

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

1. ISEM IL-PRODOTT MEDICINALI

ADCETRIS 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 50 mg ta' brentuximab vedotin

Wara r-rikostituzzjoni (ara sezzjoni 6.6), kull mL ikun fih 5 mg ta' brentuximab vedotin.

ADCETRIS huwa konjugat ta' antikorp u medicina li jikkonsisti minn antikorp monoklonali immirat lejn CD30 (immunoglobulina kimerika rikombinanti G1 [IgG1], magħmul permezz ta' teknoloġija tat-tfassil tad-DNA f'ċelluli tal-ovarju tal-Ħamster Ĉiniż) li huwa marbut b'mod kovalenti mas-sustanza antimikrotubulari monomethyl auristatin E (MMAE).

Eċċipjent b'effett magħruf

Kull kunjett fih madwar 13.2 mg ta' sodium.

Għal-lista kompluta ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Trab jew trab magħqud abjad għall-abjad jagħti fil-griż jew l-isfar.

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

Limfoma ta' Hodgkin

ADCETRIS huwa indikat għall-pazjenti adulti b' Limfoma ta' Hodgkin (HL, Hodgkin Lymphoma) CD30+ Stadju III jew IV li qatt ma kienet ikkurata qabel flimkien ma' doxorubicin, vinblastine u dacarbazine (AVD) (ara sezzjonijiet 4.2 u 5.1).

ADCETRIS huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'CD30+ HL b'riskju mkabbar ta' rikaduta jew progressjoni wara trapjant ta' ċelluli staminali awtologi (ASCT, autologous stem cell transplant) (ara sezzjoni 5.1).

ADCETRIS huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'CD30+ Limfoma ta' Hodgkin (HL) li reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura:

1. wara trapjant ta' ASCT, jew
2. wara tal-inqas żewġ terapiji preċedenti meta ASCT jew kimoterapija b'medicini multipli mhiex għażla għal trattament.

Limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi

ADCETRIS flimkien ma' cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (CHP) huwa indikat għal pazjenti adulti b'limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi (sALCL, *systemic anaplastic large cell lymphoma*) li qatt ma kienet ittrattata qabel (ara sezzjoni 5.1).

ADCETRIS huwa indikat għall-kura ta' pazjenti adulti b'sALCLli reġgħet harget jew li ma rrispondietx għall-kura.

Limfoma taċ-ċelluli T tal-ġilda

ADCETRIS huwa indikat għat-trattament ta' pazjenti adulti b'limfoma taċ-ċelluli T tal-ġilda CD30+ (CTCL, CD30+ cutaneous T-cell lymphoma) wara mill-inqas 1 terapija sistematika fil-passat (ara sezzjoni 5.1).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

ADCETRIS għandu jingħata taht is-superviżjoni ta' tabib b'esperjenza fl-użu ta' medicini kontra l-kanċer.

Pożoloġija

HL li qatt ma kienet ikkurata qabel

Id-doża rakkomandata flimkien mal-kimoterapija (doxorubicin [A], vinblastine [V] u dacarbazine [D] [AVD]) hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta f'jum 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum għal 6 ċikli (ara sezzjoni 5.1).

Profilassi primarja b'support tal-fattur tat-tkabbir (G-CSF, growth factor support), li tibda mal-ewwel doża, hija rakkomandata għall-pazjenti adulti kollha b'HL li qatt ma kienet ikkurata qabel li jirċievu terapija kombinata (ara sezzjoni 4.4).

Irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott (SmPC) –tas-sustanzi tal-kimoterapija mogħtija flimkien ma' ADCETRIS għall-pazjenti b'HL li qatt ma kienet ikkurata qabel.

HL b'riskju mkabbar ta' rikaduta jew progressjoni

Id-doża rakkomandata hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Il-kura b'ADCETRIS għandha tinbeda wara l-irkupru minn ASCT ibbażat fuq opinjoni klinika. Dawn il-pazjenti għandhom jirċievu sa 16-il ċiklu (ara sezzjoni 5.1).

HL rikaduta jew refrattorja

Id-doża rakkomandata hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għat-trattament mill-ġdid ta' pazjenti li rrispondew fil-passat għall-kura b'ADCETRIS hija 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat. Alternattivament, il-kura tista' tinbeda bl-aħħar doża tollerata (ara sezzjoni 5.1).

Il-kura għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jilhq marda stabbli jew aħjar, għandhom jirċievu minimu ta' 8 ċikli u sa massimu ta' 16-il ċiklu (madwar sena) (ara sezzjoni 5.1).

sALCL li qatt ma kienet ittrattata qabel

Id-doża rakkomandata flimkien mal-kimoterapija (cyclophosphamide [C], doxorubicin [H] u prednisone [P] [CHP]) hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għal 6 sa 8 ċikli (ara sezzjoni 5.1).

Profilassi primarja b'G-CSF, li tibda mal-ewwel doża, hija rakkomandata għall-pazjenti adulti kollha b'sALCL li qatt ma kienet ittrattata qabel li jirċievu terapija kombinata (ara sezzjoni 4.4).

Irreferi għall-SmPCs tas-sustanzi ta' kimoterapija mogħtija flimkien ma' ADCETRIS għal pazjenti b'sALCL li qatt ma kienet ittrattata qabel.

sALCL rikaduta jew refrattorja

Id-doża rakkomandata hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Id-doża tal-bidu rakkomandata għall-kura mill-ġdid ta' pazjenti li rrispondew fil-passat għall-kura b'ADCETRIS hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat. Alternattivament, il-kura tista' tinbeda mill-aħħar doża ttollerata (ara sezzjoni 5.1).

Il-kura għandha titkompla sal-progressjoni tal-marda jew sa tossiċità mhux aċċettabbli (ara sezzjoni 4.4).

Pazjenti li jilhqu livell tal-marda stabbli jew aħjar għandhom jirċievu minimu ta' 8 ċikli u massimu ta' 16-il ċiklu (madwar sena) (ara sezzjoni 5.1).

CTCL

Id-doża rakkomandata hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat.

Pazjenti b'CTCL għandhom jirċievu sa 16-il ċiklu (ara sezzjoni 5.1).

Ġenerali

Jekk il-piż tal-pazjenti huwa ta' aktar minn 100 kg, il-kalkolu tad-doża għandu juża 100 kg (ara sezzjoni 6.6).

L-għadd komplut ta' ċelluli bojod u ħomor fid-demm għandu jiġi mmonitorjat qabel l-għoti ta' kull doża ta' din il-kura (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati matul u wara l-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Aġġustamenti fid-doża

Newtrogenija

Jekk tiżviluppa newtrogenija waqt il-kura din għandha tiġi mmaniġġgata permezz ta' ittardjar fid-doża. Ara Tabella 1 u Tabella 2 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ xieraq għal monoterapija u terapija kombinata, rispettivament (ara wkoll sezzjoni 4.4).

Tabella 1: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal newtrogenija b' monoterapija

Grad ta' severità tan-newtrogenija (sinjali u sintomi [deskrizzjoni mqasra ta' CTCAE^a])	Modifikazzjoni tal-iskeda ta' dożaġġ
Grad 1 (< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1.5 x 10 ⁹ /L) jew Grad 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L)	Kompli bl-istess doża u skeda
Grad 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L) jew Grad 4 (< 500/mm ³ < 0.5 x 10 ⁹ /L)	Tagħtix doża qabel it-tossiċità terġa' lura għal ≤ Grad 2 jew għal-linja bażi u wara kompli l-kura bl-istess doża u skeda ^b . Għandu jiġi kkunsidrat sapport G-CSF jew GM-CSF f' cikli sussegwenti għall-pazjenti li żviluppaw newtrogenija ta' Grad 3 jew Grad 4.

a. Gradazzjoni ibbażata fuq il-Kriterji ta' Terminoloġija komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI) v3.0; ara Newtrofili/granuloċiti; LLN = limitu l-aktar baxx tan-normal.

b. Pazjenti li żviluppaw limfopenija ta' Grad 3 jew Grad 4 jistgħu jkomplu il-kura mingħajr interruzzjoni.

Tabella 2: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal newtrogenija matul terapija kombinata

Grad ta' severità tan-newtrogenija (sinjali u sintomi [deskrizzjoni mqasra ta' CTCAE^a])	Modifikazzjoni tal-iskeda tad-dożaġġ
Grad 1 (< LLN - 1500/mm ³ < LLN - 1.5 x 10 ⁹ /L) jew Grad 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1.5 - 1.0 x 10 ⁹ /L) Grad 3 (< 1,000 - 500/mm ³ < 1.0 - 0.5 x 10 ⁹ /L) jew Grad 4 (< 500/mm ³ < 0.5 x 10 ⁹ /L)	Profilassi primarja b' G-CSF, li tibda mal-ewwel doża, hija rakkomandata għall-pazjenti adulti kollha li qegħdin jirċievu terapija kombinata. Kompli bl-istess doża u skeda.

a. Gradazzjoni bbażata fuq il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE, *Common Terminology Criteria for Adverse Events*) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI, *National Cancer Institute*) v4.03; ara Newtrofili/granuloċiti; LLN = limitu l-aktar baxx tan-normal.

Newropatija periferali

Jekk newropatija sensorjali jew motorja periferali titfaċċa jew taggrava waqt il-kura ara Tabella 3 u 4 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ xieraq għal monoterapija u terapija kombinata, rispettivament (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 3: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għall-newropatija sensorjali jew motorja periferali, ġdida jew li qed taggrava b'monoterapija

Severità ta' newropatija sensorjali jew motorja periferali (sinjali u sintomi [deskrizzjoni mqassra ta' CTCAE ^a])	Modifikazzjoni tad-doża u tal-iskeda
Grad 1 (parasteżija u/jew telf ta' riflessi, bl-ebda telf ta' funzjoni)	Kompli bl-istess doża u skeda.
Grad 2 (interferenza mal-funzjoni iżda mhux mal-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum)	Tagħtix doża qabel it-tossicità terġa' lura għal ≤ Grad 1 jew għal-linja bażi u wara ibda l-kura mill-ġdid b'doża mnaqqsa ta' 1.2 mg/kg sa massimu ta' 120 mg kull 3 ġimgħat.
Grad 3 (interferenza ma' attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum)	Waqqaf id-doża sakemm it-tossicità terġa' lura għal ≤ Grad 1 jew għal-linja bażi, imbagħad erġa' ibda l-kura b'doża mnaqqsa ta' 1.2 mg/kg sa massimu ta' 120 mg kull 3 ġimgħat.
Grad 4 (newropatija sensorjali li tikkawża inkapaċità jew newropatija motorja li hija ta' periklu għal ħajja jew li twassal għal paralisi)	Waqqaf il-kura.

^a Gradazzjoni ibbażat fuq il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI) v3.0; ara newropatija: motorja; newropatija: sensorjali; u uġiġh newropatiku.

Tabella 4: Rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal newropatija sensorjali jew motorja periferali ġdida jew li qed taggrava waqt terapija kombinata

	Terapija kombinata b'AVD	Terapija kombinata b'CHP
Severità ta' newropatija sensorjali jew motorja periferali (sinjali u sintomi [deskrizzjoni mqassra ta' CTCAE ^a])	Modifikazzjoni tad-doża u tal-iskeda	Modifikazzjoni tad-doża u tal-iskeda
Grad 1 (parasteżija u/jew telf ta' riflessi, bl-ebda telf ta' funzjoni)	Kompli bl-istess doża u skeda.	Kompli bl-istess doża u skeda.
Grad 2 (interferenza mal-funzjoni iżda mhux mal-attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum)	Naqqas id-doża għal 0.9 mg/kg sa massimu ta' 90 mg kull ġimgħatejn.	<u>Newropatija sensorjali:</u> Kompli t-treatment bl-istess doża. <u>Newropatija motorja:</u> Naqqas id-doża għal 1.2 mg/kg, sa massimu ta' 120 mg kull 3 ġimgħat.
Grad 3 (interferenza ma' attivitajiet tal-ħajja ta' kuljum)	Waqqaf it-treatment b'ADCETRIS sakemm it-tossicità tkun ≤ Grad 2, imbagħad erġa' ibda t-treatment b'doża mnaqqsa ta' 0.9 mg/kg sa massimu ta' 90 mg kull ġimgħatejn.	<u>Newropatija sensorjali:</u> Naqqas id-doża għal 1.2 mg/kg sa massimu ta' 120 mg kull 3 ġimgħat. <u>Newropatija motorja:</u> Waqqaf it-treatment.
Grad 4 (newropatija sensorjali li tikkawża inkapaċità jew newropatija motorja li hija ta' periklu għall-ħajja jew li twassal għal paralisi)	Waqqaf il-kura.	Waqqaf it-treatment.

^a Gradazzjoni bbażata fuq il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI) v4.03; ara newropatija: motorja; newropatija: sensorjali; u uġiġh newropatiku.

Popolazzjonijiet speċjali ta' pazjenti

Indeboliment renali u epatiku

Terapija kombinata

Pazjenti b'indeboliment renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal reazzjonijiet avversi. M'hemm l-ebda esperjenza minn provi kliniċi li użaw ADCETRIS flimkien mal-kimoterapija f'pazjenti b'indeboliment renali, fejn il-kreatinina fis-serum hija ≥ 2.0 mg/dL u/jew it-tneħħija tal-kreatinina jew it-tneħħija tal-kreatinina kkalkulata hija ≤ 40 mL/minuta. L-użu ta' ADCETRIS flimkien mal-kimoterapija għandu jiġi evitat f'pazjenti b'indeboliment renali sever.

Pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi. Id-doża tal-bidu rakkomandata għal pazjenti b'indeboliment epatiku hafif li jkunu qegħdin jirċievu ADCETRIS flimkien ma' AVD hija ta' 0.9 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta kull ġimagħtejn. Id-doża tal-bidu rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku hafif li jkunu qegħdin jirċievu ADCETRIS flimkien ma' CHP hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat. M'hemm l-ebda esperjenza minn provi kliniċi li jużaw ADCETRIS flimkien mal-kimoterapija f'pazjenti b'indeboliment epatiku, fejn il-bilirubina totali hija > 1.5 darbiet aktar mill-limitu normali tan-naħa ta' fuq (ULN, upper limit of normal) (sakemm mhux minħabba s-sindromu ta' Gilbert), jew l-aspartate aminotransferase (AST) jew l-alanine aminotransferase (ALT) huma > 3 darbiet aktar mill-ULN, jew > 5 darbiet aktar mill-ULN jekk l-elevazzjoni tagħhom tista' raġonevolment tiġi attribwita għall-preżenza ta' HL fil-fwied. L-użu ta' ADCETRIS flimkien mal-kimoterapija għandu jiġi evitat f'pazjenti b'indeboliment renali moderat u sever.

Monoterapija

Id-doża tal-bidu rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment renali sever hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq 30 minuta kull 3 ġimgħat. Pazjenti b'indeboliment renali għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Id-doża tal-bidu rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija bħala infużjoni fil-vini fuq 30 minuta kull 3 ġimgħat. Pazjenti b'indeboliment epatiku għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal avvenimenti avversi (ara sezzjoni 5.2).

Anzjani

Ir-rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għall-pazjenti li għandhom 65 sena u aktar huma l-istess bħal dawk tal-adulti. Id-data disponibbli attwalment hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' ADCETRIS fi tfal b'età inqas minn 18-il sena ma ġewx determinati. *Data* disponibbli hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Metodu ta' kif għandu jingħata

Id-doża rakkomandata ta' ADCETRIS hija infuża fuq perijodu ta' 30 minuta.

Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

ADCETRIS m'għandux jingħata bis-saħħa jew bolus fil-vini. ADCETRIS għandu jingħata permezz ta' linja għal ġol-vini dedikata għal dan il-għan u m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn (ara sezzjoni 6.2).

4.3 Kontraindikazzjonijiet

Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.

L-użu flimkien ta' bleomycin u ADCETRIS jikkawża tossiċità pulmonari (ara sezzjoni 4.5).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva

Attivazzjoni mill-ġdid tal-virus John Cunningham (JCV) li twassal għal lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML) u mewt tista' sseħħ f'pazjenti kkurati b'ADCETRIS. PML kienet irrappurtata f'pazjenti li rċevew din il-kura wara li kienu ħadu korsijiet multipli preċedenti ta' kimoterapija. PML hija marda rari tas-sistema nervuża ċentrali li tneħħi l-myelin u hija kkawżata minn attivazzjoni mill-ġdid ta' JCV mhux attiv u ħafna drabi tkun fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-viċin għal sinjali jew sintomi newroloġiċi, konoxxittivi, jew ta' mġiba, ġodda jew li hżienu, li jistgħu jissuġġerixxu PML. ADCETRIS għandu jinżamm f'kull każ suspettat ta' PML. Evalwazzjoni ssuġġerita għal PML tinkludi konsultazzjoni newroloġika, immaġini b'reżonanza manjetika tal-moħħ imsaħħa b'gadolinium u analiżi tal-fluwidu ċerebrospinali għal DNA ta' JCV permezz ta' reazzjoni tal-katina polimerase jew bijopsija tal-moħħ b'evidenza ta' JCV. PCR negattiva għal JCV ma teskludix PML. Jistgħu jkunu meħtieġa visti ta' wara u evalwazzjoni addizzjonali jekk ma tkunx tista' tiġi stabbilita l-ebda dijanjosi alternattiva. Dożaġġ ta' ADCETRIS għandu jitwaqqaf b'mod permanenti jekk tiġi kkonfermata dijanjosi ta' PML.

It-tabib għandu jkun partikolarment attent għal sintomi li jissuġġerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż., sintomi konoxxittivi, newroloġiċi, jew psikjatriċi).

Pankreatite

Pankreatite akuta kienet osservata f'pazjenti kkurati b'ADCETRIS. Kienu rappurtati riżultati fatali.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal uġiġħ addominali ġdid jew li jaggrava, li jistgħu jkunu suġġestivi ta' pankreatite akuta. Evalwazzjoni tal-pazjent jista' jinkludi eżami fiżiku, l-evalwazzjoni tal-laboratorju għall- amylase fis-serum u serum lipase, u immaġini addominali, bħal ultrasound u miżuri oħra dijanjostiċi xierqa. ADCETRIS għandhu jinżamm għal kwalunkwe każ suspettat ta' pankreatite akuta. ADCETRIS għandu jitwaqqaf jekk dijanjosi ta' pankreatite akuta hija kkonfermata.

Tossiċità pulmonari

Każijiet ta' tossiċità pulmonari, li jinkludu pnemonite, mard interstizjali tal-pulmun, u sindrome ta' problemi respiratorji akuti (ARDS), xi wħud b'riżultati fatali, kienu rappurtati f'pazjenti li rċevew ADCETRIS. Għalkemm ma ġietx stabbilita assoċjazzjoni kawżali ma' ADCETRIS, ir-riskju ta' tossiċità pulmonari ma jistax jiġi eskluż. Fil-każ ta' sintomi pulmonari ġodda jew aggravar (eż. sogħla, qtuġħ ta' nifs), evalwazzjoni dijanjostika fil-pront għandha titwettaq u l-pazjenti għandhom jiġu ttrattati b'mod xieraq. Ikkunsidra li twaqqaf id-dożaġġ ta' ADCETRIS matul l-evalwazzjoni u sakemm ikun hemm titjib sintomatiku.

Infezzjonijiet serji u infezzjonijiet opportunistiċi

Infezzjonijiet serji bħal pnemonite, batterimja kkawżata minn staphylococci, sepsis/xokk settiku (inkluż riżultati fatali) u herpes zoster, Ċitomegalovirus (CMV) (riattivazzjoni) u infezzjonijiet opportunistiċi bħall-pnemonite kkawżata minn Pneumocystis jiroveci u kandidajasi orali kienu

rrappurtati f' pazjenti kkurati b' ADCETRIS. Pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b' attenzjoni waqt il-kura għal possibiltà tgħad-dehra ta' infezzjonijiet serji u opportunistiċi.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Kienet rrappurtata reazzjonijiet immedjati u ttardjati relatati mal-infużjoni (IRR), kif ukoll reazzjonijiet anafilattiċi.

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati b' attenzjoni waqt u wara l-infużjoni. Jekk issehh reazzjoni anafilattika, l-għoti ta' ADCETRIS għandu jitwaqqaf immedjatament u b' mod permanenti u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Jekk issehh IRR, l-infużjoni għandha titwaqqaf u għandu jinbeda immaniġġar mediku xierqa. L-infużjoni tista' terġa' tinbeda b' rata aktar baxxa wara li jgħaddu s-sintomi. Pazjenti li kellhom esperjenza preċedenti ta' IRR għandhom jiġu premedikati għall-infużjonijiet sussegwenti. Premedikazzjoni tista' tinkludi paracetamol, antistamina u kortikosteroid.

IRRs huma aktar frekwenti u aktar severi f' pazjenti b' antikorpi għal brentuximab vedotin (ara sezzjoni 4.8).

Sindrome tal-lisi tat-tumur

Sindrome tal-lisi tat-tumur (TLS) kienet irrappurtata b' ADCETRIS. Pazjenti b' tumor li qed jikber malajr u tumor ta' daqs kbir huma f' riskju ta' sindrome tal-lisi tat-tumur. Dawn il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib u mmaniġġati skont l-aħjar prattika medika. Immaniġġar ta' TLS tista' tinkludi idratazzjoni aggressiva, monitoraġġ tal-funzjoni renali, korrezzjoni ta' anomalitajiet fl-elektroliti, terapija kontra l-iperuricimija, u kura ta' support.

Newropatija periferali

ADCETRIS jista' jikkawża newropatija periferali, kemm sensorja kif ukoll motorja. Newropatija periferali indotta minn ADCETRIS tipikament hija effett ta' esponiment kumulattiv għal dan il-prodott mediċinali u fil-biċċa l-kbira hija reversibbli. Fil-provi kliniċi, il-maġġoranza tal-pazjenti kellhom fejqan jew tiġib tas-sintomi tagħhom (ara sezzjoni 4.8). Il-pazjenti għandhom jiġu ssorveljati għal sintomi ta' newropatija bħal ipoestesija, iperestesija, paresteżija, skumdità, sensazzjoni ta' hruq, uġiġh newropatiku jew dgħujfija. Pazjenti li jkollhom newropatija periferali għada jew li ggravat għandu mnejn ikollhom bżonn ittardjar u tnaqqis fid-doża ta' ADCETRIS jew twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Tossiċitajiet ematoloġiċi

Anemija, ta' Grad 3 jew Grad 4, tromboċitopenija, u newtrogenija fit-tul (≥ 1 ġimgħa) ta' Grad 3 jew Grad 4 jistgħu jssehhu b' ADCETRIS. L-għadd komplut ta' ċelluli bojod u ħomor fid-demmm għandu jiġi mmonitorjat qabel l-għoti ta' kull doża. Jekk tiżviluppa newtrogenija ta' Grad 3 jew Grad 4, irreferi għal sezzjoni 4.2.

Newtrogenija bid-deni

Newtrogenija bid-deni (deni ta' oriġini mhux magħrufa mingħajr infezzjoni klinikament jew mikrobijoloġikament dokumentata b' għadd assolut ta' newtrofilu ta' $< 1.0 \times 10^9/L$, deni ≥ 38.5 °C; ref CTCAE v3) kienet irrappurtata b' kura b' ADCETRIS. L-għadd komplut ta' ċelluli bojod u ħomor fid-demmm għandu jiġi mmonitorjat qabel l-għoti ta' kull doża ta' il-kura. Pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal deni u mmaniġġati skont l-aħjar prattika medika jekk tiżviluppa newtrogenija bid-deni.

F'terapija kombinata ma' AVD jew CHP, l-età avvanzata kienet fattur ta' riskju għan-newtopenija bid-deni. Meta ADCETRIS jingħata flimkien ma' AVD jew CHP, profilassi primarja b'G-CSF, li tibda mal-ewwel doża, hija rakkomandata għall-pazjenti adulti kollha irrispettivament mill-età.

Reazzjonijiet avversi severi tal-ġilda (SCARs, *severe cutaneous adverse reactions*)

Każijiet ta' SCARs, inkluż is- sindrome Stevens-Johnson (SSJ), nekrozi tossika tal-epiderme (NTE) u reazzjoni tal-medicina b'eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS, *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*) kienu rrapportati b'ADCETRIS. Kienu rrapportati każijiet fatali għal SJS u NTE. Jekk isehhu is-SSJ, NTE jew DRESS, ADCETRIS għandha titwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Kumplikazzjonijiet gastrointestinali

Kumplikazzjonijiet gastrointestinali (GI) li jinkludu ostruzzjoni intestinali, ileus, enterokolite, kolite newtopenika, erożjoni, ulcera, perforazzjoni u emorragija, xi wħud b'riżultati fatali, ġew irrapportati f'pazjenti kkurati b'ADCETRIS. Fil-każ ta' sintomi GI ġodda jew li jmorru għall-aġħar, wettaq evalwazzjoni dijanjostika fil-pront u kkura b'mod xieraq.

