

**ANNEX I**

**SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT**

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

## 1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

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 mediċina 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 Ċiniż) 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 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 harget jew li ma rrispondietx għall-kura:

1. wara trapjant ta' ASCT jew
2. wara tal-inqas żewġ terapiji preċedenti meta ASCT jew kimoterapija b'mediċini 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' mediċini 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'sapport tal-fattur tat-tkabbir (G-CSF, growth factor support), li tibda mal-ewwel doża, hija rakkomandata għall-pazjenti 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 jilħqu 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 bhala 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 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 bhala 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 bhala 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 bhala 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).

### Agġustamenti fid-doża

#### *Newtropenija*

Jekk tiżviluppa newtropenija waqt il-kura din għandha tiġi mmaniġġata 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**

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

- <sup>a</sup>. 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.
- <sup>b</sup>. 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**

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

- <sup>a</sup>. 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 titfaccja 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' dożagġ 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 <sup>a</sup> ])	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.

<sup>a</sup>. Gradazzjoni ibbażat fuq il-Kriterji ta' Terminologija Komuni għall-Avvenimenti Avversi (CTCAE) tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI) v3.0; ara newropatija: motorja; newropatija: sensorjali; u uġiġħ newropatiku.

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

	<b>Terapija kombinata b'AVD</b>	<b>Terapija kombinata b'CHP</b>
<b>Severità ta' newropatija sensorjali jew motorja periferali (sinjali u sintomi [deskrizzjoni mqassra ta' CTCAEa])</b>	<b>Modifikazzjoni tad-doża u tal-iskeda</b>	<b>Modifikazzjoni tad-doża u tal-iskeda</b>
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 ġimagħtejn.	<u>Newropatija sensorjali:</u> Kompli t-ttrattament 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-ttrattament b'ADCETRIS sakemm it-tossicità tkun ≤ Grad 2, imbagħad erga' ibda t-ttrattament b'doża mnaqqsa ta' 0.9 mg/kg sa massimu ta' 90 mg kull ġimagħtejn.	<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-ttrattament.
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-ttrattament.

<sup>a.</sup> 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 wġiħ 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-krejinina fis-serum hija  $\geq 2.0$  mg/dL u/jew it-tneħħija tal-krejinina jew it-tneħħija tal-krejinina kkalkulata hija  $\leq 40$  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 ħafif li jkunu qegħdin jirċievu ADCETRIS flimkien ma' AVD hija ta' 0.9 mg/kg mogħtija bhala infużjoni fil-vini għal 30 minuta kull ġimagħtejn. Id-doża tal-bidu rakkomandata f'pazjenti b'indeboliment epatiku ħafif li jkunu qegħdin jirċievu ADCETRIS flimkien ma' CHP hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija bhala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat. M'hemm l-ebda esperjenza minn provi kliniċi li jżaw ADCETRIS flimkien mal-kimoterapija f'pazjenti b'indeboliment epatiku, fejn il-bilirubina totali hija  $> 1.5$  darbiet aktar mil-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 s'issa. Data disponibbli bħalissa hija deskritta fis-sezzjonijiet 4.8, 5.1 u 5.2 iżda ma tista' ssir l-ebda rakkomandazzjoni dwar pożoloġija.

Fi studji mhux kliniċi, kien osservat tnaqqis tat-timu (ara sezzjoni 5.3).

### Metodu ta' kif għandu jingħata

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

Għal struzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u id-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali qabel l-amministrazzjoni, 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 wiehed mill-eċċipjenti elenkati 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, godda jew li ħżienu, 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 polymerase 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 jissuggerixxu PML li l-pazjent jista' ma jinnutax (eż., sintomi konokxittivi, newroloġiċi, jew psikjatriċi).

### Pankreatite

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

Il-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati mill-qrib għal uġiġħ addominali ġdid jew li jaggrava, li jistgħu jkunu sugġestivi 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 rrapportati f'pazjenti li rċevew ADCETRIS. Għalkemm ma gietx stabbilita assoċjazzjoni kawżali ma' ADCETRIS, ir-riskju ta' tossiċità pulmonari ma jistax jiġi eskluż. Fil-każ ta' sintomi pulmonari ġodda jew aggravar (eż. sogħla, qtugħ 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 rrapportati f'pazjenti kkurati b'ADCETRIS. Pazjenti għandhom jiġu ssorveljati b'attenzjoni waqt il-kura għal possibiltà tghad-dehra ta' infezzjonijiet serji u opportunistiċi.

### Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Kienu rrapportati 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 isseħħ reazzjoni anafilattika, l-għoti ta' ADCETRIS għandu jitwaqqaf immedjatament u b'mod permanenti u għandha tingħata terapija medika xierqa.

Jekk isseħħ IRR, l-infużjoni għandha titwaqqaf u għandu jinbada immaniġġar mediku xierqa. L-infużjoni tista' terġa' tinbada 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'tumur li qed jikber malajr u tumur 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-elettroliti, 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 titjib 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 ġdida jew li ggravat għandu mnejn ikollhom bżonn ittardjar u tnaqqis fid-doża ta' ADCETRIS jew twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.2).

## Tossicitajiet ematoloġiċi

Anemija, ta' Grad 3 jew Grad 4, tromboċitopenija, u newtrogenija fit-tul ( $\geq 1$  ġimġha) ta' Grad 3 jew Grad 4 jistgħu jsseħħu b'ADCETRIS. L-għadd komplut ta' ċelluli bojod u ħomor fid-demm 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' orijini mhux magħrufa mingħajr infezzjoni klinikament jew mikrobijoloġikament dokumentata b'għadd assolut ta' newtrofili ta'  $< 1.0 \times 10^9/L$ , deni  $\geq 38.5$  °C; ref CTCAE v3) kienet irrappurtata b'kura b'ADCETRIS. L-għadd komplut ta' ċelluli bojod u ħomor fid-demm 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-newtrogenija bid-deni. Meta ADCETRIS jingħata flimkien ma' AVD jew CHP, profilassi primarja b'G-CSF, li tibda mal-ewwel doża, hija rakkomandata għall-pazjenti kollha irrispettivament mill-età.

## Sindrome Stevens-Johnson u nekrozi tossika tal-epiderme

Sindrome Stevens-Johnson (SSJ) u nekrozi tossika tal-epiderme (NTE) kienu rrapportati b'ADCETRIS. Kienu rrapportati każijiet fatali. Jekk isseħħu is-SSJ jew NTE, ADCETRIS għandha titwaqqaf u għandha tingħata terapija medika xierqa.

## Kumplikazzjonijiet gastrointestinali

Kumplikazzjonijiet gastrointestinali (GI) li jinkludu ostruzzjoni intestinali, ileus, enterokolite, kolite newtrogenika, erożjoni, ulċera, perforazzjoni u emorraġija, xi wħud b'riżultati fatali, ġew irrappurtati f'pazjenti kkurati b'ADCETRIS. Fil-każ ta' sintomi GI ġodda jew li jmorru għall-aġġar, 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 irrappurtati b'ADCETRIS. Każijiet serji ta' epatotossicità, li jinkludu riżultati fatali, seħħew ukoll. Mard tal-fwied li kien jeżisti minn qabel, komorbidityajiet, u mediċini 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 irrappurtata waqt provi kliniċi f'pazjenti b'Indiċi 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.

### Indeboliment renali u epatiku

Hemm esperjenza limitata f'pazjenti b'indeboliment renali u epatiku. Dejta disponibbli tindika li t-tneħħija 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 wahda dwar ADCETRIS, intweriet attività tal-marda fis-sottotipi tas-sindrome ta' Sézary (SS), lymphomatoid papulosis (LyP) u istoloġija 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-rota CYP3A4 (inibituri/indutturi ta' CYP3A4)

L-għoti ta' brentuximab vedotin flimiken ma' ketoconazole, inibitur qawwi ta' CYP3A4 u P-gp, žied 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' newtrogenija. Jekk tiżviluppa newtrogenija, irreferi għal Tabelli 1 u 2 għal rakkomandazzjonijiet ta' dożagġ għal newtrogenija (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-metabolizmu 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-ġhoti ta' brentuximab vedotin flimkien ma' AVD kienu simili għal dawk fil-monoterapija.

L-ġhoti 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-ġhoti ta' brentuximab vedotin flimkien ma' CHP kienu simili għal dawk fil-monoterapija.

L-ġhoti flimkien ta' brentuximab vedotin mhux 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-dożagġ u s-sigurtà tal-ewwel fażi (SGN35-009), tossiċità pulmonari mhux aċċettabbli (inkluż żewġ avvenimenti fatali) ġiet 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-ġhoti flimkien ta' ADCETRIS ma' bleomycin hu kontraindikata (ara sezzjoni 4.3).

