mani o piedi, come intorpidimento, formicolio, sensazione di bruciore, dolore, malessere o debolezza (neuropatia)
- ha mal di testa, avverte stanchezza, ha capogiri, pallore (anemia) o sanguinamento inconsueto o comparsa di lividi sotto la pelle, sanguinamento più lungo del solito dopo i prelievi, oppure sanguinamento delle gengive (trombocitopenia)
- avverte brividi o tremori, o una sensazione di calore; si misuri la temperatura, poiché potrebbe avere la febbre. Una febbre accompagnata da una riduzione dei globuli bianchi può indicare una grave infezione
- avverte capogiri, urina di meno, ha confusione, vomito, nausea, gonfiore, respiro corto o disturbi del ritmo del cuore (potrebbe trattarsi di una complicazione potenzialmente fatale, chiamata sindrome da lisi tumorale)
- ha sintomi simil-influenzali, seguiti da un'eruzione cutanea dolorosa rossa o violacea, che si diffonde con la comparsa di vesciche, incluso esteso distaccamento della pelle potenzialmente fatale (potrebbe trattarsi di una grave reazione della pelle, chiamata sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica)

- ha dolore allo stomaco, nausea, vomito, stitichezza di nuova insorgenza o in peggioramento, poiché questi possono essere sintomi di una complicanza allo stomaco o all'intestino grave e potenzialmente fatale (complicanze gastrointestinali)
- presenta delle anomalie alle analisi dei test di funzionalità epatica, poiché questo potrebbe essere collegato a un danno al fegato grave e potenzialmente fatale (epatotossicità). Se prima di iniziare a prendere Adcetris soffriva già di una malattia al fegato o aveva qualche altra malattia o attualmente sta prendendo altri medicinali, ciò potrebbe aumentare il rischio di danni al fegato.
- avverte stanchezza, urina di frequente, ha più sete del solito, ha più appetito ma perde peso senza volerlo, o si sente irritabile (iperglicemia)
- soffre di problemi ai reni o al fegato.

Il medico eseguirà prelievi di sangue periodici, per verificare che ricevere questo medicinale sia sicuro per lei.

Altri medicinali e Adcetris

Informi il medico se sta assumendo, ha recentemente assunto qualsiasi altro medicinale, o se inizia ad assumerne di nuovi. Questo comprende preparati a base di erbe e altri medicinali acquistabili senza prescrizione del medico.

Gravidanza, allattamento e fertilità

Lei e il/la suo/a partner dovete usare due misure contraccettive efficaci durante il trattamento con questo medicinale. Le donne devono continuare ad usare contraccezione per 6 mesi dopo l'ultima dose di Adcetris.

Non usi questo medicinale se è in gravidanza, a meno che non decida insieme al medico che il beneficio per lei supera il potenziale rischio per il feto.

È importante informare il medico, prima e durante il trattamento, se è in corso una gravidanza, se sospetta o se sta pianificando una gravidanza.

Se sta allattando con latte materno, discuta con il medico se è opportuno per lei assumere questo medicinale.

Agli uomini in trattamento con questo medicinale si consiglia di richiedere il congelamento e la conservazione di campioni di sperma prima del trattamento. Si consiglia agli uomini di non concepire durante il trattamento con questo medicinale e fino a 6 mesi dopo l'ultima dose del medicinale.

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

Il trattamento può influenzare la capacità di guidare veicoli o di utilizzare macchinari. Se avverte malessere durante il trattamento, non guidi veicoli e non utilizzi macchinari.

Adcetris contiene sodio

Questo medicinale contiene un massimo di 2,1 mmol (o 47 mg) di sodio per ogni dose. Ciò deve essere preso in considerazione dai pazienti che seguono una dieta con controllo di sodio.

3. Come viene somministrato Adcetris

Se ha dubbi sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico o all'infermiere che le somministra il medicinale per infusione.

Dose e frequenza

La dose di questo medicinale dipende dal peso corporeo. La dose iniziale usuale di Adcetris è 1,8 mg/kg, somministrata una volta ogni 3 settimane per non più di un anno. Il medico può ridurre la dose iniziale a 1,2 mg/kg se lei ha problemi al rene o al fegato.

Adcetris deve essere somministrato solo a soggetti adulti. Non deve essere usato nei bambini.

Come viene somministrato Adcetris

Questo medicinale è somministrato in vena (per via endovenosa), per infusione. Viene somministrato dal medico o dall'infermiere in un periodo di 30 minuti. Il medico o l'infermiere, inoltre, la terrà sotto controllo durante e dopo l'infusione.

Se ha qualsiasi dubbio sull'uso di questo medicinale, si rivolga al medico.

4. Possibili effetti indesiderati

Come tutti i medicinali, questo medicinale può causare effetti indesiderati sebbene non tutte le persone li manifestino.