Epatotossicità

Epatotossicità fil-forma ta' żidiet fil-alanine aminotransferase (ALT) u aspartate aminotransferase (AST) ġew irrapportati b'ADCETRIS. Każijiet serji ta' epatotossicità, li jinkludu riżultati fatali, sehhew ukoll. Mard tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, komorbiditajiet, u medicini li jingħataw fl-istess hin, jistgħu wkoll iżidu r-riskju. Il-funzjoni tal-fwied għandha tiġi qabel tibda l-kura u sorveljata ta' spiss f'pazjenti li qed jirċievu ADCETRIS. Pazjenti li jkollhom epatotossicità jista' jkollhom bżonn ta' dewmien, bidla fid-doża jew it-twaqqif ta' ADCETRIS.

Iperglicemija

Iperglicemija kienet irrapportata waqt provi klinici f'pazjenti b'Indici tal-Massa tal-Ġisem (BMI) elevat bi jew mingħajr passat ta' dijabete mellitus. Madankollu, kwalunkwe pazjent li jkollu esperjenza ta' avveniment ta' iperglicemija għandu jkollu l-glucose fis-serum tiegħu mmonitorjat mill-qrib. Kura kontra d-dijabete għandha tingħata kif xieraq.

Estravażjoni fis-sit tal-infuzjoni

Sehhet estravażjoni waqt l-infuzjoni ġol-vini. Minhabba l-possibbiltà ta' estravażjoni, huwa rakkomandat li timmonitorja mill-qrib is-sit tal-infuzjoni għall-infiltrazzjoni possibbli waqt l-ġhoti tal-medicina.

Indeboliment renali u epatiku

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'indeboliment renali u epatiku. Dejta disponibbli tindika li t-tnehhija ta' MMAE tista' tiġi affettwata minn indeboliment renali sever, indeboliment epatiku, u minn koncentrazzjonijiet baxxi ta' albumina fis-serum (ara sezzjoni 5.2).

CD30+ CTCL

Id-daqs tal-effett tat-trattament f'sottotipi ta' CD30+ CTCL hliet mycosis fungoides (MF) u limfoma anaplastika kutanea primarja ta' ċelluli kbar (pcALCL, primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma) mhuwiex ċar minhabba n-nuqqas ta' evidenza ta' livell għoli. F'żewġ studji ta' fażi II b'parti waħda dwar ADCETRIS, intweriet attività tal-marda fis-sottotipi tas-sindrome ta' Sézary (SS), lymphomatoid papulosis (LyP) u istologija CTCL imħallta. Din id-dejta tissuggerixxi li l-effikaċja u sigurtà jistgħu jiġu estrapolati għal sottotipi oħrajn ta' CTCL CD30+. Madankollu, ADCETRIS għandu jintuża b'kawtela f'pazjenti oħra b'CD30+ CTCL wara konsiderazzjoni bir-reqqa tal-benefiċċju-riskju potenzjali fuq bażi individwali (ara sezzjoni 5.1).

Kontenut ta' sodium fl-eċċipjenti

Dan il-prodott mediċinali fih 13.2 mg ta' sodium f'kull kunjett, ekwivalenti għal 0.7% tad-doża massima ta' kuljum rakkomandata mill-WHO ta' 2 g sodium għal persuna adulta.

Traċċabilità

Sabiex tittejjeb it-traċċabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali oħra u forom oħra ta' interazzjoni

Interazzjoni ma' prodotti mediċinali metabolizzati permezz tar-rotta CYP3A4 (inibituri/indutturi ta' CYP3A4)

L-għoti ta' brentuximab vedotin flimiken ma' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp, zied l-esponiment għas-sustanza kontra l-mikrotubule MMAE b'madwar 73%, u ma bidilx l-esponiment fil-plażma għal brentuximab vedotin. Għalhekk, l-għoti ta' brentuximab vedotin flimkien ma' inibituri qawwija ta' CYP3A4 u P-gp jista' jżid l-inċidenza ta' newtropsenja. Jekk tiżviluppa newtropsenja, irreferi għal Tabelli 1 u 2 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożaġġ għal newtropsenja (ara sezzjoni 4.2).

L-għoti ta' brentuximab vedotin flimiken ma' rifampicin, induttur qawwi ta' CYP3A4, ma bidilx l-esponiment fil-plażma għal brentuximab vedotin. Għalkemm id-dejta dwar il-PK hi limitata, l-għoti flimkien ma' rifampicin deheru li jnaqqsu l-koncentrazzjonijiet tal-metaboliti ta' MMAE fil-plażma li setgħu jiġu assaġġjati.

L-għoti ta' midazolam, substrat ta' CYP3A4, flimkien ma' brentuximab vedotin ma bidilx il-metaboliżmu ta' midazolam; għalhekk brentuximab vedotin mhux mistenni li jbidel l-esponiment għall-mediċini li huma metabolizzati minn enzimi ta' CYP3A4.

Doxorubicin, vinblastine u dacarbazine (AVD)

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi fis-serum u l-plażma tal-konjugat ta' mediċina u antikorp (ADC, *antibody drug conjugate*) u MMAE rispettivament wara l-għoti ta' brentuximab vedotin flimkien ma' AVD kienu simili għal dawk fil-monoterapija.

L-għoti flimkien ta' brentuximab vedotin ma affetwax l-esponiment għall-plażma ta' AVD

Cyclophosphamide, Doxorubicin u Prednisone (CHP)

Il-karatteristiċi farmakokinetiċi fis-serum u l-plażma tal-ADC u MMAE rispettivament, wara l-għoti ta' brentuximab vedotin flimkien ma' CHP kienu simili għal dawk fil-monoterapija.

L-għoti flimkien ta' brentuximab vedotin mhuwiex mistenni li jaffettwa l-esponiment għal CHP.

Bleomycin

Ma kien hemm l-ebda studji ta' interazzjoni bejn mediċina u oħra b'brentuximab vedotin u bleomycin (B). Fi studju tad-dożaġġ u s-sigurtà tal-ewwel fażi (SGN35-009), tossiċità pulmonari mhux aċċettabbli (inkluż żewġ avvenimenti fatali) giet innotata fi 11 minn 25 pazjent (44%) trattati bi brentuximab vedotin u ABVD. L-ebda avvenimenti ta' tossiċità pulmonari jew avvenimenti fatali ma ġew irrappurtati bi brentuximab vedotin + AVD. Għalhekk, l-għoti flimkien ta' ADCETRIS ma' bleomycin hu kontra-indikat (ara sezzjoni 4.3).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jista' jkollhom tfal

Nisa li jista' jkollhom tfal għandhom jużaw żewġ metodi ta' kontraċezzjoni effettiva waqt il-kura b'ADCETRIS u sa 6 xhur wara l-kura.

Tqala

M'hemmx *data* dwar l-użu ta' ADCETRIS f' nisa tqal. Studji f'animali wrew effett tossiku fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

ADCETRIS m'għandux jintuża waqt it-tqala sakemm il-benefiċċju għall-omm ma jkunx akbar mir-riskji potenzjali għall-fetu. Jekk mara tqila tehtieg li tiġi kkurata hija għandha tiġi avżata b'mod ċar dwar ir-riskju potenzjali għall-fetu.

Ara s-sezzjoni dwar il-fertilità hawn taht għall-parir rilevanti għal nisa li s-sieħba maskili tagħhom qed jiġu kkurati b'ADCETRIS.

Treddigh

M'hemmx dejta dwar jekk brentuximab vedotinor jew il-metaboliti tiegħu jitneħħewx fil-ħalib uman.

Ir-riskju għat-trabi tat-twelid mhux eskluż.

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk il-mara twaqqafx it-treddigh jew twaqqafx/tastjenix minn dan it-trattament, wara li jiġi kkurati r-riskju potenzjali ta' treddigh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-trattament għall-mara.

Fertilità

Fi studji mhux kliniċi, kura b'brentuximab vedotin wasslet għall-effett tossiku fuq it-testikoli, u tista' tbiddel il-fertilità maskili. MMAE intweriet li għandha proprjetajiet aneġeniċi (ara sezzjoni 5.3). Għalhekk, irġiel li qed jiġu kkurati b'din il-medicina huma avżati biex ikollhom kampjuni tal-isperma iffriżati u maħżuna qabel il-kura. Irġiel li qed jiġu kkurati b'din il-medicina huma avżati biex ma jnisslux tfal waqt il-kura u sa 6 xhur wara l-aħħar doża.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

ADCETRIS jista' jkollu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni (eż. sturdament), ara sezzjoni 4.8.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil ta' sigurtà

Il-profil tas-sigurtà ta' ADCETRIS hija bbażata fuq dejta disponibbli minn provi kliniċi, il-Programm Pazjent Imsemmi (NPP), u esperjenza wara li l-prodott tqiegħed fis-suq sal-lum. Frekwenzi tar-reazzjonijiet avversi deskritti hawn taht u fit-Tabella 5 ġew stabbiliti abbażi ta' dejta ġġenerata minn studji kliniċi.

Monoterapija

Fis-sett ta' dejta miġbura ta' ADCETRIS bhala monoterapija f'HK, sALCL u studji CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 u C25007, ara sezzjoni 5.1) reazzjonijiet avversi frekwenti ($\geq 10\%$) kienu infezzjonijiet, newropatija motorja periferali, tqalligh, gheja, dijarea, deni, newtopenija, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, artralġija, raxx, soghla, rimettar, haxx, newropatija motorja periferali, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, stitikezza, qtugh ta' nifs, mijalġija, tnaqqis fil-piż, u wġigh addominali.

Reazzjonijiet avversi serji tal-medicina sehew fi 12% tal-pazjenti. Il-frekwenza ta' reazzjonijiet avversi serji uniki kien ta' $\leq 1\%$.

Avvenimenti avversi wasslu ghal twaqqif tal-kura f'24% tal-pazjenti li kienu qed jirċievu ADCETRIS.

Id-dejta dwar is-sigurtà f'pazjenti ttrattati mill-ġdid b'ADCETRIS (SGN35-006, ara sezzjoni 5.1) kienu konsistenti ma' dawk osservati fl-istudji importanti hafna kombinati ta' fazi 2, bl-eċċezzjoni ta' newropatija periferali tal-moviment, li kellha incidenza ogħla (28% kontra 9% fl-istudji importanti hafna ta' fazi 2) u kienet l-aktar ta' grad 2. Il-pazjenti kellhom ukoll incidenza ogħla ta' artralġija, anemija ta' Grad 3, u wġigh tad-dahar meta mqabbla ma' pazjenti osservati fl-istudji importanti hafna kombinati ta' fazi 2.

Id-dejta ta' sigurtà f'pazjenti b'HL li reġghet harget jew li ma rrispondewx għall-kura, li ma kienux rċevew trapjant ta' celluli staminali awtologi, u kienu trattati bid-doża rakkomandata ta' 1.8 mg/kg kull tliet ġimgħat fi studju ta' fazi 4 b'parti wahda (n = 60), f'fazi 1 ta' studji dwar žieda fid-doża u farmakoloġija klinika (n = 15 pazjenti) u fil-NPP (n = 26 pazjenti) (ara sezzjoni 5.1) kienu konsistenti mal-profil tas-sigurtà ta' l-istudji kliniċi piviali.

Terapija kombinata

Għall-informazzjoni ta' sigurtà tal-aġenti kimoterapewtiċi mogħtija flimkien ma' ADCETRIS (doxorubicin, vinblastine u dacarbazine (AVD) jew cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone (CHP)), irreferi għas-sommarju tal-karatteristiċi tal-prodott tagħhom.

Fl-istudji ta' ADCETRIS bhala terapija kombinata f'662 pazjent b'HL avvanzata li qatt ma kienet ikkurata qabel (C25003), u 223 pazjent b' limfoma periferali taċ-ċelluli T (PTCL) CD30+ li qatt ma kienet ittrattata qabel (SGN35 014), l-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 10\%$) kienu: infezzjonijiet, newtopenija, newropatija sensorjali periferali, dardir, stitikezza, rimettar, dijarea, gheja, deni, alopeċja, anemija, tnaqqis fil-piż, stomatite, newtopenija bid-deni, uġigh addominali, tnaqqis fl-aptit, insomnja, uġigh fl-għadam, raxx, soghla, qtugh tan-nifs, artralġija, majalġija, uġigh tad-dahar, newropatija motorja periferali, infezzjoni tan-naħa ta' fuq tas-sistema respiratorja, u sturdament.

F'pazjenti li jirċievu terapija kombinata b'ADCETRIS, kien hemm reazzjonijiet avversi serji f'34% tal-pazjenti. Ir-reazzjonijiet avversi serji li ġraw f' $\geq 3\%$ tal-pazjenti kienu jinkludu newtopenija bid-deni (15%), deni (5%), u newtopenija (3%).

L-avvenimenti avversi wasslu għat-twaqqif tal-kura f'10% tal-pazjenti. L-avvenimenti avversi li wasslu għat-twaqqif tal-kura f' $\geq 2\%$ tal-pazjenti, kienu jinkludu newropatija sensorjali periferali, u newropatija periferali.

Lista f'forma tabulari ta' reazzjonijiet avversi

Reazzjonijiet avversi għal ADCETRIS huma elenkati skont is-Sistema tal-Klassifika tal-Organi u t-Terminu Ppreferut MedDRA (ara Tabella 5). F'kull Sistema tal-Klassifika Tal-Organi, r-reazzjonijiet avversi huma elenkati taħt il-kategoriji ta' frekwenza ta': Komuni hafna ($\geq 1/10$); Komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$); Mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$); Rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$); Rari hafna ($< 1/10,000$); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Fi hdan kull grupp ta'

frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mnizzla skont is-serjeta tagħhom, bl-aktar serji jitnizzlu l-ewwel.

Tabella 5: Reazzjonijiet avversi għal ADCETRIS

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi (monoterapija)	Reazzjonijiet avversi (terapija kombinata)
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet		
Komuni ħafna:	Infezzjoni ^a , infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	Infezzjoni ^a , fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
Komuni:	Herpes zoster, pulmonite, herpes simplex, kandidijasi orali	Pulmonite, kandidjaži orali, sepsis/xokk settiku, herpes zoster
Mhux komuni:	Pulmonite kkawżata minn Pneumocystis jiroveci, infezzjoni kkawżata mill-batterja staphylococci, infezzjoni Ċitomegalovirus jew riattivazzjoni, sepsis/xokk settiku	Herpes simplex, Pulmonite tal-pneumocystis jiroveci
Frekwenza mhux magħruf	Lewkoenċefalopatija multifokali progressiva	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika		
Komuni ħafna:	Newtropsenja	Newtropsenja ^a , anemija, newtropsenja bid-deni
Komuni:	Anemija, tromboċitopenija	Tromboċitopenija
Mhux komuni	Newtropsenja bid-deni	
Disturbi fis-sistema immuni		
Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika	Reazzjoni anafilattika
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni		
Komuni ħafna:		Tnaqqis fl-aptit
Komuni:	Iperglicemija	Iperglicemija
Mhux komuni:	Sindrome tal-lisi tat-tumur	Sindrome tal-lisi tat-tumur
Disturbi psikjatriċi		
Komuni ħafna		Insomnja
Disturbi fis-sistema nervuża		
Komuni ħafna:	Newropatija sensorjali periferali, newropatija motorja periferali	Newropatija sensorjali periferali ^a , newropatija motorja periferali ^a , sturdament
Komuni:	Sturdament	
Mhux komuni	Polinewropatija li tneħhi l-mielin	
Disturbi respiratorji, toraċiċi u medjastinali		
Komuni ħafna:	Sogħla, qtugħ ta' nifs	Sogħla, dispnea
Disturbi gastro-intestinali		
Komuni ħafna:	Tqalligħ, dijarea, rimettar, stitikezza, ugiġħ addominali	Dardir, stitikezza, rimettar, dijarea, ugiġħ addominali, stomatite
Mhux komuni:	Pankreatite akuta	Pankreatite akuta
Disturbi fil-fwied u fil-marara		
Komuni:	Żieda f'alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT / AST)	Żieda fl-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST)

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi (monoterapija)	Reazzjonijiet avversi (terapija kombinata)
Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda		
Komuni ħafna:	Raxx ^a , ħakk	Alopeċja, raxx ^a
Komuni	Alopeċja	Ħakk
Mhux komuni:	Sindrome Stevens-Johnson/nekrozi tossika tal-epiderme	Sindrome ta' Stevens-Johnson ^b
Mhux magħruf:	Reazzjoni tal-medicina b' eosinofilja u sintomi sistemici (DRESS)	
Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi		
Komuni ħafna:	Artralġija, majalġja	Uġigh fl-ghadam, artralġija, majalġja, uġigh tad-dahar
Komuni:	Uġigh fid-dahar	
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata		
Komuni ħafna:	Gheja, deni, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ^a	Gheja, deni
Komuni:	Tertir ta' bard	Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni ^a , tertir ta' bard
Mhux magħruf:	Estravażjoni fis-sit tal-infuzjoni ^c	
Investigazzjonijiet		
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż	Tnaqqis fil-piż

a. Jirrapprezentaw ġabra ta' termini ppreferuti.

b. In-nekrozi tossika tal-epiderme ma gietx irrappurtata fl-ambitu tat-terapija kombinata.

c. L-estraważjoni tista' tirriżulta fi hmura, uġigh, nefha, infafet, tqaxxir tal-ġilda, jew ċellulite fis-sit tal-infuzjoni.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Newtrogenija u newtrogenija bid-deni

Monoterapija

Fil-provi kliniċi, in-newtrogenija waslet għal ittardjar fid-dożi fi 13% tal-pazjenti. Newtrogenija ta' Grad 3 giet irrappurtata fi 13%, u newtrogenija ta' Grad 4 giet irrappurtata f' 5% tal-pazjenti. Pazjent wieħed kien jehtieg tnaqqis fid-doża u pazjent wieħed waqqaf it-trattament għan-newtrogenija.

Newtrogenija severa u fit-tul (\geq ġimgħa waħda) tista' issehħ b'din il-kura u tista' iżżid ir-riskju li pazjenti jiżviluppaw infezzjonijiet serji. Newtrogenija bid-deni rrappurtata f' $< 1\%$ tal-pazjenti (ara sezzjoni 4.2).

Fil-popolazzjoni tal-istudji importanti ħafna ta' fażi 2 (SG035-0003 u SG035-0004), it-tul medjan ta' newtrogenija ta' Grad 3 jew Grad 4 kien limitat (ġimgħa waħda); 2% tal-pazjenti kellhom newtrogenija ta' Grad 4 li damet ≥ 7 ijiem. Inqas minn nofs il-pazjenti fil-popolazzjoni ta' fażi 2 pivitali b'newtrogenija ta' Grad 3 jew Grad 4 kellhom infezzjonijiet assoċjati temporanjament, u l-maġġoranza tal-infezzjonijiet assoċjati temporanjament kienu ta' Grad 1 jew Grad 2.

Terapija kombinata

Fil-provi kliniċi ta' ADCETRIS bhala terapija kombinata, in-newtrogenija wasslet għal dewmien fid-doża ta' 19% tal-pazjenti. Newtrogenija ta' Grad 3 giet irrappurtata f' 17%, u newtrogenija ta' Grad 4 giet irrappurtata f' 41% tal-pazjenti. Tnejn fil-mija tal-pazjenti kienu jehtiegu tnaqqis fid-doża u $< 1\%$ waqqfu waħda jew aktar mill-medicini tal-istudju minhabba n-newtrogenija.

Newtrogenija bid-deni kienet irrappurtata f' 20% tal-pazjenti li ma rċevewx profilassi primarja b'G-CSF (ara sezzjoni 4.2). Il-frekwenza tan-newtrogenija bid-deni kienet ta' 13% fil-pazjenti li rċevew profilassi primarja b'G-CSF.

Infezzjonijiet serji u infezzjonijiet opportunistiċi

Monoterapija

Fil-provi kliniċi, infezzjonijiet serji u infezzjonijiet opportunistiċi sehhew f' 10% tal-pazjenti, sepsis jew xokk settiku sehhew f' < 1% tal-pazjenti. L-aktar infezzjonijiet opportunistiċi li ġew irrappurtati b' mod komuni kienu herpes zoster u herpes simplex.

Terapija kombinata

Fil-provi kliniċi ta' ADCETRIS bħala terapija kombinata, kien hemm infezzjonijiet serji inklużi infezzjonijiet opportunistiċi fi 15% tal-pazjenti; kien hemm sepsis, sepsis newtopenika, xokk settiku, jew batteremija f' 4% tal-pazjenti. L-aktar infezzjonijiet opportunistiċi li ġew irrappurtati b' mod komuni kienu l-infezzjonijiet virali tal-herpes.

Newropatija periferali

Monoterapija

Fil-provi kliniċi sehhet newropatija li żviluppat mit-trattament f' 57% tal-popolazzjoni, newropatija motorja periferali sehhet fi 13% tal-pazjenti. Newropatija periferali wasslet għat-twaqqif tal-trattament fi 15% tal-pazjenti, tnaqqis fid-doża fi 15% tal-pazjenti, u dewmien fid-doża f' 16% tal-pazjenti. Għal pazjenti li kellhom newropatija periferali, iż-żmien medjan tal-bidu tan-newropatija periferali kien ta' 12-il ġimgha. It-tul medjan tat-trattament għal pazjenti li ma kompewx it-trattament minhabba newropatija periferali kien ta' 11-il ċiklu.

Fost il-pazjenti li kellhom esperjenza ta' newropatija periferali fl-istudji importanti ħafna ta' fażi 2 (SG035-0003 u SG035-0004) u studji ta' monoterapija ta' fażi 3 li fihom il-partecipanti ntgħażlu b' mod każwali (SGN35-005 u C25001), iż-żmien medjan sal-vista ta' wara, mit-tmien tal-kura sal-aħħar valutazzjoni varja minn 48.9 sa 98 ġimgha. Fil-ħin tal-aħħar valutazzjoni, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (82-85%) li kellhom esperjenza ta' newropatija periferali kienu fiequ jew kellhom titjib mis-sintomi tan-newropatija periferali tagħhom. Iż-żmien medjan mill-bidu tal-fejqaan jew mit-titjib għall-avvenimenti kollha varja minn 16-il ġimgha sa 23.4 ġimghat.

F'pazjenti b'HL jew sALCL refrattarji li ġew ittrattati mill-ġdid b' ADCETRIS (SG035-0006), il-maġġoranza tal-pazjenti (80%) kellhom ukoll titjib jew fejqaan tas-sintomi tagħhom ta' newropatija periferali (ara sezzjoni 4.8) fil-ħin tal-aħħar evalwazzjoni tagħhom.

Terapija kombinata

Fil-prova klinika ta' ADCETRIS bħala terapija kombinata ma' AVD, in-newropatija li toħroġ wara l-kura sehhet f' 67% tal-popolazzjoni; in-newropatija motorja periferali sehhet fi 11% tal-pazjenti. Newropatija periferali wasslet għal twaqqif tal-kura f' 7% tal-pazjenti, tnaqqis fid-doża f' 21% tal-pazjenti, u dewmien fid-doża f' 1% tal-pazjenti. Għal pazjenti li kellhom newropatija periferali, iż-żmien medjan tal-bidu tan-newropatija periferali kien ta' 8 ġimghat. Pazjenti li waqfu minhabba newropatija periferali rċevew medjan ta' 8 dozi ta' ADCETRIS+AVD (A+AVD) qabel ma waqqfu wieħed jew aktar mill-aġenti.

Fost il-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali, iż-żmien medjan ta' segwitu mit-tmien tal-kura sal-aħħar evalwazzjoni kien ta' madwar 286 ġimgha. Fiż-żmien tal-aħħar evalwazzjoni, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (86%) li esperjenzaw newropatija periferali kellhom fejqaan jew titjib fis-sintomi tan-newropatija periferali tagħhom. Il- -żmien medjan -mill-bidu -sal-fejqaan jew sat-titjib tal-avvenimenti ta' newropatija periferali kien ta' 17-il ġimgha (fil-medda ta' bejn 0 ġimghat u 283 ġimgha).

Fil-prova klinika ta' ADCETRIS bħala terapija kombinata ma' CHP, newropatija li toħroġ mat-trattament sehhet fi 52% tal-popolazzjoni; newropatija motorja periferali sehhet f' 9% tal-pazjenti.