## **4.6 Fertilità, tqala u treddiġh**

### 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 dejta dwar l-użu ta' ADCETRIS f'nisa tqal. Studji f'annimali wrew tossiċità fuq is-sistema riproduttiva (ara sezzjoni 5.3).

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

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

### Treddiġh

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

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

Għandha tittiehed deċiżjoni jekk twaqqafx it-treddiġh jew jekk twaqqafx/tastjenix minn din it-terapija, b'kunsiderazzjoni tar-riskju potenzjali tat-treddiġh għat-tarbija u l-benefiċċju tat-terapija 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 anawgeniċi (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 taħt 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 u C25007, ara sezzjoni 5.1) reazzjonijiet avversi frekwenti ( $\geq 10\%$ ) kienu infezzjonijiet, newropatija motorja periferali, tqalligħ, għeja, dijarea, deni, infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq, newtropenija, raxx, sogħla, rimettar, altralġija, newropatija motorja periferali, reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, ħakk, stitikezza, qtugħ ta' nifs, tnaqqis fil-piż, mijalġija u wġiġħ addominali.

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

Avvenimenti avversi wasslu għal 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 ħafna kombinati ta' fażi 2, bl-eċċezzjoni ta' newropatija periferali tal-moviment, li kellha incidenza oġhla (28% kontra 9% fl-istudji importanti ħafna ta' fażi 2) u kienet l-aktar ta' grad 2. Il-pazjenti kellhom ukoll incidenza oġhla ta' artralġija, anemija ta' Grad 3, u wġiġħ tad-dahar meta mqabbla ma' pazjenti osservati fl-istudji importanti ħafna kombinati ta' fażi 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' fażi 4 b'parti waħda (n = 60), f'fażi 1 ta' studji dwar żieda 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, newtropsenja, newtropsenja sensorjali periferali, dardir, stitikezza, rimettar, dijarea, gheja, deni, alopeċja, anemija, tnaqqis fil-piż, stomatite, newtropsenja bid-deni, uġiġ addominali, tnaqqis fl-aptit, insomnja, uġiġ fl-għadam, raxx, sogħla, qtugħ tan-nifs, artralġja, majalġja, uġiġ tad-dahar, newtropsenja 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 għaww f'  $\geq 3\%$  tal-pazjenti kienu jinkludu newtropsenja bid-deni (15%), deni (5%), u newtropsenja (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 newtropsenja sensorjali periferali, u newtropsenja 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 ħafna ( $\geq 1/10$ ); 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 ħafna ( $< 1/10,000$ ); mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-*data* disponibbli). Fi ħdan kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mmiżżla skont is-serjetà tagħhom, bl-aktar serji jitniżżlu l-ewwel.

**Tabella 5: Reazzjonijiet avversi għal ADCETRIS**

Sistema tal-klassifika tal-organi	Reazzjonijiet avversi (monoterapija)	Reazzjonijiet avversi (terapija kombinata)
<b>Infezzjonijiet u infestazzjonijiet</b>		
Komuni ħafna:	Infezzjoni <sup>a</sup> , infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq	Infezzjoni <sup>a</sup> , 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	Lewkoencefalopatija multifokali progressiva	
<b>Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika</b>		
Komuni ħafna:	Newtropsenja	Newtropsenja <sup>a</sup> , anemija, newtropsenja bid-deni
Komuni:	Anemija, tromboċitopenija	Tromboċitopenija
Mhux komuni	Newtropsenja bid-deni	
<b>Disturbi fis-sistema immuni</b>		
Mhux komuni	Reazzjoni anafilattika	Reazzjoni anafilattika għat-trasfużjoni
<b>Disturbi fil-metaboliżmu u n-nutrizzjoni</b>		
Komuni ħafna:		Tnaqqis fl-aptit
Komuni:	Iperglicemija	Iperglicemija
Mhux komuni:	Sindrome tal-lisi tat-tumur	Sindrome tal-lisi tat-tumur
<b>Disturbi psikjatriċi</b>		
Komuni ħafna		Insomnja