Reazioni correlate all'infusione

Questo tipo di medicinali (anticorpi monoclonali) possono causare reazioni correlate all'infusione, come:

- eruzione cutanea
- respiro corto
- difficoltà respiratorie
- tosse
- senso di oppressione toracica
- febbre
- mal di schiena
- brividi
- mal di testa
- avere la sensazione di stare male (nausea) o stare male (vomito).

Le reazioni correlate all'infusione di questo medicinale interessano più di 1 persona su 10.

In generale, questi tipi di reazioni si verificano in un periodo compreso fra qualche minuto e diverse ore dal termine dell'infusione. Tuttavia, possono insorgere anche varie ore dopo il termine dell'infusione, ma questo non è comune. Tali reazioni correlate all'infusione (note come reazioni anafilattiche) possono essere gravi, o persino fatali. Non è noto quanto frequentemente tali reazioni correlate all'infusione di questo medicinale siano gravi o fatali.

Le potrebbero essere somministrati altri medicinali, come

- antistaminici, corticosteroidi o paracetamolo

per aiutare ad alleviare qualsiasi reazione di cui sopra, se lei ha già avuto reazioni simili quando le è stato somministrato un medicinale di questo tipo.

Se pensa di avere avuto una reazione simile in passato, informi il medico PRIMA che le venga somministrato questo medicinale.

Se sviluppa reazioni correlate all'infusione (come indicato sopra), il medico potrebbe sospendere l'infusione e avviare un trattamento di supporto.

Se l'infusione viene ripresa, il medico può prolungare il tempo di infusione, affinché lei possa tollerarla meglio.

Informi immediatamente il medico se nota uno dei seguenti sintomi, che in alcuni casi possono indicare una condizione grave o possibilmente fatale:

- sintomi di una leucoencefalopatia multifocale progressiva, come confusione, difficoltà di concentrazione, perdita di memoria, vista offuscata o perdita della vista, spossatezza, minore controllo o sensibilità in un braccio o in una gamba, cambiamenti nell'andatura, o perdita di equilibrio (per informazioni più dettagliate, vedere paragrafo 2) (interessa meno di 1 persona su 100)
- sintomi di infiammazione del pancreas (pancreatite) quali mal di stomaco grave e persistente, con o senza nausea e vomito (interessa meno di 1 persona su 100)
- affanno o tosse (interessa più di 1 persona su 10)
- sintomi simil-influenzali seguiti da eruzione cutanea dolorosa rossa o violacea che si diffonde con la comparsa di vesciche, incluso esteso distaccamento della pelle (interessa meno di 1 persona su 100)
- variazioni nei livelli di sensazione o sensibilità, particolarmente della pelle, intorpidimento, formicolio, malessere, sensazione di bruciore, debolezza o dolore delle mani o dei piedi (neuropatia; interessa più di 1 persona su 10)
- senso di debolezza (interessa più di 1 persona su 10)
- stipsi (interessa più di 1 persona su 10)
- diarrea, vomito (interessa più di 1 persona su 10)
- brividi o tremori (interessano meno di 1 persona su 10)
- sensazione di stanchezza, urina frequente, aumento della sete, aumento dell'appetito con perdita di peso non intenzionale e irritabilità (possono essere segni di iperglicemia, che interessa meno di 1 persona su 10)
- sanguinamento inconsueto o comparsa di lividi sotto la pelle, sanguinamento più lungo del normale dopo i prelievi di sangue, o sanguinamento delle gengive (possono essere segni di trombocitopenia, che interessa meno di 1 persona su 10)
- mal di testa, capogiri, pallore (possono essere segni di anemia, che interessa meno di 1 persona su 10)

Lei potrebbe avere i seguenti effetti indesiderati:

Effetti indesiderati molto comuni (interessano più di 1 persona su 10)

- diminuzione dei livelli di globuli bianchi
- infezione del tratto respiratorio superiore
- perdita di peso
- infezione
- nausea
- dolore addominale
- prurito
- dolore muscolare
- dolore articolare o articolazioni dolenti e gonfie

Effetti indesiderati comuni (interessano meno di 1 persona su 10)

- polmonite
- comparsa di placche dolenti, in rilievo, di color giallo-crema all'interno della bocca (candidosi)
- riduzione del livello di piastrine
- capogiri
- vesciche, che possono diventare croste o escare
- aumento del livello di zucchero nel sangue
- aumento dei livelli degli enzimi del fegato
- perdita o diradamento inconsueto dei capelli

Effetti indesiderati non comuni (interessano meno di 1 persona su 100)

- Sindrome da lisi tumorale - un disturbo potenzialmente fatale, che può causare capogiri, diminuzione dell'urina, confusione, vomito, nausea, gonfiore, respiro corto o disturbi del ritmo del cuore
- infezione da citomegalovirus (CMV) nuova o ricorrente