Newropatija periferali wasslet għat-twaqqif tat-trattament f' 1% tal-pazjenti, tnaqqis fid-doża f' 7% tal-pazjenti, u ttardjar fid-doża f' 1% tal-pazjenti. Għal pazjenti li kellhom newropatija periferali, iż-żmien medjan għall-bidu tas-sintomi kien ta' 9.1 ġimgħat. Pazjenti li waqfu minhabba newropatija periferali rċevew medjan ta' 5 doži ta' ADCETRIS+CHP (A+CHP) qabel ma waqfqu sustanza waħda jew aktar.

Fost il-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali, iż-żmien medjan ta' segwitu mit-tmiem tat-trattament sal-aħħar evalwazzjoni kien ta' madwar 177 ġimgħa. Fiż-żmien tal-aħħar evalwazzjoni, 64% tal-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali kellhom fejqan jew titjib fis-sintomi tagħhom tan-newropatija periferali. Iż-żmien medjan mill-bidu sal-fejqan jew sat-titjib tal-avvenimenti ta' newropatija periferali kien ta' 19.0-il ġimgħa (medda minn 0 ġimgħat sa 205 ġimgħat).

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Monoterapija

IRRs bħal uġiġħ ta' ras, raxx, uġiġħ fid-dahar, rimettar, tkexkix, dardir, qtugħ ta' nifs, ħakk u sogħla ġew irrappurtati fi 12% tal-pazjenti. Reazzjonijiet anafilattici ġew rrappurtati (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' reazzjoni anafilattika jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, urtikarja, angjoedima, pressjoni baxxa u bronkospažmu.

Terapija kombinata

IRRs, bħal uġiġħ ta' ras, raxx, uġiġħ tad-dahar, rimettar, tertir ta' bard, dardir, qtugħ tan-nifs, ħakk, sogħla, uġiġħ fis-sit tal-infużjoni u deni kienu rrappurtati f' 8% tal-pazjenti. Reazzjonijiet anafilattici ġew irrappurtati (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' reazzjoni anafilattika jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal urtikarja, angjoedema, pressjoni baxxa u spažmu tal-bronki.

Immunogenicità

Fil-provi klinici, il-pazjenti ġew ittestjati perjodikament għall-antikorpi għal brentuximab vedotin permezz ta' immunoassaj elektrokemiluminixxenti sensitivi. Kien hemm inċidenza ogħla ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni osservati f' pazjenti b' antikorpi għal brentuximab vedotin meta mqabbla ma' pazjenti li kellhom riżultat temporanju pożittiv jew negattiv.

Il-preżenza ta' antikorpi għal brentuximab vedotin ma kienetx tikkorrela ma' tnaqqis ta' sinifikanza klinika fil-livelli ta' brentuximab vedotin fis-serum u ma wasslitx għal tnaqqis fl-effikaċja ta' brentuximab vedotin. Filwaqt li l-preżenza ta' antikorpi għal brentuximab vedotin mhux bilfors tbassar l-iżvilupp ta' IRR, kienet osservata inċidenza ogħla ta' IRRs f' pazjenti pożittivi b' mod persistenti għal antikorpi kontra l-medicina (ADA, anti-drug antibodies) meta mqabbel ma' pazjenti pożittivi għal ADA b' mod transitorju u daww li qatt ma kienu pożittivi għal ADA.

Studju bil-Monoterapija C25002

Kien hemm andament ta' zieda fit-tneħħija ta' brentuximab vedotin f' pazjenti pedjatrici li kienu kkonfermati li huma pożittivi għal ADAs. L-ebda pazjenti li kellhom < 12-il sena (0 minn 11) u 2 pazjenti li kellhom ≥ 12-il sena (2 minn 23) saru pożittivi għal ADA b' mod persistenti.

Studju bl-Użu Kombinat C25004

Ir-rata ta' pożittività għal ADA kienet baxxa fl-Istudju C25004; 4 pazjenti (b' età ta' ≥ 12-il sena) minn 59 pazjent saru pożittivi għal ADA b' mod temporanju, u l-ebda pazjent ma sar pożittiv għal ADA b' mod persistenti. Minhabba n-numru żgħir ta' pazjenti pożittivi għal ADA b' mod temporanju, l-impatt ta' ADA fuq l-effikaċja mhux konkluziv.

Popolazzjoni pedjatrika

Studju bil-Monoterapija C25002

Is-sigurtà giet evalwata fi studju ta' fażi 1/2 f'pazjenti pedjatriki li kellhom minn 7-17-il sena (n = 36) b'HL u sALCL ta' rikaduta jew refrattorja (r/r) (ara sezzjoni 5.1). F'dan l-istudju fuq 36 pazjent, ma gie rrapportat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà.

Studju dwar l-Użu Kombinat C25004

Is-sigurtà giet evalwata fi prova open-label, multiċentrika li saret f'59 pazjent pedjatriku li kellhom bejn 6-17-il sena b'HL CD30+ klassika fi stadju avanzat li qatt ma kienet ittrattata qabel flimkien ma' kimoterapija (ara sezzjoni 5.1). F'dan l-istudju, ma gie rrapportat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà. L-aktar reazzjoni avversa serja komuni rrapportata f'dan l-istudju kienet newtrogenija bid-deni (17%). Il-profilassi G-CSF kienet ikkunsidrata skont id-diskrezzjoni tat-tabib. L-avvenimenti tan-newropatija periferali (skont il-Mistoqsija tal-MedDRA Standardizzata) kienu rrapportati f'24% tal-pazjenti pedjatriki f'dan l-istudju.

Anzjani

Monoterapija

Il-profil tas-sigurtà fil-pazjenti anzjani ġeneralment huwa konformi ma' dak f'pazjenti adulti. Madankollu, pazjenti anzjani jistgħu jkunu aktar suxxettibbli għal avvenimenti bħal pulmonite, newtrogenija u newtrogenija bid-deni.

Terapija kombinata

F'pazjenti aktar anzjani (≥ 60 sena; n = 186 [21%]), l-inċidenza ta' avvenimenti avversi kienet simili fil-fergħat tal-kura kollha. Aktar avvenimenti avversi serji u modifiki tad-doża (inkluż dewmien, tnaqqis u twaqif tad-doża) kienu rrapportati f'pazjenti aktar anzjani meta mqabbla mal-popolazzjoni globali tal-istudju. L-età avanzata kienet fattur ta' riskju għan-newtrogenija f'pazjenti fiż-żewġ fergħat. Pazjenti aktar anzjani li rċevew profilassi primarja G-CSF kellhom inċidenza inqas ta' newtrogenija u newtrogenija bid-deni minn dawk li ma rċevewx profilassi primarja G-CSF.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#)

4.9 Doża eċċessiva

M'hemmx antidotu magħruf għal doża eċċessiva ta' ADCETRIS. F'każ ta' doża eċċessiva, il-pazjent għandu jiġi mmonitorjat mill-viċin għal reazzjonijiet avversi, b'mod partikolari newtrogenija, u għandha tingħata kura ta' support (ara sezzjoni 4.4).

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi, antikorpi monoklonali u konjugati ta' antikorpi u mediċini, Kodiċi ATC: L01FX05.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Brentuximab vedotin huwa ADC li jwassal sustanza antineoplastika li tirriżulta f' mewt selettiv tač-ċellula apoptotika f' ċelluli tat-tumur li jkollhom CD30. Tagħrif mhux kliniku jissuġġerixxi li l-attività bijoloġika ta' brentuximab vedotin tirriżulta minn proċess b' hafna stadji. It-twaħħil tal-ADC ma' CD30 fuq il-wiċċ tač-ċellula jibda internalizzazzjoni tal-kumpless ADC-CD30, li mbagħad jgħaddi għal ġol-kompartiment lisosomali. Fi hdan ič-ċellula, speċi definita attiva waħda, MMAE, tintreħa permezz ta' qsim proteolitiku. It-twaħħil ta' MMAE ma' tubulin jfixkel in-netwerk ta' mikrotubuli fič-ċellula, jinduči t-twaqqif tač-ċiklu tač-ċellula u jwassal għall-mewt apoptotiku tač-ċellula tat-tumur li jkollha CD30.

HL klassika, sALCL u sottotipi ta' CTCL (li jinkludu MF u pcALCL) jesprimu CD30 bħala antiġen fuq il-wiċċ ta' ċelluli malinni tagħhom. Din l-espressjoni hija indipendenti mill-istadju tal-marda, linja tat-terapija jew l-istatus tat-trapjant. Dawn il-karatteristiċi jagħmlu CD30 mira għall-intervent terapewtiku. Minhabba l-mekkanizmu ta' azzjoni immirat lejn CD30, brentuximab vedotin kapaċi jegħleb l-kemo-reżistenza peress li CD30 hija konsistentement espressa f' pazjenti li ma rrispondewx għall-kura ta' kimoterapija b' mediċini multipli, irrISPettivament mill-istatus ta' trapjant preċedenti. Il-mekkanizmu ta' azzjoni ta' brentuximab vedotin immirat lejn CD30, l-espressjoni konsistenti ta' CD30 matul il-mard klassiku HL, sALCL u CD30+ CTCL u l-ispetri terapewtiċi u l-evidenza klinika f' tumuri malinni CD30 pożittivi wara linji ta' trattament multipli jipprovdu raġuni bijoloġika għall-użu tagħha f' pazjenti b' HL, sALCL klassika li reġgħet harget jew li ma rrispondietx għall-kura bi jew minghajr ASCT preċedenti u CD30+ CTCL wara mill-inqas 1 terapija sistematika fil-passat.

Kontribuzzjonijiet għall-mekkanizmu ta' azzjoni minn funzjonijiet assoċjat ma' antikorpi oħra ma ġewx esklużi.

Effetti farmakodinamiċi

Elettrofizjoloġija kardijaka

Minn 52 pazjent li rċevew 1.8 mg/kg ta' brentuximab vedotin kull 3 ġimgħat bħala parti minn studju ta' fażi 1, bi grupp wiehed, open-label, b' aktar minn ċentru wiehed, dwar is-sigurtà kardijaka, setghu jiġu evalwati sitta u erbgħin (46) pazjenti b' tumuri malinni, ematoloġiċi li għandhom CD30. L-oġġettiv primarju kien biex jiġi evalwat l-effett ta' brentuximab vedotin fuq ir-ripolarizzazzjoni ventrikulari kardijaka u l-analiżi primarja definita minn qabel kienet il-bidla f' QTc mil-linja bażi għal bosta punti ta' hin f' Ċiklu 1.

Il-intervall ta' kunfidenza (CI) tad-90% ta' fuq madwar l-effett medju fuq QTc kien ta' < 10 msec fuq kull wiehed mill-punti ta' hin ta' wara l-linja bażi ta' Ċiklu 1 u Ċiklu 3. Din id-dejta tindika l-assenza ta' titwil ta' QT ta' rilevanza klinika kkawżat minn għoti ta' brentuximab vedotin b' doża ta' 1.8 mg/kg kull 3 ġimgħat f' pazjenti b' tumuri malinni li għandhom CD30.

Effikaċja klinika u sigurtà

Limfoma ta' Hodgkin

Studju C25003

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS ġew evalwati fi prova każwali multiċentrika, open-label u b' 2 ferġat, li fiha ntgħażlu 1334 pazjent b' HL avvanzata li qatt ma kienet ikkurata qabel flimkien mal-kimoterapija (doxorubicin [A], vinblastine [V] u dacarbazine [D] [AVD]). Pazjenti b' HL bi predominanza ta' limfoċiti nodulari (NLPHL, *nodular lymphocyte predominant HL*) ġew esklużi mill-istudju. Il-pazjenti kollha kellhom marda li tesprimi CD30 li kienet ikkonfermata istoloġikament. Tnejn u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhomx involviment tas-siti ekstrasnodali. Mill-1334 pazjent, 664 pazjent intgħażlu b' mod każwali fil-ferġha ADCETRIS + AVD u 670 pazjenti ntgħażlu b' mod każwali fil-ferġha ABVD (doxorubicin [A], bleomycin [B], vinblastine [V] u dacarbazine [D]) u ġew stratifikati skont in-numru ta' fatturi tar-riskju tal-International Prognostic Factor Project (IPFP) u

r-reġjun. Il-pazjenti ġew ittrattati f'jum 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum b'1.2 mg/kg ta' ADCETRIS mogħti bhala infużjoni fil-vini għal 30 minuta + doxorubicin 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m², u dacarbazine 375 mg/m². In-numru medjan ta' ċikli riċevuti kien ta' 6 (medda minn 1 sa 6 ċikli). Tabella 6 tipprovdi sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi. Ma kienx hemm -differenzi rilevanti fil-karatteristiċi tal-pazjent u l-karatteristiċi tal-marda bejn iż-żewġ ferġat.

Tabella 6: Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u karatteristiċi tal-marda fl-istudju ta' fażi 3 dwar l-HL li qatt ma kienet ikkurata qabel

Karatteristiċi tal-Pazjent	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Medjan ta' età (medda)	35 snin (18-82)	37 snin (18-83)
Pazjenti li kellhom ≥ 65 sena n (%)	60 (9)	62 (9)
Sess, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Stat ECOG n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Neqsin	0	2
Karatteristiċi tal-Marda		
Żmien medjan mid-dijanjosi HL sal-ewwel doża (medda)	0.92 mo (0.1-21.4)	0.89 mo (0.0-81.4)
Stadju tal-marda ^a fid-dijanjosi inizjali ta' HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Mhux applikabbli	1 (< 1)	1 (< 1)
Neqsin	0	2 (< 1)
Involviment estranodulari fiż-żmien tad-dijanjosi, n (%)	411 (62)	416 (62)
Fatturi tar-riskju IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Involviment tal-mudullun fiż-żmien tad-dijanjosi jew id-dhul tal-istudju, n (%)	147 (22)	151 (23)
Sintomi B ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Skont l-Istadji Ann Arbor.

^bIPFP = International Prognostic Factor Project.

Il-punt tat-tmiem primarju fl-Istudju C25003 kien PFS modifikat (mPFS) għal kull faċilità ta' revizjoni indipendenti (IRF, independent review facility), definit bhala ż-żmien mill-għażla b'mod każwali sal-progressjoni tal-marda, il-mewt, jew l-evidenza ta' rispons mhux komplut (non-CR, non-complete response) wara t-tlestija tat-terapija primarja għal kull IRF segwita minn terapija sussegwenti ta' kontra l-kanċer. Iż-żmien tal-avveniment immodifikat kien id-data tal-ewwel PET scan wara t-tlestija tat-terapija primarja li turi n-nuqqas ta' rispons komplut (CR, complete response), definit bhala puntegg Deauville ta' ≥ 3. Il-PFS medjan modifikat mill-evalwazzjoni IRF ma ntlahaqx fl-ebda ferġha ta' kura. Ir-riżultati fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT, intent-to-treat) urew titjib statistikament sinifikanti fil-PFS modifikat għal ADCETRIS+ AVD, bi proporzjoni ta' periklu stratifikat ta' 0.770 (95% CI, 0.603; 0.983, p = 0.035), li jindika tnaqqis ta' 23% fir-riskju ta' avvenimenti PFS modifikati għal ADCETRIS+ AVD kontra ABVD.

Tabella 7 tipprovdi r-riżultati tal-effikaċja għall-PFS modifikat u s-sopravivenza globali (OS, overall survival) fil-popolazzjoni ITT.

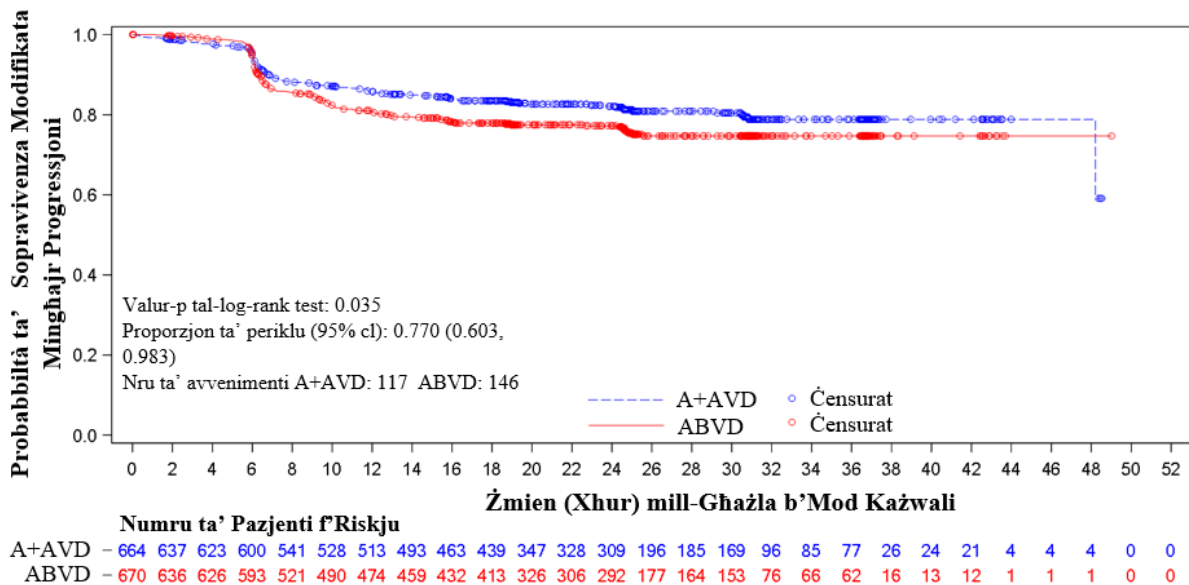
Tabella 7: Riżultati tal-effikaċja għall-pazjenti HL li qatt ma kienet ikkurata qabel ittrattati b'1.2 mg/kg ta' ADCETRIS + AVD f'jum 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum (ITT)

	Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata (ITT, Intent-to-Treat)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Proporzjoni ta' Periklu Stratifikat u Valur-p
Numru ta' avvenimenti (%)	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% CI [0.60, 0.98]) Valur-P = 0.035
mPFS ^a stmat għal kull IRF fit-2 Sena (%)	82.1 (95% CI [78.8, 85.0])	77.2 (95% CI [73.7, 80.4])	
Sopravivenza Globali ^b Numru ta' mwiet (%)	28 (4)	39 (6)	0.73 (95% CI [0.45, 1.18]) Valur-P = 0.199

^aFiz-żmien tal-analiżi, iż-żmien medjan ta' segwitu tal-PFS immodifikat għaż-żewġ ferġhat kien ta' 24.6 xhur.

^bData minn analiżi provviżorja tal-OS.

Figura 1: Sopravivenza modifikata mingħajr progressjoni għal kull IRF fil-popolazzjoni ITT (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Punti ta' tmien sekondarji oħra tal-effikaċja li jinkludu r-rata ta' CR u ORR fit-tmiem tal-kors tal-għażla każwali, ir-rata ta' CR fit-tmiem tat-terapija primarja, u r-rata ta' negattività tal-PET fit-tmiem ta' Ċiklu 2, it-tul tar-rispons (DOR), it-tul tar-remissjoni kompluta (DOCR), is-sopravivenza mingħajr mard (DFS) u s-sopravivenza mingħajr avveniment (EFS) kollha kienu favur ADCETRIS + AVD fil-popolazzjoni ITT.

Analiżijiet tas-sottogrupp speċifikat minn qabel tal-PFS modifikat għal kull IRF ma wrew l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn iż-żewġ ferġhat ta' trattament fil-popolazzjoni anzjana (pazjenti

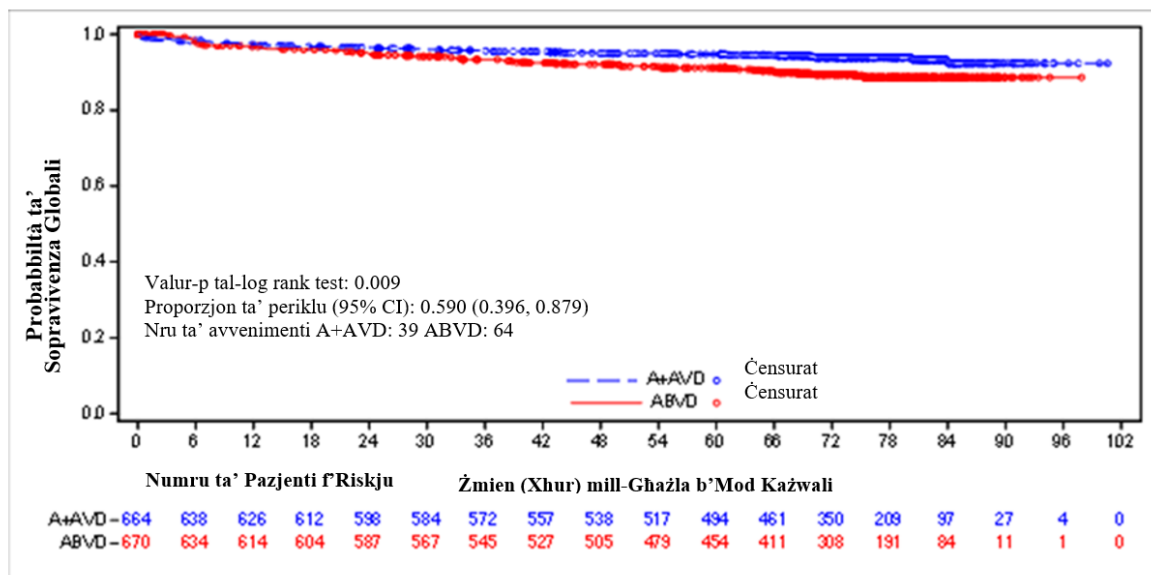
ta' > 60 sena [n = 186] [HR = 1.00, 95% CI (0.58, 1.72)] u > 65 sena [n = 122] [HR = 1.01, 95% CI (0.53, 1.94)] u pazjenti minghajr siti estranodali (n = 445) (HR = 1.04, 95% CI [0.67, 1.62]).

Sa mid-data meta waqfet tingabar id-*data*, l-1 ta' Ġunju 2021, madwar 5 snin wara r-registrazzjoni tal-ahhar pazjent, ir-rizultati fil-popolazzjoni ITT urew titjib statistikament sinifikanti fl-OS fil-parti tal-istudju ADCETRIS + AVD meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'ABVD [HR = 0.59, 95% CI (0.396, 0.879)], ara Figura 2.

Fil-popolazzjoni tal-Istadju III, ir-rizultati OS indikaw tnaqqis ta' 14% fir-riskju ta' mewt fil-fergħa A+AVD meta mqabbla ma' pazjenti fil-fergħa ABVD (HR = 0.86, 95% CI [0.452, 1.648]); fil-popolazzjoni tal-Istadju IV kien hemm tnaqqis ta' 52% fir-riskju ta' mewt (HR = 0.48, 95% CI [0.286, 0.799]). Analizi tas-sottogrupp għal OS ma wriet l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn iż-żewġ fergħat ta' trattament għal pazjenti minghajr siti estranodali (n = 445) (HR = 1.18, 95% CI [0.641, 2.187]).

L-OS medjana ma ntlahqitx la għal pazjenti A+AVD u lanqas għal dawk ABVD [95% CI (NE, NE)].

Figura 2: Sopravivenza globali (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (ITT, segwitu medjan ta' 6 snin)



Saret analizi deskrittiva tal-OS bl-użu ta' *data* b'segwitu medjan ta' aktar minn 7 snin għal OS. Fil-popolazzjoni ITT, proporzjon aktar baxx ta' pazjenti magħżula b'mod każwali għal A + AVD kienu mietu (44 persuna li mietu, 7%) meta mqabbel ma' pazjenti magħżula b'mod każwali għal ABVD (67 persuna li mietu, 10%; HR = 0.61, 95% CI [0.414, 0.892]). Proporzjonijiet simili ta' pazjenti ta' Stadju III magħżula b'mod każwali għal A+AVD (20 persuna li mietu, 8%) u ABVD (20 persuna li mietu, 8%) kienu mietu (HR = 1.00, 95% CI [0.540, 1.866]). Proporzjon aktar baxx ta' pazjenti ta' Stadju IV magħżula b'mod każwali għal A + AVD (24 persuna li mietu, 6%) kienu mietu meta mqabbla ma' pazjenti magħżula b'mod każwali għal ABVD (46 persuna li mietu, 11%; HR = 0.48, 95% CI [0.291, 0.784]).

Fil-popolazzjoni ITT, 33% inqas pazjenti trattati b'ADCETRIS + AVD fil-popolazzjoni ITT irċevew kimoterapija ta' salvataġġ sussegwenti (n = 66) u doża għolja ta' kimoterapija u trapjant (n = 36) meta mqabbel ma' dawk ittrattati b'ABVD (n = 99 u n = 54, rispettivament). Fil-popolazzjoni ta' Stadju IV, 35% inqas pazjenti trattati b'ADCETRIS + AVD irċevew kimoterapija ta' salvataġġ sussegwenti (n = 45) meta mqabbel ma' dawk ittrattati b'ABVD (n = 69) u 22% inqas pazjenti ttrattati b'ADCETRIS + AVD irċevew doża għolja ta' kimoterapija u trapjant (n = 29) meta mqabbel ma' dawk ittrattati b'ABVD (n = 37).