<b>Sistema tal-klassifika tal-organi</b>	<b>Reazzjonijiet avversi (monoterapija)</b>	<b>Reazzjonijiet avversi (terapija kombinata)</b>
<b>Disturbi fis-sistema nervuża</b>		
Komuni ħafna:	Newropatija sensorjali periferali, newropatija motorja periferali	Newropatija sensorjali periferali <sup>a</sup> , newropatija motorja periferali <sup>a</sup> , sturdament
Komuni:	Sturdament	
Mhux komuni	Polinewropatija li tneħhi l-myelin	
<b>Disturbi respiratorji, toraċi u medjastinali</b>		
Komuni ħafna:	Soghla, qtugħ ta' nifs	Soghla, dispnea
<b>Disturbi gastro-intestinali</b>		
Komuni ħafna:	Tqalligh, dijarea, rimettar, stitikezza, uġigh addominali	Dardir, stitikezza, rimettar, dijarea, uġigh addominali, stomatite
Mhux komuni:	Pankreatite akuta	Pankreatite akuta
<b>Disturbi fil-fwied u fil-marara</b>		
Komuni:	Żieda f'alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT / AST)	Żieda fl-alanine aminotransferase/aspartate aminotransferase (ALT/AST)
<b>Disturbi fil-ġilda u fit-tessuti ta' taht il-ġilda</b>		
Komuni ħafna:	Raxx <sup>a</sup> , ħakk	Alopecja, raxx <sup>a</sup>
Komuni	Alopecja	Ħakk
Mhux komuni:	Sindrome Stevens-Johnson/nekrozi tossika tal-epiderme	Sindrome ta' Stevens-Johnson <sup>b</sup>
<b>Disturbi muskolu-skeletriċi u tat-tessuti konnettivi</b>		
Komuni ħafna:	Artralġija, majalġja	Uġigh fl-ghadam, artralġija, majalġja, uġigh tad-dahar
Komuni:	Uġigh fid-dahar	
<b>Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jinghata</b>		
Komuni ħafna:	Gheja, deni, reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni <sup>a</sup>	Gheja, deni
Komuni:	Tertir ta' bard	Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni <sup>a</sup> , tertir ta' bard
Mhux magħruf:	Estravażjoni fis-sit tal-infuzjoni <sup>c</sup>	
<b>Investigazzjonijiet</b>		
Komuni ħafna	Tnaqqis fil-piż	Tnaqqis fil-piż

a. Jirrapprezentaw ġabra ta' termini ppreferuti.

b. In-nekrozi tossika tal-epiderme ma ġiet irrapportata fl-ambitu tat-terapija kombinata.

c. Reazzjonijiet marbutin mal-estraważjoni jinkludu ħmura, uġigh, nefha, infafet jew tqaxxir tal-ġilda fis-sit tal-infuzjoni.

### Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

#### *Newtropsenja u newtropsenja bid-deni*

#### Monoterapija

Fil-provi kliniċi, in-newtropsenja waslet għal ittardjar fid-dożi f' 14% tal-pazjenti. Newtropsenja ta' Grad 3 ġiet irrapportata fi 13%, u newtropsenja ta' Grad 4 ġiet irrapportata f' 5% tal-pazjenti. L-ebda pazjenti ma kienu jehtiegu tnaqqis fid-doża jew waqqfu t-ttrattament għan-newtropsenja.

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

Fil-popolazzjoni tal-istudji importanti hafna ta' fazi 2 (SG035-0003 u SG035-0004), it-tul medjan ta' newtropenija ta' Grad 3 jew Grad 4 kien limitat (gimgha wahda); 2% tal-pazjenti kellhom newtropenija ta' Grad 4 li damet  $\geq 7$  ijiem. Inqas minn nofs il-pazjenti fil-popolazzjoni ta' fazi 2 pivitali b'newtropenija 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-newtropenija wasslet għal dewmien fid-doża ta' 19% tal-pazjenti. Newtropenija ta' Grad 3 giet irrappurtata f'17%, u newtropenija ta' Grad 4 giet irrappurtata f'41% tal-pazjenti. Tnejn fil-mija tal-pazjenti kienu jehtieġu tnaqqis fid-doża u < 1% waqqfu wahda jew aktar mill-mediċini tal-istudju minhabba n-newtropenija.

Newtropenija bid-deni kienet irrappurtata f'20% tal-pazjenti li ma rċevewx profilassi primarja b'G-CSF (ara sezzjoni 4.2). Il-frekwenza tan-newtropenija 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 bhala terapija kombinata, kien hemm infezzjonijiet serji inkluzi infezzjonijiet opportunistiċi fi 15% tal-pazjenti; kien hemm sepsis, sepsis newtropenika, 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 sehhew newropatija li żviluppat mit-trattament fi 59% tal-popolazzjoni, newropatija motorja periferali sehhew f' < 14% tal-pazjenti. Newropatija periferali wasslet għat-twaqqif tal-trattament fi 15% tal-pazjenti, tnaqqis fid-doża fi 15% tal-pazjenti, u dewmien fid-doża fi 17% tal-pazjenti. Għal pazjenti li kellhom newropatija periferali, iż-żmien medjan tal-bidu tan-newropatija periferali kien ta' 12-il gimgha. It-tul medjan tat-trattament għal pazjenti li ma kompewx it-trattament minhabba newropatija periferali kien ta' 12-il ċiklu.