- infezione del sangue (sepsi) e/o shock settico (una forma di sepsi pericolosa per la vita)
- sindrome di Stevens-Johnson e necrolisi epidermica tossica - un raro disturbo grave che può causare sintomi simil-influenzali seguiti da un'eruzione cutanea dolorosa, rossa o violacea, che si diffonde con la comparsa di vesciche, incluso esteso distacco della pelle
- riduzione del numero dei globuli bianchi con febbre
- danni ai nervi e alla guaina che ricopre i nervi (polineuropatia demielinizzante)

Segnalazione degli effetti indesiderati

Se manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico. Lei può inoltre segnalare gli effetti indesiderati direttamente tramite **il sistema nazionale di segnalazione** riportato nell'**Allegato V**.

Segnalando gli effetti indesiderati lei può contribuire a fornire maggiori informazioni sulla sicurezza di questo medicinale.

5. Come conservare Adcetris

Tenere questo medicinale fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

Non usi questo medicinale dopo la data di scadenza che è riportata sull'etichetta del flacone e sulla confezione dopo Scad. La data di scadenza si riferisce all'ultimo giorno di quel mese.

Flaconcino non aperto: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.
Conservare il flaconcino nella confezione originale per proteggere il medicinale dalla luce.

Soluzione ricostituita/diluata: utilizzare immediatamente o conservare in frigorifero (2°C-8°C) e usare entro 24 ore.

Non usi questo medicinale se nota la presenza di particelle o cambiamento di colore prima della somministrazione.

Non getti alcun medicinale nell'acqua di scarico e nei rifiuti domestici. Il medico o l'infermiere provvederà a smaltire questo medicinale. Questo aiuterà a proteggere l'ambiente.

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Adcetris

- Il principio attivo è brentuximab vedotin. Ogni flaconcino contiene 50 mg di brentuximab vedotin. Dopo la ricostituzione, ogni ml di soluzione contiene 5 mg di Adcetris.
- Gli altri componenti sono acido citrico monoidrato, sodio citrato diidrato, α,α -trealosio diidrato e polisorbato 80. Per ulteriori informazioni sul sodio, vedere paragrafo 2.

Descrizione dell'aspetto di Adcetris e contenuto della confezione

Adcetris è una polvere o polvere compattata per concentrato per soluzione per infusione, di colore da bianco a biancastro, fornita in un flaconcino di vetro.

Ogni confezione di Adcetris consiste di un singolo flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danimarca

Produttore

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

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

Per ulteriori informazioni su questo medicinale, contatti il rappresentante locale del titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il

A questo medicinale è stata rilasciata un'autorizzazione "subordinata a condizioni". Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

L'Agenzia europea dei medicinali esaminerà almeno annualmente le nuove informazioni su questo medicinale e questo foglio illustrativo verrà aggiornato, se necessario.

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web della Agenzia europea dei medicinali: <http://www.ema.europa.eu>.

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino monouso deve essere ricostituito con 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili fino a una concentrazione finale di 5 mg/ml. Ogni flaconcino contiene un eccesso del 10%, risultante in 55 mg di Adcetris per flaconcino e in un volume totale ricostituito di 11 mL.

1. Dirigere il flusso verso la parete del flaconcino e non direttamente sulla polvere
2. Ruotare delicatamente il flaconcino con movimento circolare per facilitare la dissoluzione. NON AGITARE.
3. La soluzione ricostituita all'interno del flaconcino è una soluzione da chiara a leggermente opalescente, incolore, con un pH finale di 6,6.
4. La soluzione ricostituita deve essere ispezionata visivamente, per escludere la presenza di particelle estranee e/o cambiamento di colore. Se si verifica uno dei casi suddetti, il medicinale deve essere gettato.

Preparazione della soluzione per infusione

Aspirare dal flaconcino (o flaconcini) l'esatto volume di Adcetris ricostituito e aggiungerlo ad una sacca per infusione contenente una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, per ottenere una concentrazione finale di 0,4-1,2 mg/ml di Adcetris.

Il volume di diluizione raccomandato è 150 ml.

Dopo la ricostituzione, è anche possibile diluire Adcetris in destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

Capovolgere piano la sacca per miscelare la soluzione contenente Adcetris. NON AGITARE.

Il medicinale eventualmente rimasto nel flaconcino, dopo il prelievo del volume da diluire, deve essere eliminato in conformità alla normativa locale vigente.

Non aggiungere altri medicinali alla soluzione per infusione di Adcetris preparata, o al set di infusione endovenosa. La linea di infusione deve essere lavata dopo la somministrazione, con una soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

Dopo la diluizione, infondere immediatamente la soluzione di Adcetris, alla velocità di infusione raccomandata.

Il tempo di conservazione totale, dalla ricostituzione all'infusione, non deve superare 24 ore.

Smaltimento

Adcetris è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato ed i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.