Studju SGN35-005

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS ġew ivvalutati fi prova każwali, multiċentrika ta' żewġ gruppi, double-blind, bil-plaċebo bħala kontroll fuq 329 pazjent b'HL b'riskju ta' rikaduta jew progressjoni wara ASCT. Pazjenti b'mard ċerebrali/meningeali magħruf, bi storja medika ta' PML kienu esklużi mill-istudju. Ara Tabella 8 għall-karatteristiċi tal-pazjent. Minn 329 pazjent, 165 pazjent kienu magħżula b'mod każwali mal-grupp tat-trattament u 164 pazjent kienu magħżula fil-grupp tal-plaċebo. Fl-istudju, pazjenti kellhom jirċievu l-ewwel doża wara l-irkupru minn ASCT (bejn il-jiem 30-45 wara ASCT). Pazjenti kienu trattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS jew bi plaċebo li jixbħu ġol-vina mogħti fuq 30 minuta għal sa 16-il ċiklu.

Pazjenti elegibbli kienu meħtieġa li jkollhom tal-anqas waħda mill-fatturi ta' riskju li ġejjin:

- HL li kien refrattorju għal trattament ippreferut
- HL li rkada jew progressiv li seħħ < 12-il xahar mit-tmiem it-trattament ippreferut
- Involvement ekstrapodali fi żmien ir-rikaduta ta' qabel ASCT, li jinkludi estensjoni ekstrapodali ta' massi nodali f'organi vitali tal-madwar.

Tabella 8: Sommarju tal-Karatteristiċi fil-Linja Bażi tal-Pazjent u tal-Marda fl-Istudju HL ta' Fażi 3 wara ASCT

Karatteristiċi tal-pazjent	ADCETRIS n = 165	Plaċebo n = 164
Età medjana, snin (firxa)	33 sena (18-71)	32 sena (18-76)
Generu	76R (46%)/89N (54%)	97R (59%)/67N (41%)
Stat ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Karatteristiċi tal-Marda		
Għadd medjan ta' programmi ta' kura kimoterapewtiċi mogħtija qabel (firxa)	2 (2-8)	2 (2-7)
Żmien medjan mid-dijanjożi ta' HL sal-ewwel doża (firxa)	18.7 xh (6.1-204.0)	18.8 xh (7.4-180.8)
Stadju tal-marda fid-dijanjożi inizjali ta' HL		
Stadju I	1 (1%)	5 (3%)
Stadju II	73 (44%)	61 (37%)
Stadju III	48 (29%)	45 (27%)
Stadju IV	43 (26%)	51 (31%)
Mhux magħruf	0	2 (1%)
Stat tal-isken PET qabel ASCT		
FDG-AVID	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATTIV	56 (34%)	57 (35%)
MA SARX	45 (27%)	56 (34%)
Involviment ekstrasnodali fiż-żmien ta' rikaduta qabel ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Sintomi B ^a	47 (28%)	40 (24%)
L-aħjar rispons għal terapija ta' salvataġġ qabel ASCT ^b		
Rispons Komplut	61 (37%)	62 (38%)
Rispons Parzjali	57 (35%)	56 (34%)
Marda Stabbli	47 (28%)	46 (28%)
L-Istat ta' HL wara t-tmiem tal-kimoterapija preferenzjali standard ^b		
Refratorja	99 (60%)	97 (59%)
Rikaduta seħħet < 12-il xahar	53 (32%)	54 (33%)
Refratorja seħħet ≥ 12-il xahar	13 (8%)	13 (8%)

a. Għal mard refrattorju, jew mal-progressjoni jew rikaduta wara terapija ppreferuta

b. Fatturi ta' stratifikazzjoni għal għażla każwali

Ir-riżultati tal-effikaċja tal-analiżi primarji fil-punt aħħari primarju huma murija f' Tabella 9. Il-punt aħħari primarju ta' PFS skont l-IRF intlaħaq u wera differenza fil-PFS medjan ta' 18.8 xhur favur il-grupp ta' trattament.

Tabella 9: Rizultati ta' Effikaċja f'Pazjenti b'HL b'Riskju Ogħla ta' Rikaduta jew Progressjoni wara ASCT Ittrattat b'1.8 mg/kg ta' ADECETRIS Kull 3 Ġimghat (ITT, analiżi primarja)

	ADCETRIS n = 165	Plaċebo n = 164	Proporzjon ta' Periklu Stratifikat
Sopravivenza mingħajr progressjoni^a	Medjan skont IRF		
	42.9 xahar (95% CI [30.4, 42.9])	24.1 xahar (95% CI [11.5, -])	0.57 (95% CI [0.40, 0.81]) Test ta' log-rank stratifikat P = 0.001
	Medjan kull Investigatur		
	Mhux milħuq (95% CI [26.4, -])	15.8 xahar (95% CI [8.5, -])	0.5 (95% CI [0.36, 0.70]) ^b
Sopravivenza Globali	Għadd ta' mwiet (%)		
	28 (17)	25 (15)	1.15 (95% CI [0.67, 1.97])

^{a.} Fiż-żmien tal-analiżi primarja, iż-żmien medjan ta' insewiment għaż-żewġ gruppi kien ta' 30 minuta [firxa, 0 sa 50]

^{b.} Test ta' log-rank stratifikat ma twettaqx għal PFS kull Investigatur

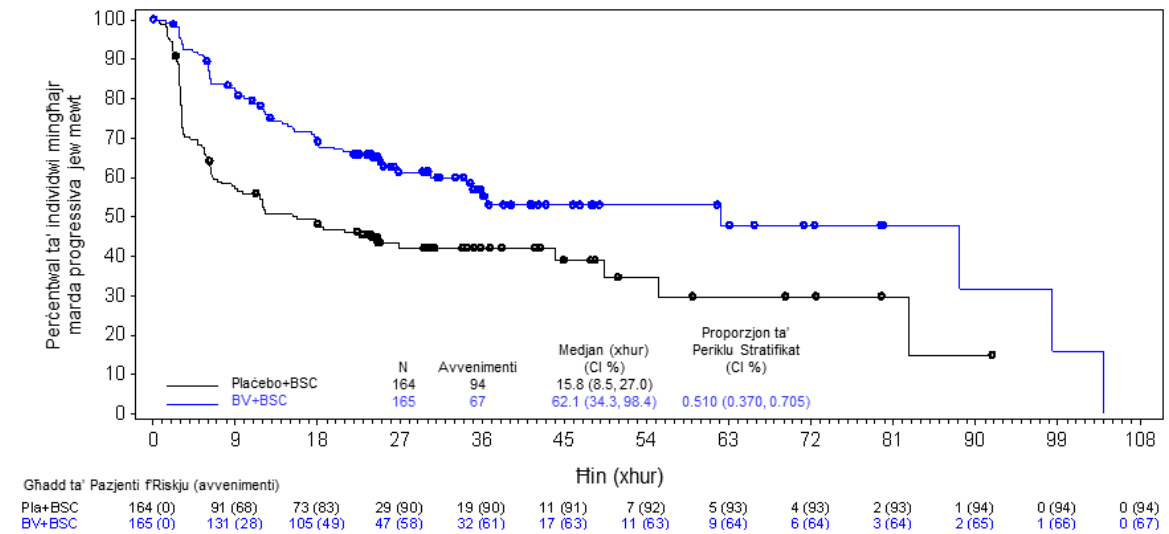
Analiżi tas-sottogrupp speċifikat qabel ta' PFS skont l-IRF saru fuq pazjenti li kellhom l-aħjar rispons għal terapija ta' salvataġġ qabel ASCT, stat ta' HL wara t-terapija preferenzjali, età, ġeneru, piż fil-linja bażi, stat ta' prestazzjoni fil-linja bażi ta' ECOG, għadd ta' trattamenti qabel ASCT, reġjun ġeografiku, stat PET qabel ASCT, stat ta' sintomu B wara falliment tat-terapija preferenzjali, u l-istat tal-marda ekstrasnodali qabel ASCT. L-analiżi wriet xejra konsistenti lejn benefiċċju għal pazjenti li rċevew ADCETRIS meta mqabbla ma' pazjenti li rċevew plaċebo bl-eċċezzjoni għal pazjenti ta' ≥ 65 sena (n = 8)

Ma giet osservata l-ebda differenza fil-kwalità tal-ħajja bejn il-gruppi ta' trattament u tal-plaċebo. L-analiżi ta' utilizzazzjoni ta' riżorsi mediċi (MRU – *medical resource utilization*) wriet li tehid u żamma fi sptarijiet u viżiti fl-outpatients, kif ukoll il-ġranet ta' xogħol/attivitajiet oħra mitlufa mill-pazjenti u dawk li jagħtuhom il-kura kienu inqas b'ADCETRIS meta mqabbla ma' plaċebo f'pazjenti b'HL f'riskju akbar ta' rikaduta.

Analiżi aġġornata li saret wara 3 snin ta' insewiment uriet titjib sostnut fil-PFS skont l-IRF (HR = 0.58 [95% CI (0.41, 0.81)]).

Sa tmiem l-istudju, madwar 10 snin wara r-reġstrazzjoni tal-ewwel pazjent, il-PFS għal kull investigatur baqa' juri benefiċċju (HR = 0.51 [95% CI (0.37, 0.71)]). Ir-rizultati tas-sopravivenza globali kienu konsistenti ma' dawk irrappurtati fil-mument tal-analiżi primarja (HR = 1.11 [95% CI (0.72, 1.70)]). Figura 3 turi l-PFS għal kull investigatur fil-popolazzjoni ITT sa tmiem l-istudju.

Figura 3: Plot ta' Kaplan-Meier tal-PFS ghal kull investigatur (ITT, tmiem l-istudju)



Analizi ta' Fatturi ta' Riskju Post-hoc

Analizi post-hoc saru għall-analizi primarja tal-punt aħhari primarju biex jivvalutaw l-impatt ta' riskju oghla (għadd ta' fatturi ta' riskju) fuq il-benefiċċju kliniku (Tabella 10). Fatturi ta' riskju rappreżentattivi għal dawn l-analizi jinkludu:

- HL li jkun seħħ < 12-il xahar jew HL li kien rifrettorju għat-terapija preferenzjali
- L-aħjar rispons ta' PR jew SD għall-aktar terapija riċenti ta' salvataġġ kif stabbilit bi sken ta' CT u/jew PET
- Mard ektranodali b'rikaduta ta' qabel ASCT
- Sintomi B f'rikaduta ta' qabel ASCT
- Żewġ terapiji jew aktar ta' salvataġġ li saru qabel

Ir-riżultati ta' dawn l-analizi post-hoc jissuġerixxu benefiċċju kliniku oghla għal pazjenti b'żewġ fatturi ta' riskju jew aktar imma l-ebda differenza abbażi ta' kwalunkwe fattur kliniku individwali. L-ebda benefiċċju f'termini ta' PFS jew OS ma ġie osservat f'pazjenti b'fattur ta' riskju wiehed għal rikaduta jew progressjoni.

Tabella 10: Sommarju ta' PFS kull IRF u OS bl-Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju fl-Istudju HL ta' Fażi 3 wara ASCT (analizi primarja)

Sopravivenza Hielsa minn Progressjoni kull IRF						
	Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju = 1		Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju ≥ 2		Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Plaċebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Plaċebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Plaċebo n = 84
Ghadd ta' pazjenti bi progressjoni ta' mard jew mewt ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Proporzjon ta' Periklu Stratifikat	1.65 (95% CI [0.60, 4.55]) ^b		0.49 (95% CI [0.34, 0.71])		0.43 (95% CI [0.27, 0.68])	
Sopravivenza Globali						
	Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju = 1		Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju ≥ 2		Ghadd ta' Fatturi ta' Riskju s ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Plaċebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Plaċebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Plaċebo n = 84
Ghadd ta' mwiet ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Proporzjon ta' Periklu Stratifikat	7.94 (95% CI [0.93, 68.06]) ^b		0.94 (95% CI [0.53, 1.67])		0.92 (95% CI [0.45, 1.88])	

a. Mewt minghajr jew progressjoni minn qabel jew aktar minn viżta waħda ta' analiżi maqbuża

b. Jindika riżultati minn analiżi mhux stratifikata.

c. Każijiet huma mwiet dovuti għal kwalunkwe kawża

Fiz-żmien tal-analiżi aġġornata (3 snin ta' insewiment) għal pazjenti b'2 fatturi ta' riskju jew aktar, il-proporzjon ta' periklu għal PFS kull IRF kien ta' 0.49 (95% CI [0.34, 0.71]) u l-proporzjon ta' periklu għal PFS kull investigatur kienet ta' 0.41 (95%CI [0.29, 0.58]) (ara Figuri 4 u 5).

Figura 4: Plot ta' Kaplan-Meier tal-PFS kull IRF f'Pazjenti b'≥ 2 Fatturi ta' Riskju (segwitu ta' 3 snin)

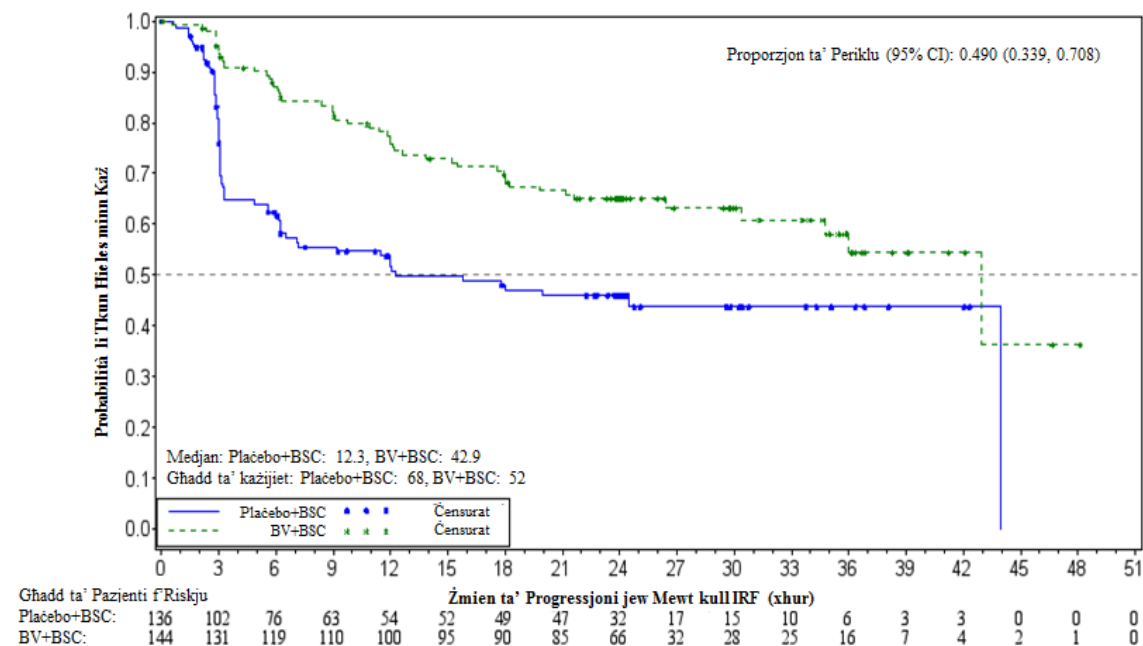
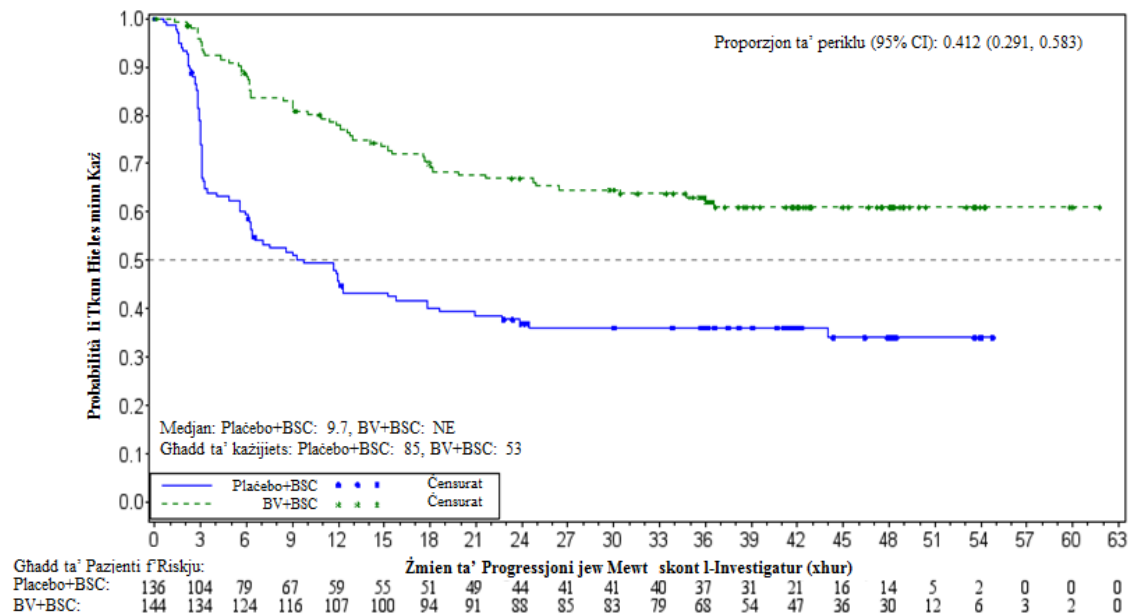


Figura 5: Plot ta' Kaplan-Meier tal-PFS kull Investigatur f'Pazjenti b' ≥ 2 Fatturi ta' Riskju (segwitu ta' 3 snin)



Sa tmiem l-istudju, madwar 10 snin wara r-registrazzjoni tal-ewwel pazjent, il-proporzjon ta' periklu għall-PFS għal kull investigatur għall-pazjenti b'2 fatturi ta' riskju jew aktar kien 0.41 (95% CI [0.29, 0.58]). Il-proporzjon ta' periklu għall-PFS għal kull investigatur għall-pazjenti bi 3 fatturi ta' riskju jew aktar kien 0.38 (95% CI [0.25, 0.59]). Ir-rizultati tas-sopravivenza globali baqgħu konsistenti ma' dawk osservati fl-analizi primarja.

Studju SG035-0003

L-effikaċja u sigurtà ta' ADCETRIS bħala sustanza waħedha kienu evalwati fi studju piviali, open-label, bi grupp wieħed u b'aktar minn ċentru wieħed f'102 pazjenti b'HL li reġgħet haġet jew li ma rrispondietx għall-kura. Ara Tabella 11 hawn taħt għal sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi.

Tabella 11: Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi fl-istudju ta' fażi 2 dwar HL li reġghet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura

Karatteristiċi tal-pazjenti	N = 102
Età medjana, snin (firxa)	31 sena (15-77)
Sess stat ECOG	48M (47%)/54F (53%)
0	42 (41%)
1	60 (59%)
ASCT preċedenti	102 (100%)
Korsijiet ta' kimoterapija preċedenti	3.5 (1-13)
Żmien minn ASCT sal-ewwel rikaduta wara t-trapjant	6.7 mo (0-131)
Marda li għandha CD30 ikkonfermata b' mod istoloġiku	102 (100%)
Karatteristiċi tal-marda	
Ma rrispondietx primarjament għal terapija ppreferita ^a	72 (71%)
Ma rrispondietx għall-biċċa l-kbira ta' terapiji reċenti	43 (42%)
Sintomi fil-Linja Bażi B	35 (33%)
Stadju III waqt dijanjosi inizjali	27 (26%)
Stadu IV waqt dijanjosi inizjali	20 (20%)

^a. HL li ma rrispondietx primarjament hija definita bħala in-nuqqas li tintlaħaq remissjoni kompluta, jew progressjoni fi żmien 3 xhur wara li tkun tkomplet terapija primarja.

Tmintax-il (18) pazjent (18%) irċevew 16-il ciklu ta' ADCETRIS; u n-numru medju ta' ċikli riċevuti kien ta' 9 (firxa minn 1 sa 16).

Rispons għall-kura b'ADCETRIS kien evalwat minn Faċilità ta' Valutazzjoni Indipendenti (IRF) bl-użu ta' Kriterji ta' Rispons Rivedut għal-Limfoma Malinna (Cheson, 2007). Rispons għall-kura kien evalwata permezz ta' CT spirali tas-sider, għonq, addome u pelvi; skans PET u dejta klinika. Valutazzjonijiet tar-rispons twettqu f'ċikli 2, 4, 7, 10, 13, u 16 u b'PET f'ċikli 4 u 7.

Ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR) għal kull valutazzjoni minn IRF kienet ta' 75% (76 minn 102 pazjenti fil-grupp b'intenzjoni li jiġu kkurati [ITT]) u tnaqqis fit-tumur intlaħaq f'94% tal-pazjenti. Remissjoni kompluta (CR) kienet ta' 33% (34 minn 102 pazjenti fil-grupp ITT). Is-sopravivenza medjana globali (OS) hija ta' 40.5 xhur (iż-żmien medjan ta' osservazzjoni (żmien sa' l-mewt jew l-aħħar kuntatt) mill-ewwel doża kien ta' 35.1 xhur (medda 1.8 sa 72.9+ xhur). Ir-rata globali ta' sopravivenza stmata wara 5 snin kienet ta' 41% (95% CI [31%, 51%]). Il-valutazzjonijiet mill-investigatur ġeneralment kienu konsistenti mal-valutazzjoni indipendenti tal-iskans. Mill-pazjenti kkurati, 8 pazjenti li rrispondew komplew biex irċevew SCT alloġenika. Għall-aktar riżultati ta' effikaċja ara Tabella 12.

Tabella 12: Riżultati ta' effikaċja f'pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin li reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura kkurati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS kull 3 ġimgħat

L-aħjar rispons kliniku (N = 102)	IRF N (%)	95% CI
Rata ta' rispons oġġettiv (CR + PR)	76 (75)	64.9, 82.6
Remissjoni kompluta (CR)	34 (33)	24.3, 43.4
Remissjoni parzjali (PR)	42 (41)	NA
Rata ta' kontroll tal-marda (CR + PR + SD)	98 (96)	90.3, 98.9
Tul tar-rispons	Medjan skont IRF	95% CI
Rata ta' rispons oġġettiv (CR + PR) ^a	6.7 xhur	3.6, 14.8
Remissjoni kompluta (CR)	27.9 xhur	10.8, NE ^b
Sopravivenza globali		95% CI
Medjan	40.5 xhur	28.7, 61.9
Rata OS Stmata wara 5 snin	41%	31%, 51%

a. Il-firxa ta' DOR kienet ta' 1.2+ xaharejn sa 43+ xahar u ż-żmien medjan sal-vista ta' wara mill-ewwel doża għall-pazjenti li laħqu rispons oġġettiv (OR) skont IRF kien ta' 9.0 xhur.

b. Ma jistax jiġi stmat.

Analizi esploratorja intra-pazjenti uriet li madwar 64% tal-pazjenti b' HL kkurati b' ADCETRIS bħala parti mill-istudju kliniku SG035-0003, kellhom titjib fil-benefiċċju kliniku kif imkejje minn sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) itwal meta mqabbel mal-aktar linja ta' kura riċenti minn qabel tagħhom.

Minn 35 pazjenti (33%) li kellhom sintomi B fil-linja bażi, 27 pazjent (77%) kellhom riżoluzzjoni tas-sintomi B kollha fi żmien medjan ta' 0.7 xhur mill-bidu ta' ADCETRIS.

Dejta f'pazjenti b'HL Li Mhumiex Kandidati għal Trapjant ta' Ċelluli Staminali (SCT, Stem Cell Transplant)

Studju C25007

Studju ta' fażi 4, b'parti waħda, twestaq f'pazjenti b'HL li rkadiet jew refrattorja (n = 60) li kienu rċiew mill-inqas kors wieħed kimoterapewtiku, u li fil-hin tal-bidu tal-kura b' ADCETRIS ma kinux ikkunsidrati li huma kandidati għal SCT jew għal kimoterapija b'ħafna sustanzi. Il-pazjenti eligibbli kellhom ikunu qatt ma ngħataw SCT preċedenti. In-numru medjan ta' ċikli kien ta' 7 (medda minn 1 sa 16-il ċiklu). Il-pazjenti kienu kkurati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS kull 3 ġimgħat.