Fost il-pazjenti li kellhom esperjenza ta' newropatija periferali fl-istudji importanti hafna ta' fazi 2 (SG035-0003 u SG035-0004) u studji ta' monoterapija ta' fazi 3 li fihom il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali (SGN35-005 u C25001), iż-żmien medjan sal-vista ta' wara, mit-tmiem tal-kura sal-aħħar valutazzjoni varja minn 48.9 sa 98 gimgha. Fil-hin 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 gimgha sa 23.4 gimghat.

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-hin tal-aħħar evalwazzjoni tagħhom.



## Terapija kombinata

Fil-prova klinika ta' ADCETRIS bhala terapija kombinata ma' AVD, in-newropatija li tohrog wara l-kura sehhet f' 67% tal-popolazzjoni; in-newropatija motorja periferali sehhet fi 11% tal-pazjenti. Newropatija periferali wasslet ghal twaqqif tal-kura f' 7% tal-pazjenti, tnaqqis fid-doza f' 21% tal-pazjenti, u dewmien fid-doza f' 1% tal-pazjenti. Ghal pazjenti li kellhom newropatija periferali, iz-żmien medjan tal-bidu tan-newropatija periferali kien ta' 8 ġimgħat. Pazjenti li waqfu minhabba newropatija periferali rċevew medjan ta' 8 dozi ta' ADCETRIS+AVD (A+AVD) qabel ma waqqfu wiehed jew aktar mill-aġenti.

Fost il-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali, iz-żmien medjan ta' segwitu mit-tmiem tal-kura sal-aħhar evalwazzjoni kien ta' madwar 91 ġimgħa. Fiż-żmien tal-aħhar evalwazzjoni, il-biċċa l-kbira tal-pazjenti (76%) li esperjenzaw newropatija periferali kellhom fejqan jew titjib fis-sintomi tan-newropatija periferali tagħhom. Il-żmien medjan -mill-bidu -sal-fejqan jew sat-titjib tal-avvenimenti ta' newropatija periferali kien ta' 10 ġimgħat (fil-medda ta' bejn 0 ġimgħat u 139 ġimgħa).

Fil-prova klinika ta' ADCETRIS bhala terapija kombinata ma' CHP, newropatija li tohrog 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-doza f' 7% tal-pazjenti, u ttardjar fid-doza f' 1% tal-pazjenti. Ghal pazjenti li kellhom newropatija periferali, iz-żmien medjan għall-bidu tas-sintomi kien ta' 9.1 ġimgħat. Pazjenti li waqfu minhabba newropatija periferali rċevew medjan ta' 5 dozi ta' ADCETRIS+CHP (A+CHP) qabel ma waqqfu sustanza waħda jew aktar.

Fost il-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali, iz-żmien medjan ta' segwitu mit-tmiem tat-trattament sal-aħhar evalwazzjoni kien ta' madwar 177 ġimgħa. Fiż-żmien tal-aħhar evalwazzjoni, 64% tal-pazjenti li esperjenzaw newropatija periferali kellhom fejqan jew titjib fis-sintomi tagħhom tan-newropatija periferali. Iz-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-infuzjoni*

### Monoterapija

IRRs bhal uġiġh ta' ras, raxx, uġiġh fid-dahar, rimettar, tkexkix, dardir, qtugħ ta' nifs, ħakk u sogħla ġew irrappurtati fi 13% tal-pazjenti. Reazzjonijiet anafilattiċi ġew rrappurtati (ara sezzjoni 4.4). Sintomi ta' reazzjoni anafilattika jistgħu jinkludu, iżda mhumiex limitati għal, urtikarja, angjoedima, pressjoni baxxa u bronkospazmu.