Fil-mument tal-analizi primarja tal-punt aħhari primarju, skont l-IRF, ir-rata ta' rispons oġġettiv (ORR, objective response rate) fil-popolazzjoni ITT kienet ta' 50% (95% CI, 37; 63%). L-aħjar rispons globali ta' CR ġie rrapportat għal 7 pazjenti (12%); PR kienet irrappurtata għal 23 pazjent 23 (38%). Fost dawn it-30 pazjent, iż-żmien medjan għar-rispons, definit bħala ż-żmien mill-ewwel doża sal-iqsar mill-PR jew CR, kien ta' 6 ġimgħat (medda, 5 sa 39 ġimgħa). Iż-żmien medjan għall-aħjar rispons globali, definit bħala ż-żmien mill-ewwel doża sal-aħjar rispons kliniku ta' CR jew PR, kien ta' 11-il ġimgħa (medda, 5 sa 60 ġimgħa). Tmienja u għoxrin pazjent (47%) komplew u rċiew SCT wara medjan ta' 7 ċikli (medda, 4 sa 16-il ċiklu) ta' kura b' ADCETRIS. It-32 pazjent (53%) li ma rċiewx SCT sussegwenti, irċiew ukoll ADCETRIS għal medjan ta' 7 ċikli (medda, 1 sa 16-il ċiklu).

Mis-60 pazjent tal-istudju, 49 pazjent (82%) irċiew > 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat, u 11-il pazjent (18%) irċiew 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat. Skont IRF, l-ORR kien ta' 51% (95% CI [36%, 66%]) għall-pazjenti li kienu rċiew > 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat, u 45% (95% CI [17%, 77%]) għall-pazjenti li kienu rċiew 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat.

Għall-pazjenti li kienu rċiew > 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat, l-aħjar rispons globali ta' CR ġie rrapportat għal 6 pazjenti (12%); PR kien irrappurtat għal 19-il pazjent (39%). Għall-pazjenti li kienu rċiew 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat, CR ġie rrapportat għal 1 pazjent (9%); u PR kien irrappurtat għal 4 pazjenti (36%). Mid-49 pazjent li rċiew > 1 kors ta' kura fil-passat, 22 pazjent

(45%) irċivew SCT sussegwenti; mill-11-il pazjent li rċivew 1 kors ta' kura fil-passat, 6 pazjenti (55%) irċivew SCT sussegwenti.

Dejta giet miġbura wkoll mill-pazjenti (n = 15) mill-faži 1 ta' studji dwar żieda fid- doża u farmakoloġija klinika u mill-pazjenti (n = 26) f' NPP, b'HL li reġgħet harget jew li ma rrispondietx għall-kura, li ma kienux rċevew ASCT, u kienu trattati bid-doża rakkomandata ta' 1.8 mg/kg ta' ADCETRIS kull 3 ġimghat.

Karatteristiċi tal-pazjent fil-linja baži wrew nuqqas ta' suċċess minn korsijiet ta' kimoterapija multipla preċedenti (medjan ta' 3 b'firxa ta' 1 sa 7) qabel l-ewwel amministrazzjoni ta' ADCETRIS. Disa u ħamsin fil-mija (59%) tal-pazjenti kellhom marda fi stadju avanzat (Stadju III jew IV) fid-dijanjsi inizjali.

Riżultati minn dawn l-istudji ta' faži 1 u mill-esperjenza NPP wrew li f'pazjenti mingħajr ASCT preċedenti b' HL li reġgħet harget jew li ma rrispondietx għall-kura, response klinikament sinifikanti jistgħu jinkisbu kif jidher minn evalwazzjoni ta' investigatur, rata ta' rispons oġġettiv ta' 54% u rata ta' remissjoni kompleta ta' 22%,wara medja ta' 5 ċikli ta' ADCETRIS.

Studju SGN35-006 (Studju tal-Kura mill-Ġdid)

L-effikaċja tal-kura mill-ġdid f'pazjenti li qabel kellhom rispons (CR jew PR) għall-kura b'ADCETRIS kienet evalwata fi prova multiċentrika tal-faži 2, open-label. Għoxrin pazjent b'HL li reġgħet harget jew li ma rrispondietx għall-kura ngħataw doża tal-bidu ta' 1.8 mg/kg u pazjent wiehed ingħata doża tal-bidu ta' 1.2 mg/kg ta' ADCETRIS mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimghat. In-numru medjan ta' ċikli kien 7 (firxa, 2 sa 37 ċiklu). Mill-20 pazjent li setgħu jiġu evalwati li kellhom HL, 6 pazjenti (30%) kisbu CR u 6 pazjenti (30%) kisbu PR b'kura mill-ġdid b'ADCETRIS, għal ORR ta' 60%. It-tul medjan tar-rispons kien 9.2 u 9.4 xhur f'pazjenti li kisbu OR (CR+PR) u CR, rispettivament.

Limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi

Studju SGN35-014

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS ġew evalwati fi prova randomised, multiċentrika, double-blind, double-dummy, b'kontroll attiv fuq 452 pazjent b'PTCL CD30+ li qatt ma kienet ittrattati qabel flimkien ma' cyclophosphamide [C], doxorubicin [H] u prednisone [P] (CHP). Għar-reġistrazzjoni, il-prova kienet teħtieġ espressjoni ta' CD30 ta' $\geq 10\%$ għal kull immunoistokimika. Pazjenti b'CD30+ PTCLs li kienu eligibbli għal kors ibbażat fuq cyclophosphamide [C], doxorubicin [H], vincristine [O] u prednisone [P] (CHOP) biss ġew inkluzi. Il-kombinazzjoni ta' ADCETRIS + CHP ma gietx studjata fis-sottotipi ta' PTCL kollha. Ara Tabella 13 għas-sottotipi ta' PTCL irreġistrati. Mill-452 pazjent, 226 ntgħażlu b'mod każwali għal trattament b'ADCETRIS + CHP u 226 pazjent intgħażlu b'mod każwali għal trattament b'CHOP. Randomisation kienet stratifikata skont sALCL pożittiva għal ALK kontra s-sottotipi l-oħra kollha u skont il-punteġġ tal-Indiċi tal-Pronostika Internazzjonali (IPI, *International Prognostic Index*). Il-pazjenti ġew ittrattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS mogħti bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum + CHP (cyclophosphamide 750 mg/m² kull 3 ġimghat b'infużjoni IV; doxorubicin 50 mg/m² kull 3 ġimghat b'infużjoni IV; u prednisone 100 mg f'Jiem 1 sa 5 ta' kull ċiklu ta' 3 ġimghat, mill-ħalq) għal 6 sa 8 ċikli. In-numru medjan ta' ċikli riċevuti kien ta' 6 (medda, 1 sa 8 ċikli); 70% tal-pazjenti rċevew 6 ċikli ta' trattament u 18% rċevew 8 ċikli ta' trattament. Tabella 13 tipprovdi sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjenti u l-marda fil-linja baži.

Tabella 13: Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi fl-istudju ta' Fazi 3 ta' PTCL li qatt ma kienet ittrattata qabel (ITT u sALCL)

Karatteristiċi tal-pazjenti	Popolazzjoni ITT		Popolazzjoni sALCL ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Età medjana (firxa)	58.0 (18-85)	58.0 (18-83)	55.0 (18-85)	54 (18-83)
Pazjenti ≥ 65 sena (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Sess maskili, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Stat ta' ECOG, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Karatteristiċi tal-marda				
Dijanjozi, skont valutazzjoni lokali, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
Pożittiva għal ALK	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
Negattiva għal ALK	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Limfoma periferali taċ-ċelluli T (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Limfoma anġjoimmunoblastika taċ-ċelluli T (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Lewkimja/limfoma taċ-ċelluli T fl-adulti (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Limfoma taċ-ċelluli T assoċjata ma' enteropatija (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Žmien medjan mid-dijanjozi sal-ewwel doża, xhur (firxa)	0.8 (0, 19)	0.9 (0, 10)	0.8 (0, 19)	0.9 (0, 10)
Stadju tal-marda fid-dijanjozi inizjali ta' PTCL, n (%)				
Stadju I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadju II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadju III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadju IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Punteġġ IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Involviment estranodali fiż-żmien tad-dijanjozi, n (%)				
≤ sit 1	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> sit 1	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Bijopsija tal-mudullun-involviment tal-limfoma fil-linja bażi, n (%)				
Iva	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Le	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Skont il-klassifika tal-WHO tal-2008.

^b Għal pazjenti dijanjostikati b'sALCL lokali.

Il-punt tat-tmien primarju fl-Istudju SGN35 014 kien PFS għal kull IRF, definit bhala ż-żmien mir-randomisation sad-data tal-ewwel dokumentazzjoni ta' progressjoni tal-marda, mewt minhabba kwalunkwe raġuni, jew l-ghoti ta' kimoterapija kontra l-kanċer sussegwenti biex tittratta mard residwali jew progressiv, skont liema jsehh l-ewwel. L-ghoti ta' radjuterapija konsolidattiva wara t-trattament, kimoterapija wara t-trattament għall-ghan li jigu mobilizzati ċelluli staminali tad-demem periferali, jew trapjant konsolidattiv ta' ċelluli staminali awtologi jew alloġeniċi ma kinux ikkunsidrati bhala progressjoni tal-marda jew li nbdiet terapija ġdida kontra l-kanċer.

Punti tat-tmien sekondarji ewlenin inkludew PFS għal kull IRF għal pazjenti b'sALCL ikkonfermat b'mod ċentrali, rata CR għal kull IRF wara t-tlestija tat-trattament tal-istudju, OS u ORR għal kull IRF wara t-tlestija tat-trattament tal-istudju li kienu ttestjati bi proċedura ta' ttestjar b'sekwenza fissa skont is-sinifikat statistiku ta' PFS għal kull IRF.

Il-punt tat-tmien primarju u l-punti tat-tmien sekondarji ewlenin, protetti b'alfa, li kienu evalwati b'mod ġerarkiku, kienu milhuqa. Il-PFS medjana għal kull IRF għall-popolazzjoni ITT kienet ta' 48.2 xhur fil-grupp tal-istudju b'ADCETRIS + CHP kontra 20.8 xhur fil-grupp ta' CHOP. Il-proporzjon ta' periklu stratifikat kien ta' 0.71 (95% CI: 0.54, 0.93, $p = 0.011$), li jindika tnaqqis ta' 29% fir-riskju ta' avvenimenti ta' PFS għal ADCETRIS+CHP kontra CHOP. Għas-sopravivenza globali, il-proporzjon ta' periklu stratifikat kien 0.66 (95% CI; 0.46; 0.95, $p = 0.024$), tnaqqis ta' 34% fir-riskju ta' avvenimenti ta' sopravivenza globali għal ADCETRIS + CHP meta mqabbla ma' CHOP.

PFS għal kull IRF għal pazjenti b'sALCL ikkonfermata b'mod ċentrali kienet punt aħhari sekondarju ewlieni speċifikat minn qabel. Il-PFS medjana għal kull IRF kienet ta' 55.7 xhur fil-grupp ta' ADCETRIS+CHP kontra 54.2 xhur fil-grupp CHOP. Il-proporzjon ta' periklu stratifikat kien 0.59, (95% CI; 0.42; 0.84), kompatibbli ma' tnaqqis statistikament sinifikanti ta' 41% fir-riskju ta' avvenimenti ta' PFS għal ADCETRIS + CHP kontra CHOP (valur $p = 0.003$), ara Figura 6 and Tabella 14.

Analizi tas-sottogrupp twettqet għal pazjenti b'sALCL dijanjostikata lokalment. Għal sopravivenza globali, il-proporzjon ta' periklu stratifikat kien 0.54 (95% CI; 0.34; 0.024), tnaqqis ta' 46% fir-riskju ta' avvenimenti ta' OS għal ADCETRIS + CHP kontra CHOP, ara Figura 7. Fi tmien it-trattament, ir-rata ta' CR skont stima ta' IRF kienet ta' 71.0%, għal pazjenti fil-grupp ta' ADCETRIS + CHP meta mqabbel ma' 53.2% għal pazjenti fil-grupp ta' CHOP b'differenza ta' 17.7% (95% CI; 7.2%; 28.3%). Fi tmien it-trattament, ir-rata ta' ORR skont stima ta' IRF kienet ta' 87.7%, għal pazjenti fil-grupp ta' ADCETRIS + CHP meta mqabbel ma' 70.8% għal pazjenti fil-grupp ta' CHOP b'differenza ta' 16.9% (95% CI: 7.2%; 28.3%). Fis-sottogrupp ta' pazjenti b'ALK+sALCL u ALK-sALCL il-proporzjon ta' periklu stratifikat għal PFS skont l-IRF kien 0.29 (95%,CI: 0.11; 0.79) u 0.65 (95% CI: 0.44; 0.95), rispettivament.

Tabella 14: Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'sALCL li qatt ma kienet ittrattata qabel ittrattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS f'jum 1 ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat (analizi primarja)

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
PFS għal kull IRF		
Numru ta' pazjenti b'avveniment ta' PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
PFS medjana, xhur (95% CI)	55.66 (48.20, NE)	54.18 (13.44 NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.59 (0.42, 0.84)	
valur p ^c	0.0031	
PFS stmata (95% CI)^d fi:		
6 xhur	88.0% (81.8%, 92.2%)	68.4% (60.3%, 75.2%)
12-il xahar	78.7% (71.4%, 84.4%)	60.3% (51.9%, 67.6%)
24 xahar	68.4% (60.4%, 75.2%)	53.9% (45.5%, 61.5%)
36 xahar	65.5% (57.1%, 72.7%)	50.2% (41.6%, 58.1%)
OS^e		
Numru ta' mwiet	29 (18)	44 (29)
OS medjana, xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) ^b	0.54 (0.34, 0.87)	
valur p ^{e, f}	0.0096	
Rata ta' CR^g		
% (95% CI)	71% (63.3, 77.8)	53% (45.0, 61.3)
valur p ^{f, h}	0.0004	
ORR^g		
% (95% CI)	88% (81.6, 92.3)	71% (62.9, 77.8)
valur-p ^{f, h}	< 0.0001	

CR = Remissjoni kompluta; IRF = Faċilità ta' Revizjoni Indipendenti; NE: Ma jistax jiġi stmata;

ORR = rata ta' rispons ogġettiv; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni.

- a. PFS skont l-IRF hu kkalkulat minn pazjenti b'sALCL ikkonfermata b'mod ċentrali, b'n = 163 pazjent fil-grupp ta' A + CHP u n = 151 fil-grupp ta' CHOP. OS, CR u ORR huma kkalkulati minn pazjenti ddiġanjostikati b'sALCL lokalib
- b. Proporzjon ta' riskju (A + CHP/CHOP) u l-intervalli ta' kunfidenza ta' 95% huma bbażati fuq mudell stratifikat ta' Cox ta' regressjoni ta' riskju proporzjonali b'fattori ta' stratifikazzjoni (sALCL pożittiv għal ALK kontra l-oħrajn kollha u punteġġ tal-Indiċi tal-Pronostika Internazzjonali [IPI] fil-linja bażi). Riskju ta' periklu < 1 jiffavorixxi l-grupp ta' A + CHP.
- c. Il-valur-p huwa kkalkulat bl-użu ta' test log-rank stratifikat.
- d. Ir-rata ta' PFS hija stmata bl-użu ta' metodi Kaplan-Meier u CI 95% huwa kkalkulat bl-użu tal-metodu ta' traformazzjoni log-log komplementarju.
- e. Segwitu tal-OS medjan fil-grupp ta' ADCETRIS + CHP kien ta' 38.5 xhur; fil-grupp ta' CHOP kien ta' 41.0 xhur.
- f. Il-valur p mhux aġġustat għall-multipliċità
- g. Ir-rispons skont il-Kriterji tal-Grupp ta' Hidma Internazzjonali tal-2007 fl-ahhar tat-trattament.
- h. Il-valur-p huwa kkalkulat bl-użu ta' test stratifikat ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

Figura 6: Sopravivenza minghajr progressjoni ghal kull IRF fil-popolazzjoni ta' sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (analizi primarja)

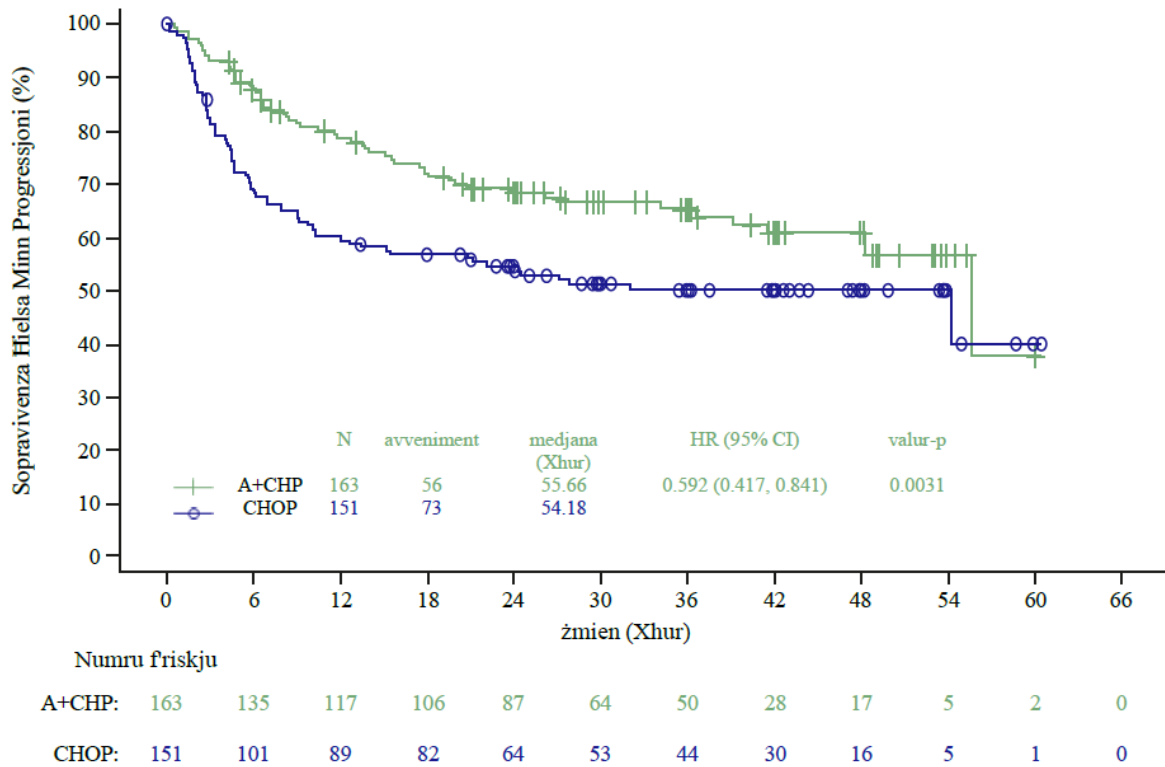
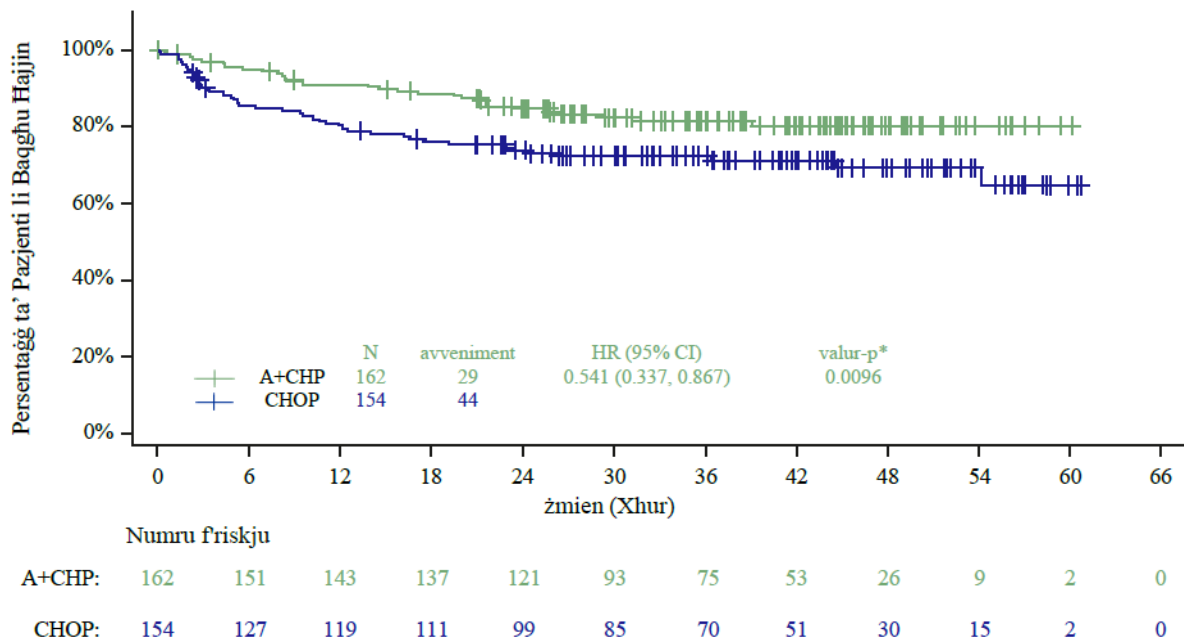


Figura 7: Sopravivenza globali fil-popolazzjoni sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (analizi primarja)

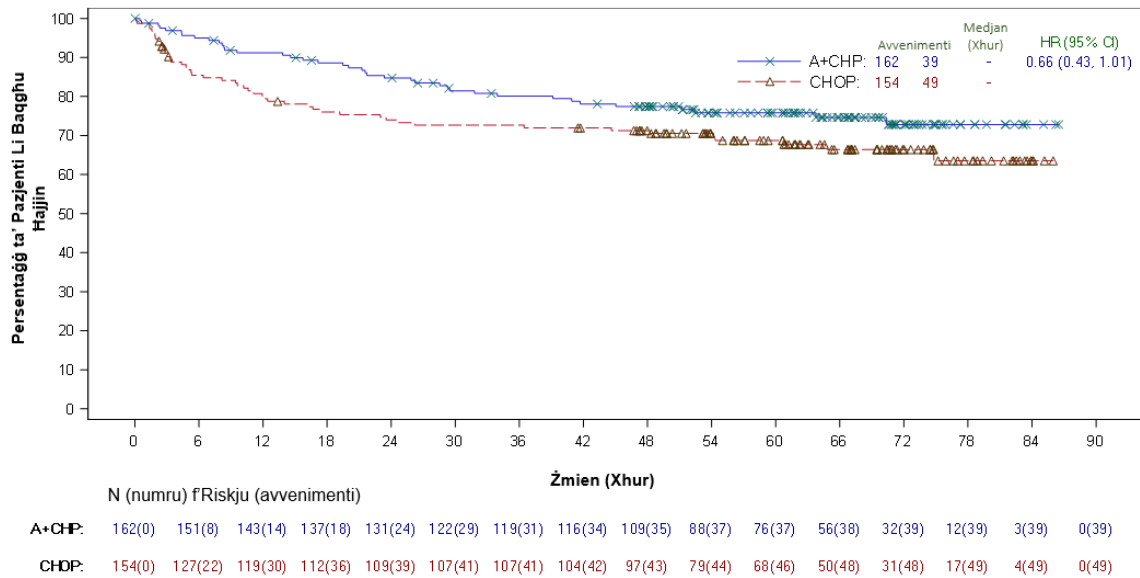


*Il-valur p għas-sopravivenza globali mhux aġġustat għall-multipliċità.

Sa tmiem l-istudju, aktar minn 7 snin wara r-reġistrazzjoni tal-ewwel pazjent, ir-riżultati tal-PFS skont l-investigatur fil-popolazzjoni ITT, indikaw tnaqqis ta' 30% fir-riskju ta' avveniment tal-PFS fil-fergħa ADCETRIS+CHP meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'CHOP (HR = 0.70 [95% CI (0.53, 0.91)]). Ir-riżultati tal-PFS skont l-investigatur fil-popolazzjoni sALCL indikaw tnaqqis ta' 45% fir-riskju ta' avveniment tal-PFS fil-fergħa ADCETRIS+CHP meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'CHOP (HR = 0.55 [95% CI (0.39, 0.79)]).

Sa tmiem l-istudju, ir-riżultati ta' sopravivenza globali komplew juru benefiċċju u kienu konsistenti ma' dawk irrappurtati fiż-żmien meta saret l-analiżi primarja. Ir-riżultati ta' sopravivenza globali fil-popolazzjoni ITT indikaw tnaqqis ta' 28% fir-riskju ta' mewt fil-fergħa ADCETRIS+CHP meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'CHOP (HR = 0.72 [95% CI (0.53 sa 0.99)]). Ir-riżultati ta' sopravivenza globali fil-popolazzjoni sALCL indikaw tnaqqis ta' 34% fir-riskju ta' mewt fil-fergħa ADCETRIS+CHP meta mqabbel ma' pazjenti ttrattati b'CHOP (HR = 0.66 [95% CI (0.43,1.01)]), ara Figura 8.

Figura 8: Sopravivenza globali fil-popolazzjoni sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (tmiem l-istudju)



Studju SG035-0004

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS bħala sustanza waħedha kienu evalwati fi studju multiċentriku open-label u bi grupp wieħed f' 58 pazjent b' sALCL li reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura. Ara Tabella 15 hawn taħt għal sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bazi.

Tabella 15: Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi fl-istudju ta' fażi 2 dwar sALCL li reġghet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura

Karatteristiċi tal-pazjenti	n = 58
Età medjana, snin (firxa)	52 sena (14-76)
Sess	33M (57%)/25F (43%)
Stat ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
ASCT preċedenti	15 (26%)
Korsijiet ta' kimoterapija preċedenti (firxa)	2 (1-6)
Marda li għandha CD30 ikkonfermata b'mod istoloġiku	57 (98%)
Marda ta' limfoma anaplastika negattiva għal kinase (ALK)	42 (72%)
Karatteristiċi tal-marda	
Ma rrispondietx primarjament għal terapija ppreferita ^b	36 (62%)
Ma rrispondietx għall-bieċa l-kbira ta' terapiji reċenti	29 (50%)
Reġghet harġet wara l-bieċa l-kbira ta' terapiji reċenti	29 (50%)
Sintomi fil-Linja Bażi B	17 (29%)
Stadju III waqt dijanjosi inizjali	8 (14%)
Stadu IV waqt dijanjosi inizjali	21 (36%)

^{a.} Pazjent wiehed kellu stat ta' ECOG fil-linja bażi ta' 2, li kien ipprobit mill-protokoll u huwa mniżżel bhala Kriterji ta' Inkluzjoni Mhux Milhuqa.

^{b.} sALCL primarja li ma rrispondietx għall-kura hija definita bhala falliment biex tintlaħaq remissjoni kompluta, jew progressjoni fi żmien 3 xhur wara li tkun tkomplet terapija primarja.

Iż-żmien medjan mid-dijanjosi inizjali ta' sALCL sal-ewwel doża ta' ADCETRIS kien ta' 16.8 xhur.

Għaxar (10) pazjenti (17%) irċevew 16-il ċiklu ta' ADCETRIS; numru medjan ta' ċikli riċevuti kien ta' 7 (firxa, 1 sa 16).

Rispons għall-kura b' ADCETRIS kien evalwat minn Faċilità ta' Valutazzjoni Indipendenti (IRF) bl-użu ta' Kriterji ta' Rispons Rivedut għal-Limfoma Malinna (Cheson, 2007). Rispons għall-kura kien evalwata permezz ta' CT spirali tas-sider, għonq, addome u pelvi; skans PET u dejta klinika. Valutazzjonijiet tar-rispons twettqu f'ċikli 2, 4, 7, 10, 13 u 16 b'PET f'ċikli 4 u 7.

L-ORR għal kull valutazzjoni minn IRF kienet ta' 86% (50 minn 58 pazjent fil-grupp ITT). CR kienet ta' 59% (34 minn 58 pazjent fil-grupp ITT) u tnaqqis fit-tumur (ta' kwalunkwe grad) intlaħaq f'97% tal-pazjenti. Is-sopravivenza globali wara 5 snin kienet stmata bhala 60% (95% CI [47%,73%]). Iż-żmien medjan ta' osservazzjoni (żmien sal-mewt jew l-aħħar kuntatt) mill-ewwel doża kien ta' 71.4 xhur. Il-valutazzjonijiet mill-investigatur ġeneralment kienu konsistenti mal-valutazzjoni indipendenti tal-iskans. Mill-pazjenti kkurati, 9 pazjenti li rrispondew komplew biex irċevew trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali SCT u 9 pazjenti li rrispondew komplew biex irċevew SCT awtologu. Għall-aktar riżultati ta' effikaċja ara Tabella 16 u Figura 9.

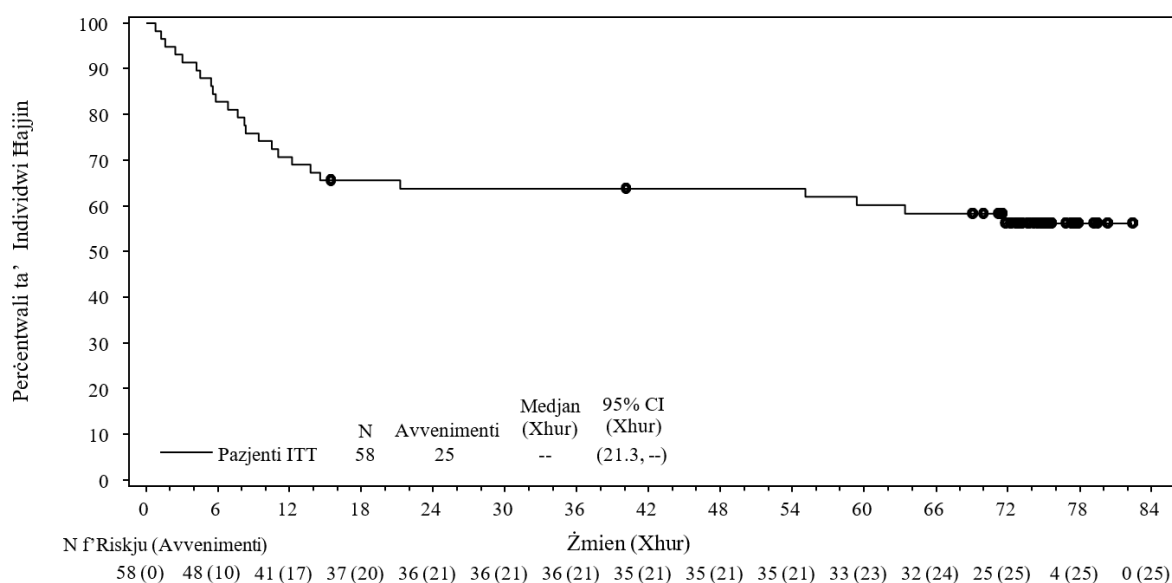
Tabella 16: Rizultati ta' effikaċja f'pazjenti b'sALCL li reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura kkurati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS kull 3 ġimghat

L-ahjar rispons kliniku (n = 58)	IRF n (%)	95% CI
Rata ta' rispons oġġettiv (CR + PR)	50 (86)	74.6, 93.9
Remissjoni kompluta (CR)	34 (59)	44.9, 71.4
Remissjoni parzjali (PR)	16 (28)	NA
Rata ta' kontroll tal-marda (CR + PR + SD)	52 (90)	78.8, 96.1
Tul tar-rispons	Medjan skont IRF	95% CI
Rispons oġġettiv (CR + PR) ^a	13.2	5.7, 26.3
Remissjoni kompluta (CR)	26.3	13.2, NE ^b
Sopravivenza Mingħajr Pogressjoni	Medjan skont IRF	95% CI
Medjan	14.6	6.9, 20.6
Sopravivenza globali	Medjan	95% CI
Medjan	Ma ntlahaqx	21.3, NE ^b

a. Il-firxa ta' DOR kienet ta' 0.1 xhur sa 39.1+ xhur u ż-żmien medjan ta' visti ta' wara mill-ewwel doża għall-pazjenti li laħqu rispons oġġettiv (OR) skont IRF kien ta' 15.5 xhur.

b. Ma jistax jiġi stmat.

Figura 9: Kaplan-Meier Plot ta' OS



Analizi esploratorja intra-pazjenti uriet li madwar 69% tal-pazjenti b' sALCL kkurati b'ADCETRIS bhala parti mill-istudju kliniku SG035-0004, kellhom titjib fil-benefiċċju kliniku kif imkejjel minn sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS) itwal meta mqabbel mal-aktar linja ta' kura riċenti minn qabel tagħhom.

Minn 17-il pazjenti (29%) li kellhom sintomi B fil-linja bażi, 14-il pazjent (82%) kellhom riżoluzzjoni tas-sintomi B kollha fi żmien medjan ta' 0.7 xhur mill-bidu ta' ADCETRIS.

Studju C25006

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS bhala sustanza waħedha kienu evalwati wkoll fi studju multicentriku open-label u bi grupp wieħed ta' fażi 4 f'50 pazjent b'sALCL li reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura. L-ORR skont l-evalwazzjoni IRF kienet ta' 64% (32 mill-50 pazjent fis-sett ITT). Id-DOR medjan skont l-IRF ma ntlahaqx (95% CI 19.71 xhur, NE). Ir-rata ta' CR kienet ta' 30% (15 mill-50 pazjent fis-sett ITT), u nkiseb tnaqqis tat-tumur (ta' kwalunkwe grad) fi 93% tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati. Id-DOCR medjan skont l-IRF ma ntlahaqx (95% CI 10.61 xhur,

NE). L-evalwazzjonijiet tar-risponsi ġeneralment kienu konsistenti bejn l-IRF u l-investigatur. Mill-pazjenti ttrattati, 13-il pazjent ingħataw trapjant taċ-ċelluli staminali ematopojetici.

Id-*data* miġbura mill-istudji C25006 u SG035-0004 (N = 108) turi ORR skont l-IRF ta' 76% (82 minn 108 pazjenti fis-sett ITT). Id-DOR medjan skont l-IRF kien 17.0-il xahar (95% CI 12.62, 32.46). Is-CR kienet ta' 45% (49 minn 108 pazjenti fis-sett ITT) u nkiseb tnaqqis tat-tumur (ta' kwalunkwe grad) f'96% tal-pazjenti li setgħu jiġu evalwati. Id-DOCR medjan skont l-IRF kien ta' 26.3 xhur (95% CI 16.16, NE). L-evalwazzjonijiet tar-risponsi skont l-IRF u l-investigatur ġeneralment kienu konsistenti.

Studju SGN35-006 (Studju tal-kura mill-ġdid)

L-effikaċja tal-kura mill-ġdid f'pazjenti li qabel kellhom rispons (CR jew PR) għall-kura b' ADCETRIS kienet evalwata fi prova multiċentrika tal-fażi 2, open-label. Seba' pazjenti b'sALCL li reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura ngħataw doża tal-bidu ta' 1.8 mg/kg u pazjent wieħed ingħata doża tal-bidu ta' 1.2 mg/kg ta' ADCETRIS mogħtija ġol-vini għal 30 minuta kull 3 ġimgħat. In-numru medjan ta' ċikli kien 8.5 (firxa, 2 sa 30 ċiklu). Mit-8 pazjenti li kellhom sALCL, 3 kienu kkurati mill-ġdid darbtejn għal għadd totali ta' 11-il kura mill-ġdid. Il-kura mill-ġdid b'ADCETRIS irriżultat f'6 CRs (55%) u 4 PRs (36%), għal ORR ta' 91%. It-tul medjan tar-rispons kien 8.8 u 12.3 xhur f'pazjenti li kisbu OR (CR+PR) u CR, rispettivament.

Limfoma taċ-ċelluli T talġilda

Studju C25001

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS bħala mediċina waħda ġew evalwati fi studju importanti hafna ta' fażi 3, open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multiċentriku f'128 pazjent b'CD30+ CTCL istoloġikalment ikkonfermata. Pożittività għal CD30 ġiet definita bħala $\geq 10\%$ ċelluli limfojde fil-mira li wrew staining pattern tal-membrana, ċitoplazmiku, u/jew ta' Golgi, ibbażat fuq assaġġ ta' immunoistokimika (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pazjenti b'dijanjosi ta' mycosis fungoides [MF] jew limfoma anaplastika kutanea primarja ta' ċelluli kbar [pcALCL] kienu kkunsidrati eliġibbli għall-istudju. Il-pazjenti ġew stratifikati skont dawn it-tipi ta' mard u ntgħażlu b'mod każwali fi proporzjon ta' 1:1 biex jirċievu jew ADCETRIS jew l-għażla tat-tabib ta' jew methotrexate jew bexarotene. Pazjenti b'pcALCL kienu irċiew jew terapija ta' radjazzjoni fil-passat jew mill-inqas 1 terapija sistematika fil-passat, u pazjenti b'MF kienu rċiew mill-inqas 1 terapija sistematika fil-passat. Pazjenti b'dijanjosi fl-istess hin ta' ALCL sistemika, sindrome ta' Sezary u limfoma oħra mhux ta' Hodgkin (ħlief għal lymphomatoid papulosis [LyP]), ġew esklużi minn dan l-istudju. Il-pazjenti ġew ittrattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għal sa 16-il ċiklu jew għażla tat-tabib għal sa 48 ġimgħa. In-numru medjan ta' ċikli kien ta' madwar 12-il ċiklu fil-parti tal-istudju dwar ADCETRIS. Fl-parti tal-istudju dwar l-għażla tal-tabib, it-tul medjan tat-trattament (numru ta' ċikli) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu bexarotene, kien ta' madwar 16-il ġimgħa (5.5 ċikli), u 11-il ġimgħa (3 ċikli) għall-pazjenti li kienu qed jirċievu methotrexate. Tabella 17 tipprovdi sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi.

Tabella 17: Sommarju tal-karatteristiċi tal-pazjent u tal-marda fil-linja bażi fl-istudju ta' fażi 3 dwar CTCL (Popolazzjoni ITT)

Karatteristiċi tal-pazjent	ADCETRIS n = 64	Ghażla tat-Tabib (Methotrexate jew Bexarotene) n = 64
Medjan ta' età (medda)	62 sena (22-83)	58.5 snin (22-83)
Pazjenti li kellhom ≥ 65 sena n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sess tal-Persuna, n (%)	33M (52%)/31F (48%)	37M (58%)/27F (42%)
Stat ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Karatteristiċi tal-marda		
Numru medjan ta' terapiji fil-passat (medda)	4 (0-13)	3.5 (1-15)
Numru medjan ta' terapiji diretti lejn il-ġilda (medda)	1 (0-6)	1 (0-9)
Numru medjan ta' terapiji sistemici (medda)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Bikri (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avvanzat (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n(%)	16 (25)	15 (23)
Ġilda biss	9 (56)	11 (73)
Mard barra l-ġilda	7 (44)	4 (27)

^a Pazjent wiehed f'kull parti tal-istudju kellu staging data mhux kompleta, u din mhijiex inkluża fit-tabella.

L-aktar terapiji komuni diretti lejn il-ġilda fil-passat fil-popolazzjoni ITT kienu radjoterapija (64%), fototerapija (48%) u sterojdi topiċi (17%). L-aktar terapiji sistemici komuni fil-passat fil-popolazzjoni ITT kienu kimoterapija (71%), immunoterapija (43%) u bexarotene (38%).

Il-punt aħħari primarju kienet ir-rata ta' rispons oġġettiv li ddum mill-inqas 4 xhur (ORR4) (it-tul mill-ewwel rispons sal-aħħar rispons ≥ 4 xhur), kif determinat mir-reviżjoni indipendenti tal-Punteġġ Globali tar-Rispons (GRS, Global Response Score), li kienet tikkonsisti minn evalwazzjonijiet tal-ġilda (modified severity weighted assessment tool [mSWAT] kif evalwata skont l-investigatur), evalwazzjoni nodali u radjografika vixxerali, u l-osservazzjoni ta' ċelluli ta' Sézary li jiċċirkolaw (Olsen 2011). Tabella 18 tinkludi r-risultati għal ORR4 u punti aħħarin ewlenin oħrajn.

Tabella 18: Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'CTCL Ittrattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS kull 3 ġimgħat (Popolazzjoni ITT)

	ADCETRIS (n = 64)	Għażla tat-Tabib (Methotrexate jew Bexarotene) n = 64
Rata ta' Rispons Ogġettivi li ddum mill-inqas 4 xhur (ORR4) skont IRF		
N (%)	36 (56.3)	8 (12.5)
Differenza Perċentwali (95% CI)		43.8 (29.1, 58.4)
valur p		< 0.001
Rispons Komplet (CR) skont IRF		
N (%)	10 (15.6)	1 (1.6)
Differenza Perċentwali (95% CI)		14.1 (-4.0, 31.5)
Valur p aġġustat ^a		0.0046
Sopravivenza Mingħajr Progressjoni (PFS, Progression Free Survival) skont IRF		
Medjan (xhur)	16.7	3.5
Proporzjon tal-periklu		0.270
95% CI		(0.17, 0.43)
Valur p aġġustat ^a		< 0.001

^a Ikkalkulat minn proċedura Holm ippizata (weighted).

Analizzijiet ta' sottogrupp speċifikati minn qabel ta' ORR4 skont IRF twettqu skont is-sottotip ta' CTCL tal-pazjenti, l-għażla tat-ttrattament tat-tobba, stat ta' ECOG fil-linja bażi ECOG, età, sess, u reġjun ġeografiku. L-analizzijiet urew andament konsistenti lejn il-benefiċċju għal pazjenti li rċievew ADCETRIS meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew għażla tat-tabib. ORR4 kien 50% u 75% fil-parti tal-istudju dwar ADCETRIS kontra 10.2% u 20% fil-parti tal-istudju dwar l-għażla tat-tabib għal MF u pALCL, rispettivament.

Ma ġew osservati l-ebda differenzi sinifikanti fil-kwalità tal-hajja (evalwati mill-kwestjonarju EuroQol b'ħames dimensjonijiet [EQ -5D] u l-Functional Assessment of Cancer Therapy-General [FACT-G]) bejn il-partijiet tal-istudju dwar it-ttrattament.

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS ġew evalwati f'żewġ studji addizzjonali open-label li saru fuq 108 pazjenti b'CD30+ CTCL rikaduta (li jinkludu pazjenti b'MF u pALCL kif ukoll SS, Lyp u istoloġija CTCL mħallta), irrispettivament mil-livell ta' espressjoni ta' CD30. Il-pazjenti ġew ittrattati b'ADCETRIS 1.8 mg/kg ġol-vini fuq perjodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat għal sa 16-il ċiklu. Ir-rizultati tas-sigurtà u l-effikaċja f'dawn l-istudji kienu konsistenti mar-rizultati fi Studju C25001. Ir-rati ta' rispons globali għal MF kienu 54-66%; pALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; u istoloġija CTCL mħallta, 82-85%.

Popolazzjoni pedjatrika

Terapija kombinata C25004

Is-sigurtà u l-attività kontra t-tumur ta' ADCETRIS kienet evalwata fi prova open-label, multicentrika f'59 pazjent pedjatriku (6-17-il sena) b'HL CD30+ klassika fi stadju avanzat li qatt ma kienet ittrattata qabel flimkien ma' kimoterapija (doxorubicin [A], vinblastine [V] u dacarbazine [D] [AVD]). Il-pazjenti kollha kellhom marda b'espressjoni ta' CD30 ikkonfermata istoloġikament. Disgħa u ħamsin fil-mija tal-pazjenti (n = 35) kellhom involviment tas-siti ekstrasnodali. Id-59 pazjent pedjatriku kollha kienu ttrattati f'jiem 1 u 15 ta' kull ċiklu ta' 28 jum b'48 mg/m² ta' ADCETRIS mogħti bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta + doxorubicin 25 mg/m², vinblastine 6 mg/m², u dacarbazine 375 mg/m². Id-doża bbażata fuq il-BSA (*body surface area* - erja tas-superfiċje tal-ġisem) ta' ADCETRIS kienet magħżula biex taqbel mal-esponimenti tal-PK osservati fl-adulti fi Studju C25003. Id-doża massima tollerata (MTD - *maximum tolerated dose*) pedjatrika ma ntlahqitx. Il-maġġoranza tal-pazjenti (88%) kisbu rispons ogġettiv mill-evalwazzjoni IRF (*inpatient rehabilitation facility* -

faċilità tar-riabilitazzjoni fl-isptar) fl-EOT (*end of treatment* - tmiem it-trattament), b'76% jiksbu CR (*complete response* - rispons komplet). Ma miet l-ebda pazjent. Total ta' 13-il pazjent (22%) fil-popolazzjoni ta' sigurtà kienu rrapportati li rċevew irradjazzjoni wara Ċiklu 6.

Monoterapija C25002

Is-sigurtà, il-farmakokinetika u l-attività kontra t-tumuri ta' ADCETRIS f'36 pazjent pedjatriku (li kellhom minn 7-17-il sena) b'r/r HL u sALCL (tfal li kellhom 7-11-il sena, n = 12 u adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena, n = 24), ġew evalwati fi studju ta' fażi 1/2, open-label, b'medicina waħda (single agent), multicentriku, b'doża dejjem tiżdied (C25002). Fażi 1 tal-istudju evalwat il-profil tas-sigurtà (ara sezzjoni 4.8), stabbiliet id-doża massima pedjatrika ttollerata (MTD, maximum tolerated dose) u/jew id-doża rakkomandata ta' fażi 2 (RP2D, recommended phase 2 dose), u evalwat il-farmakokinetika ta' ADCETRIS (ara sezzjoni 5.2). Fażi 1 kienet tinkludi 3 pazjenti b'r/r HL ittrattati b'doża ta' 1.4 mg/kg u 9 pazjenti (7 b'r/r HL u 2 b'sALCL) ittrattati b'doża ta' 1.8 mg/kg. L-MTD ma ntlahqitx. L-RP2D ġiet stabbilita li hi 1.8 mg/kg. Matul l-istudju, total ta' 16-il pazjent b'r/r HL u 17-il pazjent b'r/r sALCL, li minnhom 10 kienu fl-ewwel rikaduta, ġew ittattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS. Ir-rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) skont il-faċilità ta' revizzjoni indipendenti (IRF, independent review facility) ġiet analizzata matul iż-żewġ fażijiet tal-istudju fl-RP2D. Minn dawn it-33 pazjent li rċivew l-RP2D, 32 setgħu jiġu evalwati għal rispons. L-ORR kienet ta' 47% f'pazjenti b'r/r HL li fihom ir-rispons seta' jiġi evalwat, 53% f'pazjenti b'r/r sALCL, u 60% f'pazjenti b'sALCL fl-ewwel rikaduta. Tmien pazjenti b'HL u 9 pazjenti b'sALCL komplew biex irċivew SCT wara t-trattament b'ADCETRIS.

5.2 Taghrif farmakokinetiku

Monoterapija

Il-farmakokinetika ta' brentuximab vedotin kienet evalwata fi studji ta' fażi 1 u f'analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' dejta minn 314-il pazjent. Fil-provi kliniċi kollha, brentuximab vedotin ingħata bhala infużjoni fil-vini.

Konċentrazzjonijiet massimi ta' brentuximab vedotin ADC kienu tipikament osservati fl-aħħar tal-infużjoni jew fil-punt ta' hin tat-tehid tal-kampjun l-eqreb għall-aħħar tal-infużjoni. Tnaqqis multiesponenzjali fil-konċentrazzjonijiet fis-serum ta' ADC kien osservat b'half-life terminali ta' madwar 4 sa 6 ijiem. L-esponimenti kienu f'it jew wisq proporzjonali mad-doża. Kienet osservata akkumulazzjoni żgħira ħafna għal-ebda akkumulazzjoni ta' ADC b'doži multipli bl-iskeda ta' kull 3 ġimgħat, konsistenti mal-istima tal-half-life terminali. C_{max} u AUC ta' ADC tipiċi wara doża waħda ta' 1.8 mg/kg fi studju ta' fażi 1 kienu madwar 31.98 µg/ml u 79.41 µg/ml x jum rispettivament.

MMAE huwa l-metabolit prinċipali ta' brentuximab vedotin. C_{max} , AUC u Tmax medjana ta' MMAE wara doża waħda ta' 1.8 mg/kg ta' ADC fi studju ta' fażi 1 kienu madwar 4.97 ng/ml, 37.03 ng/ml x jum u 2.09 jiem rispettivament. Esponimenti għal MMAE naqsu wara doži multipli ta' brentuximab vedotin b'madwar 50% sa 80% tal-esponiment tal-ewwel doża tiġi osservata f'doži sussegwenti. MMAE jiġi mmetabolizzat b'mod ulterjuri l-aktar għal metabolit potenti ugwalment; madankollu, l-esponiment tiegħu hu ordni ta' kobor iktar baxxa minn dik ta' MMAE. Għalhekk, mhuwiex probabbli li se jkollu kwalunkwe kontribuzzjoni sostanzjali għall-effetti sistematiċi ta' MMAE.

Fl-ewwel ċiklu, l-espożizzjoni MMAE oghla kienet assoċjata ma' tnaqqis assolut fl-għadd tan-newtrofili.