### Terapija kombinata

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

## *Immunogeniċità*

Fil-provi kliniċi, il-pazjenti ġew ittestjati perjodikament għall-antikorpi għal brentuximab vedotin permezz ta' immunoassaj elektrokemiluminixxenti sensitivi. Kien hemm inċidenza oġhla ta' reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni 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

I-izvilupp ta' IRR, kienet osservata inċidenza oġhla ta' IRRs f'pazjenti pożittivi b'mod persistenti għal antikorpi kontra l-mediċina (ADA, anti-drug antibodies) meta mqabbel ma' pazjenti pożittivi għal ADA b'mod transitorju u dawk li qatt ma kienu pożittivi għal ADA.

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.

#### Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà ġiet evalwata fi studju ta' fażi 1/2 f'pazjenti pedjatriċi 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 ġie rrapportat l-ebda tħassib ġdid dwar is-sigurtà.

#### 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, newtropsenija u newtropsenija 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 twaqqif tad-doża) kienu rrapportati f'pazjenti aktar anzjani meta mqabbla mal-popolazzjoni globali tal-istudju. L-età avvanzata kienet fattur ta' riskju għan-newtropsenija f'pazjenti fiż-żewġ fergħat. Pazjenti aktar anzjani li rċevew profilassi primarja G-CSF kellhom inċidenza inqas ta' newtropsenija u newtropsenija 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 dwar il-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imnizżla 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 newtropsenija, u għandha tingħata kura ta' support (ara sezzjoni 4.4).

## **5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI**

### **5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi**

Kategorija farmakoterapewtika: Sustanzi antineoplastiċi; sustanzi anti-neoplastiċi oħra; antikorpi monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC12.

#### Mekkaniżmu ta' azzjoni

Brentuximab vedotin huwa ADC li jwassal sustanza antineoplastika li tirriżulta f'mewt selettiv taċ-ċellula apoptotika f'ċelluli tat-tumur li jkollhom CD30. Tagħrif mhux kliniku jissuggerixxi li l-attività bijoloġika ta' brentuximab vedotin tirriżulta minn proċess b'hafna stadji. It-twaħħil tal-ADC

ma' CD30 fuq il-wiċċ taċ-ċellula jibda internalizzazzjoni tal-kumpless ADC-CD30, li mbagħad jgħaddi għal ġol-kompartiment lisosomali. Fi hdan iċ-ċellula, speċi definita attiva waħda, MMAE, tintreha permezz ta' qsim proteolitiku. It-twaħħil ta' MMAE ma' tubulin jfixkel in-netwerk ta' mikrotubuli fiċ-ċellula, jinduċi t-twaqqif taċ-ċiklu taċ-ċellula u jwassal għall-mewt apoptotiku taċ-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-mekkaniżmu ta' azzjoni immirat lejn CD30, brentuximab vedotin kapaci 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-mekkaniżmu ta' azzjoni ta' brentuximab vedotin immirat lejn CD30, l-espressjoni konsistenti ta' CD30 matul il-mard klassiku HL, sALCL u CD30+ CTCL u l-ispettri 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 mingħajr ASCT preċedenti u CD30+ CTCL wara mill-inqas 1 terapija sistematika fil-passat.

Kontribuzzjonijiet għall-mekkaniżmu 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 wieħed, open-label, b'aktar minn ċentru wieħed, dwar is-sigurtà kardijaka, setgħu 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 wieħed 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 fergħat, li fiha ntgħażlu 1334 pazjent b'HL avanzata li qatt ma kienet ikkurata qabel flimkien mal-kimoterapija (doxorubicin [A], vinblastine [V] u dacarbazine [D] [AVD]). Il-pazjenti kollha kellhom marda li tesprimi CD30 li kienet ikkonfermata istoloġikament. Tnejn u sittin fil-mija tal-pazjenti kellhomx involviment tas-siti ekstranodali. Mill-1334 pazjent, 664 pazjent intgħażlu b' mod każwali fil-fergħa ADCETRIS + AVD u 670 pazjenti ntgħażlu b' mod każwali fil-fergħa 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 bħala infużjoni fil-vini għal 30 minuta + doxorubicin 25 mg/m<sup>2</sup>, vinblastine 6 mg/m<sup>2</sup>, u dacarbazine 375 mg/m<sup>2</sup>. 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 fergħat.

**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**

<b>Karatteristiċi tal-Pazjent</b>	<b>ADCETRIS + AVD n = 664</b>	<b>ABVD n = 670</b>
Medjan ta' età (medda)	35 snin (18-82)	37 snin (18-83)
Pazjenti li kellhom $\geq 65$ 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
<b>Karatteristiċi tal-Marda</b>		
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 <sup>a</sup> 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)
Involvement estranodulari fiż-żmien tad-dijanjosi, n (%)	411 (62)	416 (62)
Fattori tar-riskju IPFP <sup>b</sup> , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Involvement tal-mudullun fiż-żmien tad-dijanjosi jew id-dhul tal-istudju, n (%)	147 (22)	151 (23)
Sintomi B <sup>a</sup> n (%)	400 (60)	381 (57)

a. Skont l-Istadji Ann Arbor.

b. IPFP = 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 bħala 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 bħala punteġġ Deauville ta'  $\geq 3$ . Il-PFS medjan modifikat mill-evalwazzjoni IRF ma ntlahaqx fl-ebda fergħa ta' kura. Ir-riżultati fil-popolazzjoni b'intenzjoni li tiġi kkurata (ITT, intent-to-treat) urew tiġib 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.

Analizi speċifikata minn qabel tal-mPFS skont l-istadju tal-marda wriet li l-pazjenti b'marda ta' Stadju IV esperjenzaw effett akbar meta mqabbla mal-popolazzjoni ITT, bi proporzjon ta' periklu mhux stratifikat ta' 0.71 (95% CI, 0.53; 0.96), kompatibbli ma' tnaqqis ta' 29% fir-riskju ta' avvenimenti PFS modifikati għal ADCETRIS+ AVD kontra ABVD. Mill-popolazzjoni ITT, 846 pazjent (64%) kellhom marda ta' Stadju IV.

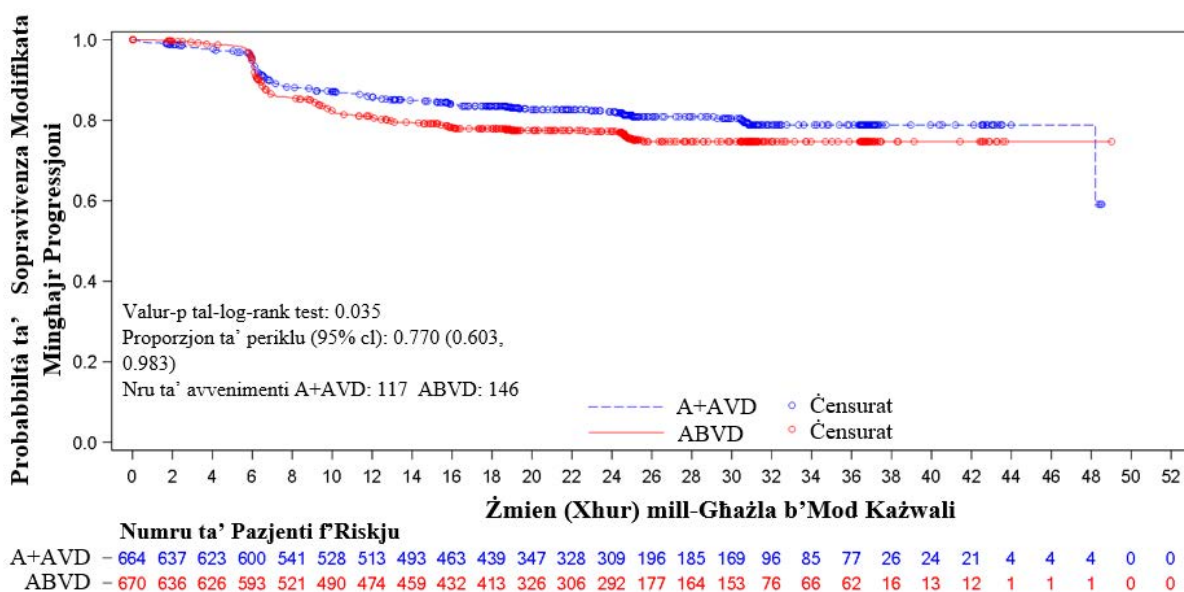
Tabella 7 tipprovdi r-riżultati tal-effikaċja għall-PFS modifikat u s-sopravivenza globali (OS, overall survival) fil-popolazzjoni ITT u l-pazjenti b'marda ta' Stadju IV.