Terapija kombinata

Il-farmakokinetiċi ta' ADCETRIS flimkien ma' AVD kienu evalwati fi studju wiehed ta' fażi 3 f'661 pazjent. L-analizi farmakokinetika tal-popolazzjoni indikat li l-farmakokinetiċi ta' ADCETRIS flimkien ma' AVD kienu konsistenti għal dawk fil-monoterapija.

Wara numru ta' doži, b'infużjoni fil-vini ta' 1.2 mg/kg ta' brentuximab vedotin kull ġimagħtejn, il-konċentrazzjonijiet massimi fis-serum ta' ADC kienu osservati fit-tmiem tal-infużjoni u l-eliminazzjoni wriet tnaqqis multi-esponenzjali b' $t_{1/2z}$ ta' madwar 4 sa 5 ijiem. Il-konċentrazzjonijiet massimi tal-plażma ta' MMAE kienu osservati madwar jumejn wara t-tmiem tal-infużjoni, u kienu juru tnaqqis mono-esponenzjali b' $t_{1/2z}$ ta' madwar 3 sa 4 ijiem.

Wara numru ta' doži, b'infużjoni fil-vini ta' 1.2 mg/kg ta' brentuximab vedotin kull ġimagħtejn, intlaħqu konċentrazzjonijiet ta' livell baxx tal-istat stabbli ta' ADC u MMAE saċ-Ċiklu 3. Ladarba ntlahaq l-istat stabbli, il-PK ta' ADC ma deherx li nbidel biż-żmien. L-akkumulazzjoni ADC (kif ivvalutat minn AUC_{14D} bejn Ċiklu 1 u Ċiklu 3) kienet ta' 1.27 darbiet. L-esponiment għall-MMAE (kif ivvalutat minn AUC_{14D} bejn Ċiklu 1 u Ċiklu 3) deher jonqos biż-żmien b'madwar 50%.

Il-farmakokinetika ta' ADCETRIS flimkien ma' CHP kienet evalwata fi studju wiehed ta' fażi 3 f'223 pazjent (SGN35-014). Wara infużjoni IV ta' doži multipli ta' 1.8 mg/kg ADCETRIS kull 3 ġimghat, il-farmakokinetika ta' ADC u MMAE kienet simili għal dik ta' monoterapja.

Distribuzzjoni

In vitro, it-twahhil ta' MMAE ma' proteini umani fis-serum varja minn 68-82%. MMAE mhux probabbli li jispostja jew li jiġi spostjat minn mediċini li jeħlu ħafna ma' proteini. *In vitro*, MMAE kien substrat ta' P-gp u ma kienx inibitur ta' P-gp f'konċentrazzjonijiet kliniċi.

Fil-bnedmin, il-volum ta' distribuzzjoni medju fi stat fiss kien madwar 6-10 L għal ADC. Ibbażat fuq stima ta' PK tal-popolazzjoni l-volum ċentrali apparenti ta' distribuzzjoni tipiku ta' MMAE kienu ta' 35.5 L.

Bijotrasformazzjoni

ADC huwa mistenni li jiġi kkatabolizzat bħala proteina bl-aċidi amminiċi komponenti tiegħu riċiklati jew eliminati.

Dejta *in vivo* dwar l-animali u l-bnedmin tissuġġerixxi li frazzjoni żgħira biss ta' MMAE rilaxxat minn brentuximab vedotin huwa metabolizzat. Il-livelli ta' metaboliti ta' MMAE ma ġewx imkejla fil-plażma umana. Mill-inqas metabolit wiehed ta' MMAE intwera li huwa attiv *in vitro*.

MMAE huwa substrat ta' CYP3A4 u possibbilment ta' CYP2D6. Dejta *in vitro* tindika li l-metaboliżmu ta' MMAE li jseħħ huwa primarjament permezz ta' ossidazzjoni minn CYP3A4/5. Studji *in vitro* bl-użu ta' mikrosomi tal-fwied uman jindikaw li MMAE jinibixxi CYP3A4/5 biss f'konċentrazzjonijiet ħafna oġġla milli kien miksut matul applikazzjoni klinika. MMAE ma jinibixxi isoformi oħra.

MMAE ma ikkaġuna l-ebda enzimi CYP450 maġġuri f'kulturii primarji ta' epatoċiti umani.

Eliminazzjoni

L-ADC huwa eliminat permezz ta' kataboliżmu b'CL tipika stmata u half-life ta' 1.5 L/jum u 4-6 tjiem rispettivament.

L-eliminazzjoni ta' MMAE kienet limitata mir-rata ta' rilaxx tiegħu minn ADC, CL u half-life apparenti tipiċi ta' MMAE kienu ta' 19.99 L/jum u 3-4 tjiem rispettivament.

Studju ta' eskrezzjoni twettaq f'pazjenti li rċewew doża ta' 1.8 mg/kg ta' brentuximab vedotin. Madwar 24% ta' MMAE totali mogħti bħala parti mill-ADC matul infużjoni ta' brentuximab vedotin kien irkuprat fl-awrina u fl-ippurgar fuq perijodu ta' ġimgha waħda. Mill-MMAE irkuprat, madwar 72% kien irkuprat fl-ippurgar. Ammont iżgħar ta' MMAE (28%) kien eliminat fl-awrina.

Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

Analizi tal-PK tal-popolazzjoni wriet li l-konċentrazzjoni ta' albumin fis-serum fil-linja bażi kienet kovarjanti sinifikanti tat-tneħħija ta' MMAE. L-analizi indikat li t-tneħħija ta' MMAE kienet 2 darbiet baxxa f'pazjenti b'konċentrazzjonijiet baxxi ta' albumina fis-serum < 3.0 g/dL meta mqabbel ma' pazjenti b'konċentrazzjonijiet ta' albumina fis-serum fil-firxa normali.

Indeboliment epatiku

Studju evalwa l-PK ta' brentuximab vedotin u MMAE wara l-ġhoti ta' 1.2 mg/kg ta' ADCETRIS lil pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif (Child-Pugh A; n = 1), moderat (Child-Pugh B; n = 5) u sever (Child-Pugh C; n = 1). Imqabbla ma' pazjenti b'funzjoni normali tal-fwied, l-esponiment għal MMAE żdied b'madwar 2.3 darbiet (CI ta' 90% 1.27-4.12-il darba) f'pazjenti b'indeboliment epatiku.

Indeboliment renali

Studju evalwa l-PK ta' brentuximab vedotin u MMAE wara l-ġhoti ta' 1.2 mg/kg ta' ADCETRIS lil pazjenti b'indeboliment renali ħafif (n = 4), moderat (n = 3) u sever (n = 3). Imqabbla ma' pazjenti b'funzjoni renali normali, l-esponiment għal MMAE żdied b'madwar 1.9 darbiet (CI ta' 90% 0.85-4.21 darba) f'pazjenti b'indeboliment renali sever (tneħħija tal-kreatinina ta' < 30 ml/min). Ma kien osservat l-ebda effett f'pazjenti b'indeboliment renali ħafif jew moderat.

Anzjani

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' brentuximab vedotin ġiet eżaminati minn diversi studji, li jinkludu dejta minn 380 pazjent li kellhom sa 87 sena (34 pazjent li kellhom ≥ 65- < 75 sena, u 17-il pazjent li kellhom ≥ 75 sena). Aktar minn hekk, il-farmakokinetiċi tal-popolazzjoni ta' brentuximab vedotin flimkien ma' AVD ġew eżaminati, inkluż id-data minn 661 pazjent li kellhom sa 82 sena (42 pazjent li kellhom ≥ 65- < 75 sena, u 17-il pazjent li kellhom ≥ 75 sena). L-influenza tal-età fuq il-farmakokinetika ġiet investigata f'kull analiżi u ma kinitx kovarjat sinifikanti.

Popolazzjoni pedjatrika

Monoterapija

C25002

Il-farmakokinetika ta' ADC u MMAE ta' brentuximab vedotin wara infużjoni ġol-vina ta' 30 minuta ta' BV mogħtija f'rata ta' 1.4 mg/kg jew 1.8 mg/kg, mogħtija kull 3 ġimġhat, ġiet evalwata fi prova klinika ta' fażi 1/2 li saret fuq 36 pazjent pedjatriku (li kellhom minn 7-17-il sena) b'r/r HL u b'sALCL (tfal li kellhom minn 7-11-il sena, n = 12 u adolexxenti li kellhom minn 12 sa 17-il sena, n = 24) (ara sezzjoni 5.1). Is- C_{max} ta' ADC tipikament ġiet osservata fit-tmiem tal-infużjoni jew fil-kampjun li kien l-egreb għat-tmiem tal-infużjoni. Tnaqqis multi-esponenzjali fil-konċentrazzjonijiet ta' ADC fis-serum ġie osservat b'half-life terminali ta' madwar 4 sa 5 ijiem. L-esponimenti kienu bejn wieħed u ieħor proporzjonali għad-doża, b'andament osservat għal esponimenti ta' ADC aktar baxxi f'etajiet/piżijiet tal-ġisem aktar baxxi fil-popolazzjoni tal-istudju. L-AUC medjan ta' ADC fit-tfal u adolexxenti minn dan l-istudju kienet ta' madwar 14% u 3% aktar baxxa milli f'pazjenti adulti, rispettivament, filwaqt li l-esponimenti ta' MMAE kienu 53% aktar baxxi u 13% oġhla, rispettivament, milli f'pazjenti adulti. Il-medjan tas- C_{max} u l-AUC ta' ADC wara doża waħda ta' 1.8 mg/kg kienu 29.8 µg/mL, 67.9 µg*jum/mL, rispettivament, f'pazjenti li kellhom < 12-il sena, u 34.4 µg/mL u 77.8 µg*jum/mL, rispettivament, f'pazjenti li kellhom ≥ 12-il sena. Il-medjan tas- C_{max} , AUC, u T_{max} ta' MMAE wara doża waħda ta' 1.8 mg/kg kien ta' 3.73 ng/mL, 17.3 ng*jum/mL, u 1.92 jiem, rispettivament, f'pazjenti li kellhom < 12-il sena, u 6.33 ng/mL, 42.3 ng*jum/mL, u 1.82 jiem, rispettivament, f'pazjenti li kellhom ≥ 12-il sena. Kien hemm andament ta' zieda fit-tneħħija ta' brentuximab vedotin f'pazjenti pedjatriċi li kienu kkonfermati li huma pożittivi għal ADAs. L-ebda pazjenti li kellhom < 12-il sena (0 minn 11) u 2 pazjenti li kellhom ≥ 12-il sena (2 minn 23) saru pożittivi għal ADA b'mod persistenti.

Il-farmakokinetika ta' brentuximab vedotin ADC u MMAE wara infużjoni ġol-vini ta' 30 minuta ta' BV mogħti b' doża ta' 48 mg/m² kull ġimagħtejn flimkien ma' doxorubicin, vinblastine, and dacarbazine (AVD) kienu evalwati fi prova klinika ta' fażi 1/2 f' 59 pazjent pedjatriku (6-17-il sena) b' limfoma ta' Hodgkin klassika CD30+ fi stadju avvanzat li kienet għadha kemm għet iddijanostikata (tfal li kellhom bejn 6-11 il-sena, n = 11 u adolexxenti li kellhom bejn 12-17-il sena, n = 48). Is-C_{max} ta' ADC seħhet fis-serum bejn wieħed u ieħor lejn l-aħħar tal-infużjoni u niżlet b' mod multiesponenzjali b' half-life terminali ta' madwar 4 ijiem. Is-C_{max} ta' MMAE seħhet fil-plażma bejn wieħed u ieħor jumejn wara l-ġhoti ta' BV b' half-life ta' madwar jumejn. Is-C_{max} u l-AUC tal-medja ġeometrika ta' ADC wara doża waħda ta' 48 mg/m² kienu 22.5 µg/mL u 46.7 µg*jum/mL, rispettivament. Is-C_{max} u l-AUC tal-medja ġeometrika ta' MMAE wara doża waħda ta' 48 mg/m² kienu 4.9 ng/mL u 27.2 ng*jum/mL, rispettivament. Inkisbu esponimenti tal-ADC simili wara dożaġġ ta' BV ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-ġisem b' 48 mg/m² flimkien ma' AVD fost il-gruppi ta' età pedjatrika (< 12-il sena, 12 – 16-il sena u > 16-il sena).

5.3 Tagħrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

MMAE intwera li għandu propjetajiet aneugeniċi fi studju *in vivo* fuq mikronukleju tal-mudullun tal-għadam tal-far. Dawn ir-riżultati kienu konsistenti mal-effett farmakoloġiku ta' MMAE fuq l-apparat mitotiku (tfixkil tan-network ta' mikrotubuli) fiċ-ċelluli.

L-effetti ta' brentuximab vedotin fuq il-fertilità maskili u femminili tal-bniedem ma ġewx studjati. Madankollu, riżultati ta' studji dwar l-effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien jindikaw l-potenzjal għal brentuximab vedotin biex itellef il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità maskili. Atrofija u degenerazzjoni testikulari kienu parzjalment reversibbli wara perijodu ta' 16-il ġimgħa mingħajr kura.

Brentuximab vedotin ikkawża mewt tal-embrijuni u feti f' firien nisa tqal.

Fi studji mhux kliniċi, kienu osservati tnaqqis tal-limfojde u tnaqqis fil-piż tat-timu, konsistenti mat-tfixkil farmakoloġiku tal-mikrotubuli kkawżat minn MMAE derivat minn brentuximab vedotin.

6. TAGHRIF FARMACEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Citric acid monohydrate (għal aġġustament tal-pH)
Sodium citrate dihydrate (għal aġġustament tal-pH)
α,α-Trehalose dihydrate
Polysorbate 80

6.2 Inkompatibbiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f'sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

4 snin.

Wara r-rikostituzzjoni / dilwizzjoni, mill-aspett mikrobijoloġiku, il-prodott għandu jintuża immedjatament. Madankollu, l-istabbiltà kimika u fiżika waqt l-użu tas-soluzzjoni dilwita ntweriet għal 24 siegħa f' temperatura ta' 2 °C-8 °C.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2 °C-8 °C).

Tagħmlux fil-friza

Żomm il-kunjett fil-kartuna oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Kunjett magħmul minn ħġieġ tip I b'tapp tal-lakstu butyl u b'siġill flip-off tal-aluminju/plastik, li fih 50 mg trab.

Pakkett ta' kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Prekawzjonijiet ġenerali

Għandhom jiġu kkunsidrati proċeduri għall-immaniġġar u r-rimi xieraq ta' prodotti mediċinali kontra l-kanċer.

Għandha tiġi segwita teknika asettika xierqa matul l-immaniġġar kollu ta' dan il-prodott mediċinali.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Kull kunjett għal użu ta' darba għandu jiġi rikostitwit b' 10.5 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sa konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/ml. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' 10% li jagħti 55 mg ta' ADCETRIS f'kull kunjett u volum totali rikostitwit ta' 11 ml.

1. Idderieġi il-fluss lejn il-ġenb tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab magħqud jew it-trab.
2. Dawwar il-kunjett bil-mod biex tgħin id-dissoluzzjoni. THAWWADX IL-KUNJETT.
3. Is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett hija soluzzjoni ċara għal ftit opalexxenti, bla kulur, b'pH finali ta' 6.6.
4. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal kwalunkwe frak barrani u/jew tibdil fil-kulur. Fil-każ li waħda jew l-oħra tiġi osservata, armi l-prodott mediċinali.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni

L-ammont xieraq ta' ADCETRIS rikostitwit għandu jingibed mill-kunjett(i) u jiżdied ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.4-1.2 mg/ml ta' ADCETRIS. Il-volum ta' dilwent irrakkomandat huwa ta' 150 ml. ADCETRIS diġà rikostitwit jista' jiġi dilwit ukoll f' 5% dextrose għall-injezzjoni jew Lactated Ringer għall-injezzjoni.

Aqleb il-borża ta' taħt fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni li jkun fiha ADCETRIS. THAWWADX IL-BORŻA.

Kull porzjon li jibqa fil-kunjett, wara l-irtirar tal-volum biex jiġi dilwit, għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Iżżidx prodotti mediċinali oħra mas-soluzzjoni għall-infużjoni ippreparata ta' ADCETRIS jew mas-sett għall-infużjoni fil-vini. Wara l-għoti, l-linja ta' infużjoni għandha titlaħlaħ b'soluzzjoni

għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, 5% dextrose għall-injezzjoni, jew Lactated Ringer għall-injezzjoni.

Wara d-dilwizzjoni, għati is-soluzzjoni ta' ADCETRIS immedjatament permezz ta' infużjoni bir-rata ta' infużjoni rrakkomandata.

Iż-żmien totali ta' hażna tas-soluzzjoni mir-rikostituzzjoni sal-infużjoni m' għandux jaqbeż 24 siegħa.

Determinazzjoni tal-ammont ta' dożaġġ:

Kalkolu biex tiġi determinata d-doża totali ta' ADCETRIS (ml) li għandha tiġi dilwita aktar (ara sezzjoni 4.2):

$$\frac{\text{Doża ta' ADCETRIS (mg/kg) x piż tal-gisem tal-pazjent (kg)}}{\text{Koncentrazzjoni tal-kunjett rikostitwit (5 mg/mL)}} = \text{Doża totali ta' ADCETRIS (mL) li għandha tiġi dilwita aktar}$$

Nota: Jekk il-piż tal-pazjent huwa aktar minn 100 kg, il-kalkolu tad-doża għandu juża 100 kg. Id-doża massima rrakkomandata hija ta' 180 mg.

Kalkolu biex jiġi stabbilit in-numru ta' kunjetti ta' ADCETRIS meħtieġa:

$$\frac{\text{Doża totali ta' ADCETRIS (mL) li għandha tingħata}}{\text{Volum totali kull kunjett (10 mL/kunjett)}} = \text{Numru ta' kunjetti ta' ADCETRIS meħtieġa}$$

Tabella 19: Kampjuni ta' kalkoli għall-pazjenti li qed jirċievu d-doża rrakkomandata ta' 1.8 mg/kg, 1.2 mg/kg jew 0.9 mg/kg ta' ADCETRIS għall-piż li jvarja minn 60 kg sa 120 kg^{a, b}

Doża rrakkomandata	Piż tal-pazjent (kg)	Doża totali = Piż tal-pazjent multiplikat bid-doża rrakkomandata	Volum totali li għandu jiġi dilwit ^c = doża totali diviża bil-koncentrazzjoni tal-kunjett rikostitwit [5 mg/ml]	Numru ta' kunjetti meħtieġa = volum totali li għandu jiġi dilwit diviż bil-volum totali f'kull kunjett [10 ml/kunjett]
1.8 mg/kg (sa massimu ta' 180 mg)	60 kg	108 mg	21.6 mL	2.16 kunjetti
	80 kg	144 mg	28.8 mL	2.88 kunjetti
	100 kg	180 mg	36 mL	3.6 kunjetti
	120 kg ^d	180 mg	36 mL	3.6 kunjetti
1.2 mg/kg (sa massimu ta' 120 mg)	60 kg	72 mg	14.4 mL	1.44 kunjetti
	80 kg	96 mg	19.2 mL	1.92 kunjetti
	100 kg	120 mg	24 mL	2.4 kunjetti
	120 kg ^d	120 mg	24 mL	2.4 kunjetti
0.9 mg/kg (sa massimu ta' 90 mg)	60 kg	54 mg	10.8 mL	1.08 kunjetti
	80 kg	72 mg	14.4 mL	1.44 kunjetti
	100 kg	90 mg	18 mL	1.8 kunjetti
	120 kg ^d	90 mg	18 mL	1.8 kunjetti

a. Din it-tabella tipprovdi kalkoli ta' kampjuni għal pazjenti adulti.

b. Għal pazjenti adulti li qed jiġu studjati fi provi kliniċi (b'età ta' 6-17-il sena), id-dożaġġ ibbażat fuq l-erja tas-superfiċje tal-gisem kien ikkalkulat bħala 48 mg/m² kull ġimagħtejn flimkien ma' AVD f'ċiklu ta' 28 jum jew 72 mg/m² kull tliet ġimgħat bħala monoterapija. (Ara sezzjonijiet 5.1 u 5.2 għal informazzjoni dwar il-provi kliniċi mwettqa f'pazjenti pedjatriċi.)

c. Biex jiġi dilwit f'150 ml ta' dilwent u jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' 30 minuta.

d. Jekk il-piż tal-pazjent ikun ta' aktar minn 100 kg, il-kalkolazzjoni tad-doża għandha tuża 100 kg.

Rimi

ADCETRIS huwa għall-użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-ligijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka
medinfoEMEA@takeda.com

8. NUMRU TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/794/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 25 ta' Ottubru, 2012

Data tal-aħħar tiġdid: 16 ta' Settembru 2021

10. DATA TA' REVIŻJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu/>.

ANNEX II

- A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ
TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONI RIGWARD
IL-PROVVISTA U L-UŻU**
- Ċ. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA
TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ.**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET
FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifatturi tas-sustanza bijoloġika attiva

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
United Kingdom

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Switzerland

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

Isem u indirizz tal-manifatturi responsabbli għall-ħruġ tal-lott.

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

- **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mniżżla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunke aġġornament sussegwenti ppubblikati fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

- **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakoviġilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Medicini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta sistema tal- ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlaħaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

ADCETRIS 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
brentuximab vedotin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 50 mg ta' brentuximab vedotin

Wara r-rikostituzzjoni kull kunjett fih 5 mg/ml ta' brentuximab vedotin

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Eċċipjenti: Citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, α,α -trehalose dihydrate, polysorbate 80
Ara l-fuljett ta' tagħrif għal aktar informazzjoni

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
Kunjett 1

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Għall-użu għol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni
Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.

6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

EXP

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Aħżen fi frigg
Tagħmlux fil-friza
Żomm il-kunjett fil-kartuna originali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GHAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

Għall-użu ta' darba biss

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/12/794/001

13. NUMRU TAL-LOTT

Lot

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

Prodott mediċinali li jingħata bir-riċetta tat-tabib.

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - *DATA* LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
TIKKETTA TAL-KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

ADCETRIS 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
brentuximab vedotin
Għall-użu IV

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għall-użu fil-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni

3. DATA TA' SKADENZA

EXP

4. NUMRU TAL-LOTT

Lot

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

50 mg

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' tagħrif: Informazzjoni għall-pazjent

ADCETRIS 50 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni brentuximab vedotin

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-medicina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib tiegħek.
- Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett:

1. X'inhum Adcetris u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Adcetris
3. Kif se jingħata Adcetris
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħżen Adcetris
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhum Adcetris u għalxiex jintuża

Adcetris fih is-sustanza attiva **brentuximab vedotin**, sustanza kontra l-kanċer, li hija magħmula minn antikorp monoklonali marbuta ma' sustanza maħsuba biex toqtol ċelluli tal-kanċer. Din is-sustanza titwassal saċ-ċelluli tal-kanċer mill-antikorp monoklonali. Antikorp monoklonali huwa proteina li tagħraf ċertu ċelluli tal-kanċer.

Limfoma ta' Hodgkin, limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi u limfoma taċ-ċelluli T tal-gilda huma tipi ta' kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demem.

Limfoma klassika ta' Hodgkin ikollha proteini speċifiċi fuq il-wieċ taċ-ċelluli li huma differenti minn limfoma mhux klassika ta' Hodgkin.

Adcetris jintuża biex jikkura l-pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin klassiku avanzat li ma kellhomx kura qabel. Adcetris se jingħata lilek flimkien ma' doxorubicin, vinblastine u dacarbazine li huma medicini tal-kimoterapija oħra li jintużaw biex jikkuraw l-limfoma ta' Hodgkin.

Adcetris jintuża waħdu biex inaqqas il-probabilità ta' limfoma klassika ta' Hodgkin li terġa' titfaċċa wara trapjant ta' ċelluli staminali f'pazjenti b'ċertu fatturi ta' riskju.

Adcetris jintuża wkoll waħdu biex jikkura limfoma klassika ta' Hodgkin li:

- reġgħet harget jew ma rrispondietx għall-infużjoni ta' ċelluli staminali f'saħħithom tiegħek stess fil-ġisem tiegħek (trapjant ta' ċelluli staminali awtologi), jew
- reġgħet harget jew qatt ma rrispondiet għal mill-inqas żewġ terapiji preċedenti, u fejn inti ma tistax tirċievi kura kombinati addizzjonali kontra l-kanċer jew ikollok trapjant ta' ċelluli staminali awtologi.

Limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi hija tip ta' limfoma mhux ta' Hodgkin li tinstab fil-glandoli limfatiċi tiegħek u/jew tul partijiet oħra ta' ġismek.

Adcetris jintuża għat-ttrattament ta' pazjenti b'limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi li qatt ma kienu ttrattati qabel. Adcetris se jingħatalek flimkien ma' cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone li huma medicini oħra ta' kimoterapija użati għat-ttrattament ta' dawn il-kondizzjonijiet.

Adcetris jintuża wkoll biex jikkura limfoma ta' ċelluli kbar anaplastiċi li:

- ma rrispondietx għal tipi oħra ta' kura kontra l-kanċer, jew
- reġgħet lura wara kura preċedenti kontra l-kanċer.

Limfoma taċ-ċelluli T tal-ġilda hu kanċer ta' ċertu tip ta' ċellula tad-demmm bajda msejja 'Ċellula T' li jaffettwa l-aktar il-ġilda. Adcetris jintuża biex jittratta limfoma taċ-ċelluli T tal-ġilda fejn tip speċifiku ta' proteina jkun preżenti fuq il-wiċċ taċ-ċelluli.

Adcetris jintuża għat-trattament ta' limfoma taċ-ċelluli T tal-ġilda f'pazjenti li fil-passat kienu rċievw mill-inqas mediċina waħda kontra l-kanċer li timxi fiċ-ċirkolazzjoni tad demm.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tinghata Adcetris

TUŻAX Adcetris jekk inti

- allergiku għal brentuximab vedotin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imnizzla fis-sezzjoni 6).
- bħalissa qed tuża bleomycin, sustanza kontra l-kanċer.

Twissijiet u prekawzjonijiet

Meta tirċievi din il-mediċina għall-ewwel darba u matul il-kors ta' kura, għid lit-tabib tiegħek jekk inti:

- ikollok konfużjoni, diffikultà biex taħseb, telf ta' memorja, vista mċajpra jew telf tal-vista, tnaqqis fis-saħħa, tnaqqis fil-kontroll jew fis-sensazzjoni f'wieħed mid-dirgħajn jew mir-riglejn, bidla fil-mod ta' kif timxi, jew telf ta' bilanċ, peress li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja u potenzjalment fatali fil-moħħ magħrufa bħala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Jekk ikollok dawn is-sintomi qabel il-kura b'din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatement dwar kwalunkwe bidla f'dawn is-sintomi. Għandek ukoll tinforma lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lil dawk li jieħdu ħsiebek dwar il-kura tiegħek, peress li dawn jistgħu jinnutaw sintomi li inti ma tindunax bihom
- ikollok uġiġħ sever u persistenti fl-istonku, bi jew mingħajr dardir u rimettar, minħabba li dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kundizzjoni serja u potenzjalment fatali magħrufa bħala pankreatite (infjammazzjoni tal-frixa.)
- ikollok qtugħ ta' nifs ġdid jew aggravar jew sogħla għax dawn jistgħu jkunu s-sintomi tal-kumplikazzjoni serja u potenzjalment fatali tal-pulmun (tossicità pulmonari)
- qed tieħu, jew tkun ħadt minn qabel, mediċini li jistgħu jaffettwaw is-sistema immuni tiegħek, bħal kimoterapija jew sustanzi immunosoppressivi
- għandek, jew taħseb li għandek, infezzjoni. Xi infezzjonijiet jistgħu jkunu serji u jistgħu jkunu kkawżati minn virusis, batterja, jew kawzi oħra li jistgħu jkunu ta' periklu għal ħajja
- ikollok ħoss ta' tisfir meta tieħu n-nifs (tharħir)/diffikultà biex tieħu nifs, urtikarja, ħakk, jew nefħa (sinjali ta' reazzjoni għall-infużjoni). Għal aktar informazzjoni dettaljata, ara "Reazzjonijiet għall-infużjoni" f'sezzjoni 4
- għandek xi problemi b'bidla fis-sensittività tal-ġilda, speċjalment fl-idejn jew saqajn, bħal tmemnim, tingiż, sensazzjoni ta' ħruq, uġiġħ, skomdu jew dgħjufija (newropatija)
- għandek uġiġħ ta' ras, thossok għajjen, ikollok esperjenza ta' sturdament, tidher pallidu/a (anemija), jew ikollok fsada mhux tas-soltu jew tbenġil taħt il-ġilda, fsada itwal mis-soltu wara li jidhulek id-demmm, jew fsada mill-ħanek tiegħek (tromboċitopenija)
- ikollok tkexkix jew tregħid, jew thoss is-sħana; għandek tieħu t-temperatura tiegħek għax jista' jkollok id-deni. Deni b'għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demmm jista' jkun sinjal ta' infezzjoni serja
- ikollok esperjenza ta' sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, tqalliġħ, nefħa, qtugħ ta' nifs, jew disturbu fir-ritmu tal-qalb (din tista' tkun kumplikazzjoni b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja magħrufa bħala sindrome tal-lisi tat-tumur)

- ikollok esperjenza ta' sintomi li jixbħu l-influenza segwiti b'raxx aħmar jew fil-vjola li juġġha u li jinfirex u nfafet inkluz distakkament estensiv tal-ġilda li jistgħa jkun fatali (din tista' tkun reazzjoni serja tal-ġilda magħrufa bħala sindrome Stevens-Johnson u nekrozi tossika tal-epiderme)
- tesperjenza raxx mifruħ, temperatura għolja tal-ġisem u noduli limfatiċi minfuħin (is-sindrome DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina)
- ikollok uġiġħ ġdid jew li jmur għall-aġħar fl-istonku, dardir, rimettar, stitikezza, għax dawn jistgħu jkunu sintomi ta' kumplikazzjoni serja u potenzjalment fatali fl-istonku u fl-imsaren (kumplikazzjonijiet gastrointestinali)
- ikollok testijiet tal-fwied b'riżultati mhux normali, għax dan jista' jkun relatat ma' feriti serji u potenzjalment fatali tal-fwied (epatotossicità). Mard tal-fwied u kundizzjonijiet mediċi oħrajn li setgħu kienu preżenti qabel ma tibda tieħu Adcetris u xi mediċini li bħalissa qed tieħu, jistgħu jżidu r-riskju ta' feriti fil-fwied
- thossok għajjen/a, tgħaddi awrina frekwenti, zieda fl-għatx, zieda fl-aptit b'telf ta' piż mhux intenzjonat, jew irritabilità (iperġlicemija)
- ikollok sensazzjoni ta' hruq, thoss uġiġħ jew sensitività fis-sit tal-infuzjoni jew madwaru waqt l-infuzjoni. Dan, jista' jindika li hemm tnixxija ta' Adcetris mill-vina. Għid lit-tabib jew lill-infermier tiegħek immedjatament. Jekk kien hemm tnixxija ta' Adcetris mill-vina, jistgħu jseħħu ħmura, uġiġħ, tibdil tal-kulur, nefħa, infafet jew tqaxxir tal-ġilda, jew infezzjoni tas-saffi aktar fondi tal-ġilda tiegħek (ċellulite) fis-sit tal-infuzjoni jew madwaru fi żmien ftit jiem jew ġimgħat wara l-infuzjoni
- għandek problemi fil-kliewi jew fil-fwied

It-tabib tiegħek se jagħmillek testijiet tad-demem regolari biex jiżgura li huwa sikur għalik li tirċievi din il-medicina.

Mediċini oħra u Adcetris

Għid lit-tabib tiegħek jekk qed tieħu, ħadt dan l-aħħar, jew jekk tibda tieħu xi medicina oħra. Dan jinkludi mediċini mill-ħxejjex u medicina oħra li tista' tikseb mingħajr riċetta.

Tqala, treddiġħ u fertilità

Inti u s-sieħeb/sieħba tiegħek għandkom tużaw żewġ metodi ta' kontraċezzjoni effettivi waqt il-kura tiegħek b'din il-medicina. Nisa għandhom ikomplu jużaw kontraċezzjoni għal 6 xhur wara l-aħħar doża ta' Adcetris.

Inti m'għandekx tuża din il-medicina jekk inti tqila sakemm inti u t-tabib tiegħek ma tiddeċidux li l-benefiċċju għalik huwa akbar mir-riskju potenzjali għat-tarbija mhux imwielda.

Huwa importanti li tgħid lit-tabib tiegħek qabel u waqt il-kura jekk inti tqila, taħseb li tista' tkun tqila, jew qed tippjana li jkollok tarbija.

Jekk qed tredda', għandek tiddiskuti mat-tabib tiegħek jekk għandekx tirċievi din il-medicina.

Irgiel li qed jiġu kkurati b'din il-medicina huma avżati biex ikollhom kampjuni tal-isperma iffriżati u maħżuna qabel il-kura. Irgiel huma avżati biex ma jnisslux tfal waqt il-kura b'din il-medicina u sa 6 xhur wara l-aħħar doża ta' din il-medicina.

Sewqan u thaddim ta' magni

Il-kura tiegħek tista' tinfluenza l-hila tiegħek biex issuq jew thaddem magni. Jekk thossok ma tiflaħx waqt il-kura m'għandekx issuq jew thaddem magni.

Adcetris fih sodium

Din il-medicina fiha 13.2 mg ta' sodium (komponent ewlieni tal-melħ tat-tisjir) f'kull kunjett. Dan huwa ekwivalenti għal 0.7% tal-ammont massimu rakkomandat ta' sodium li jista' jittiehed kuljum minn persuna adulta.

3. Kif se jinghata Adcetris

Jekk għandek xi mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib jew lill-infermier li qed jagħtik l-infuzjoni.

Doża u frekwenza

Id-doża ta' din il-medicina tiddependi mill-piż tal-ġisem tiegħek.

- Id-doża tas-soltu ta' Adcetris mogħtija flimkien ma' doxorubicin, vinblastine u dacarbazine hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija kull ġimagħtejn għal 6 xhur.
- Id-doża tas-soltu ta' Adcetris mogħtija flimkien ma' cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone hija ta' 1.8 mg/kg mogħtija kull 3 ġimgħat għal madwar 4-6 xhur.

Ara l-fuljett ta' tagħrif ta' dawn il-medicini mogħtija flimkien ma' Adcetris għal aktar informazzjoni dwar l-użu u l-effetti tagħhom. Wara l-ewwel doża ta' Adcetris flimkien mal-kimoterapija, it-tabib tiegħek jista' jagħtik medicina li tgħinek tipprevjeni l-iżvilupp jew tnaqqas is-severità ta' newtropenija (tnaqis tal-għadd ta' ċelluli bojod fid-demm) li tista' żżid ir-riskju ta' infezzjoni. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied peress li t-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-bidu tiegħek jew jista' ma jirrakkomandalekx Adcetris.

- Id-doża li s-soltu tingħata fil-bidu ta' Adcetris hija ta' 1.8 mg/kg, mogħtija darba kull 3 ġimgħat għal mhux aktar minn sena. It-tabib tiegħek jista' jnaqqas id-doża tal-bidu tiegħek għal 1.2 mg/kg jekk għandek problemi tal-kliewi jew tal-fwied.

Adcetris għandu jingħata lill-adulti biss. Mhux għall-użu fit-tfal.

Kif jingħata Adcetris

Din il-medicina tingħatalek fil-vina bħala infużjoni. Tingħata mit-tabib jew mill-infermier tiegħek fuq perijodu ta' 30 minuta. It-tabib jew l-infermier tiegħek se jissorveljawk ukoll waqt u wara l-infużjoni.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet ohra dwar l-użu ta' din il-medicina, staqsi lit-tabib tiegħek.

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull medicina ohra, din il-medicina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd.

Reazzjonijiet għall-infużjoni

Medicini ta' dan it-tip (antikorpi monoklonali) jistgħu jikkawżaw reazzjonijiet għall-infużjoni bħal:

- raxx
- qtugħ ta' nifs
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- sogħla
- sensazzjoni ta' għafis fis-sider
- deni

- uġiġh ta' dahar
- tkexkix
- uġiġh ta' ras
- thossok ma tiflaħx (dardir) jew tirremetti.

Reazzjonijiet għall-infużjoni għal din il-medicina jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10.

B'mod ġenerali, dawn it-tipi ta' reazzjonijiet isehħu fi ftit minuti sa diversi sigħat wara li titlesta l-infużjoni. Madankollu, huma jistgħu jiżviluppaw aktar minn bosta sigħat wara t-tmiem tal-infużjoni, iżda dan mhux komuni. Dawn ir-reazzjonijiet għall-infużjoni jistgħu jkunu serji jew anke fatali (magħrufa bħala reazzjoni anafilattika). Mhuwiex magħruf kemm frekwenti reazzjonijiet relatati mal-infużjoni għal din il-medicina huma serji jew fatali.

Inti tista' tingħata medicini oħra bħal

- antistamini, kortikosteroidi jew paracetamol

biex jgħinu jnaqqsu kwalunkwe reazzjonijiet elenkati għawn fuq jekk diġà kellek dawn meta irċevejt medicina ta' dan it-tip.

Jekk taħseb li xi darba qabel kellek reazzjoni simili, għid lit-tabib tiegħek QABEL ma tingħata din il-medicina.

Jekk tiżviluppa reazzjonijiet għall-infużjoni (kif iddikjarat qabel), it-tabib tiegħek jista' jieqaf jagħtik din il-medicina u jibda kura ta' support.

Jekk l-infużjoni tiegħek terġa' tinbeda, it-tabib tiegħek jista' jżid il-ħin li ddum biex tingħata l-infużjoni tiegħek biex tkun tista' tittollera aħjar.

Għid lit-tabib tiegħek minnufih jekk tinnota xi wiehed mis-sintomi li ġejjin peress li xi whud minnhom jistgħu jkunu sinjali ta' kondizzjoni serja jew possibilment fatali:

- sintomi ta' Lewkoencefalopatija multifokali progressiva (PML) bħal konfużjoni, problemi biex taħseb, telf ta' memorja, vista mċajpra jew telf tal-vista, tnaqqis fis-saħħa, tnaqqis fil-kontroll jew fis-sensazzjoni fi driegħ jew riġel wiehed, bidla fil-mod kif timxi, jew telf ta' bilanċ (għal informazzjoni aktar dettaljata, ara sezzjoni 2) (jaffettwaw inqas minn 1 minn kull 100 persuna)
- sintomi ta' infjammazzjoni tal-frixa (pankreatite) bħal uġiġh fl-istonku sever u persistenti, bi jew mingħajr dardir u rimettar (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna).
- qtugħ ta' nifs jew sogħla (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuna)
- sintomi li jixbħu l-influenza segwiti b'raxx aħmar jew fil-vjola li juġġha u li jinfirex u nfafet inkluż distakkament estensiv tal-ġilda (jistgħu jaffettwa sa 1 minn kull 100 persuna)
- bidla fis-sensazzjoni jew fis-sensittività, speċjalment fil-ġilda, tneimm, tingiż, skomdu, sensazzjoni ta' hruq, dgħjufija, jew uġiġh fl-idejn jew saqajn (newropatija; tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- sensazzjoni ta' dgħjufija (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- stitikezza (tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- dijarea, rimettar (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- tkexkix jew tregħid (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)
- thossok għajjen, tgħaddi awrina frekwenti, żieda fl-għatx, żieda fl-aptit b'telf ta' piż mhux intenzjonat, u irritabilità (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' iperglicemija, li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)
- fsada mhux tas-soltu jew tbenġil taħt il-ġilda, fsada itwal mis-soltu wara li jiħdulek id-demem, jew fsada mill-hanek tiegħek (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tromboċitopenija li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)
- uġiġh ta' ras, ikollok esperjenza ta' sturdament, tidher pallidu/a (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' anemija, li tista' taffettwa aktar minn persuna waħda minn kull 10)
- raxx mifruq, temperatura għolja tal-ġisem u noduli limfatici minfuħin (is-sindrome DRESS jew sindrome ta' sensitività eċċessiva għall-medicina) (il-frekwenza ma tistax tiġi stmata mid-data disponibbli)

Jista' jkollok esperjenza tal-effetti sekondarji li ġejjin:

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'Adcetris waħdu:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna waħda minn kull 10)

- livell imnaqqas ta' ċelluli bojod tad-demmm
- infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq
- tnaqqis fil-piż
- infezzjoni
- tqalligh
- uġigh addominali
- ħakk
- uġigh fil-muskoli
- uġigh fil-ġogi jew ġogi bl-uġigh u minfuhin

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 10)

- pulmonite
- irqajja' mtellgħin fil-ħalq li jkunu bl-uġigh, ta' kulur il-krema jew sofor (kundizzjoni li tissejjah 'thrush')
- tnaqqis fl-livell ta' plejtlits fid-demmm
- sturdament
- infafet li jistgħu jiffurmaw qoxra jew qoxra niexfa
- livell oġħla ta' zokkor fid-demmm
- żjieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied
- telf mhux tas-soltu ta' xagħar jew xagħar jehfief

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa persuna waħda minn kull 100)

- sindrome tal-lisi tat-tumur - kundizzjoni b'potenzjal ta' periklu għall-ħajja fejn inti jista' jkollok sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, tqalligh, nefħa, qtugħ ta' nifs, jew disturbi fir-ritmu tal-qalb.
- infezzjoni ġdida jew rikorrenti taċ-ċitomegalovirus (CMV)
- infezzjoni fid-demmm (sepsis) u/jew xokk settiku (forma ta' sepsis li hi ta theddida għal ħajja.)
- sindrome Stevens-Johnson u nekrozi tossika tal-epiderme - disturb serju u rari fejn inti jista' jkollok sintomi li jixbhu l-influenza segwiti minn raxx aħmar jew fil-vjola li juġġha, jinfirex u jiffirma nfafet inkluż distakkament estensiv tal-ġilda
- tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod tad-demmm b' deni
- ħsara lin-nervaturi u lill-kisjiet tan-nervaturi (polinewropatija demyelinating)

Effetti sekondarji mhux magħrufa (ma tistax tittiehed stima tal-frekwenza mid-*data* disponibbli)

- It-tnixxija tal-medicina mill-vina għal got-tessuti tal-madwar (imsejha wkoll estravażjoni). L-estraważjoni tista' tirriżulta fi ħmura, uġigh, tibdil fil-kulur, nefħa, infafet, jew tqaxxir tal-ġilda, jew infezzjoni tas-saffi aktar fondi tal-ġilda tiegħek (ċellulite) fis-sit jew madwar is-sit tal-infużjoni.

L-effetti sekondarji li ġejjin kienu rrapportati b'Adcetris flimkien ma' medicini tal-kimoterapija:

Effetti sekondarji komuni hafna (jistgħu jaffettwaw aktar minn 1 minn kull 10 persuni)

- tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod fid-demmm
- tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod fid-demmm bid-deni
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
- tnaqqis fil-piż
- infezzjoni
- dardir
- uġigh ta' żaqq
- telf mhux tas-soltu ta' xagħar jew xagħar jehfief

- uġiġh fil-muskoli
- uġiġh fil-ġogi jew ġogi bl-uġiġh u minfuhin
- sturdament
- tnaqqis fl-aptit
- nuqqas ta' irqad
- uġiġh fl-ġhadam
- infafet li jistgħu jiffurmaw qoxra jew qoxra niexfa

Effetti sekondarji komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 10 persuni)

- infezzjoni fid-demm (sepsis) u/jew xokk settiku (forma ta' sepsis ta' periklu għall-ħajja); pulmonite
- selha jew infjammazzjoni tal-ħalq
- irqajja' mtellġhin fil-ħalq li jkunu bl-uġiġh, ta' kulur il-krema jew sofor (kundizzjoni li tissejjah 'thrush')
- tnaqqis fil-livell ta' plejtlits tad-demm
- ħakk
- żieda fil-livell taż-żokkor fid-demm
- żieda fil-livelli tal-enzimi tal-fwied

Effetti sekondarji mhux komuni (jistgħu jaffettwaw sa 1 minn kull 100 persuna):

- Sindrome tal-lisi tat-tumur – kundizzjoni potenzjalment ta' periklu għall-ħajja fejn tista' tesperjenza sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, dardir, nefha, qtuġh tan-nifs jew disturbu fir-ritmu tal-qalb
- Sindrome ta' Stevens-Johnson - disturbu rari u serju li fih tista' tesperjenza sintomi li jixbħu l-influwenza segwiti minn raxx aħmar jew vjola bl-uġiġh li jinfirex u jrabbi l-infafet li jinkludu l-istakkament estensiv tal-ġilda
- infezzjoni ġdida jew rikorrenti taċ-ċitomegalovirus (CMV)

Jekk inti pazjent aktar anzjan (≥ 65 sena) tista' tesperjenza avvenimenti avversi serji b' mod aktar frekwenti.

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellek lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen Adcetris

Żomm din il-medicina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-medicina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara EXP. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar ġurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuh: Aħzen fi friġġ (2 °C-8 °C). Tagħmlux fil-friża.

Żomm il-kunjett fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Soluzzjoni rikostitwita/dilwita: Uża minnufih jew aħzen fi friġġ (2 °C-8 °C) u uża fi żmien 24 siegħa.

Tużax din il-medicina jekk tinnota xi frak jew bidla' fil-kulur qabel l-għoti.

Tarmix medicini mal-ilma tad-dranagġ jew mal-iskart domestiku. It-tabib jew infermier se jarmu din il-medicina. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih Adcetris

- Is-sustanza attiva hi brentuximab vedotin. Kull kunjett fih 50 mg ta' brentuximab vedotin. Wara r-rikostituzzjoni kull ml ta' soluzzjoni fih 5 mg ta' Adcetris.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate, α,α -trehalose dihydrate, u polysorbate 80. Ara sezzjoni 2 għal aktar informazzjoni dwar sodium.

Kif jidher Adcetris u l-kontenut tal-pakkett

Adcetris huwa trab magħqud jew trab abjad għall-abjad jagħti fil-griz jew l-isfar għall-konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni disponibbli f'kunjett tal-ħġieg.

Kull pakkett ta' Adcetris fih kunjett wiehed.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Id-Danimarka

Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-medicina, jekk jogħġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Eesti

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

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu/>.

It-tagħrif li jmiss qed jingħata biss għall-professjonisti fil-qasam mediku:

Traċcabilità

Sabiex titjeb it-traċcabilità ta' prodotti medicinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott mogħti għandhom ikunu rreġistrati b'mod ċar.

Rimi

Adcetris huwa għal użu ta' darba biss.

Kull fdal tal-prodott medicinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni

Kull kunjett għal użu ta' darba għandu jiġi rikostitwit b'10.5 ml ta' ilma għall-injezzjonijiet sa konċentrazzjoni finali ta' 5 mg/ml. Kull kunjett fih ammont żejjed ta' 10% li jagħti 55 mg ta' Adcetris f'kull kunjett u volum totali rikostitwit ta' 11 mL.

1. Idderieġi il-fluss lejn il-ġenb tal-kunjett u mhux direttament fuq it-trab magħqud jew trab.
2. Dawwar il-kunjett bil-mod biex tgħin id-dissoluzzjoni. THAWWADX IL-KUNJETT.
3. Is-soluzzjoni rikostitwita fil-kunjett hija soluzzjoni ċara għall-ftit opalixxenti, bla kulur, b'pH finali ta' 6.6.
4. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tiġi eżaminata viżwalment għal kwalunkwe frak barrani u/jew tibdil fil-kulur. Fil-każ li waħda jew l-oħra tiġi osservata, armi l-prodott medicinali.

Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni

L-ammont xieraq ta' Adcetris rikostitwit għandu jingħbed mill-kunjett(i) u jiżdied ma' borża tal-infużjoni li jkun fiha soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride sabiex tinkiseb konċentrazzjoni finali ta' 0.4-1.2 mg/ml ta' Adcetris. Il-volum ta' dilwent irrakkomandat huwa ta' 150 ml. Adcetris diġà rikostitwiti jista' jiġi dilwit ukoll f'5% dextrose għall-injezzjoni jew Lactated Ringer għall-injezzjoni.

Aqleb il-borża ta' taht fuq bil-mod biex tħallat is-soluzzjoni li jkun fiha Adcetris. THAWWADX IL-BORŻA.

Kull porzjon li jibqa fil-kunjett, wara l-irtirar tal-volum biex jiġi dilwit, għandu jintrema kif jitolbu l-liġijiet lokali.

Iżzidx prodotti medicinali oħra mas-soluzzjoni għall-infużjoni ppreparata ta' Adcetris jew mas-sett għall-infużjoni fil-vini. Wara l-għoti l-linja ta' infużjoni għandha titlaħlah b'soluzzjoni għall-injezzjoni ta' 9 mg/ml (0.9%) sodium chloride, 5% dextrose għall-injezzjoni, jew Lactated Ringer għall-injezzjoni.

Wara d-dilwizzjoni, għati is-soluzzjoni ta' Adcetris immedjatament permezz ta' infużjoni bir-rata ta' infużjoni rrakkomandata.

Iż-żmien totali ta' hażna tas-soluzzjoni mir-rikostituzzjoni sal-infużjoni m' għandux jaqbeż 24 siegħa.