**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 ciklu ta' 28 jum (ITT u Stadju IV)**

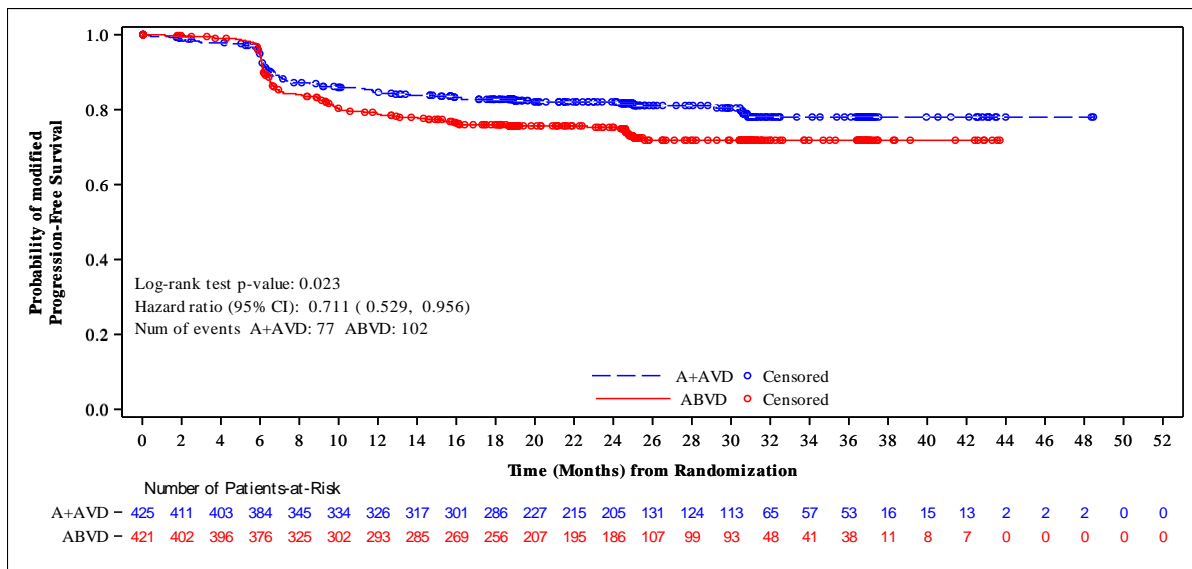
	Popolazzjoni b'Intenzjoni li Tiġi Kkurata (ITT, Intent-to-Treat)			Pazjenti b'Marda ta' Stadju IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Proporzjoni ta' Periklu Stratifikat u Valur-p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Proporzjon ta' Periklu Mhux Stratifikat u Valur-p <sup>c</sup>
Numru ta' avvenimenti (%)	117 (18)	146 (22)	0.77 (95% CI [0.60, 0.98]) Valur-P = 0.035	77 (18)	102 (24)	0.71 (95% CI [0.53, 0.96]) Valur-P = 0.023
mPFS <sup>a</sup> stmat għal kull IRF fit-2 Sena (%)	82.1 (95% CI [78.8, 85.0])	77.2 (95% CI [73.7, 80.4])		82.0 (95% CI [77.8, 85.5])	75.3 (95% CI [70.6, 79.3])	
Sopravivenza Globali <sup>b</sup> Numru ta' mwiet (%)	28 (4)	39 (6)	0.73 (95% CI [0.45, 1.18]) Valur-P = 0.199	14 (3)	26 (6)	0.51 (95% CI [0.27, 0.97]) Valur-P = 0.037

- a. Fiż-żmien tal-analiżi, iż-żmien medjan ta' segwitu tal-PFS immodifikat għaż-żewġ ferġhat kien ta' 24.6 xhur.
- b. Data minn analiżi provvizorja tal-OS.
- c. Valur-p għal marda ta' Stadju IV mhux aġġustat għall-multiplikità.

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



**Figura 2: Sopravivenza modifikata minghajr progressjoni għal kull IRF fil-pazjenti b'marda ta' Stadju IV (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)**



Punti ta' tmiem 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 minghajr mard (DFS) u s-sopravivenza minghajr avveniment (EFS) kollha kienu favur ADCETRIS + AVD kemm fil-popolazzjoni ITT u ta' Stadju IV.

Twettqu numru ta' analizijiet tas-sottogrupp speċifikat minn qabel tal-PFS għal kull IRF għall-popolazzjoni ITT, li kienu jinkludu l-età, ir-regjun, l-istadju tal-kanċer fil-linja bażi, is-siti estranodali fil-linja bażi, in-numru ta' fatturi tar-riskju IPFP, is-sintomi tal-linja bażi B, il-valutazzjoni PET ta' Ċiklu 2, il-puntegġ Deauville tal-PET f'Ċiklu 2, u għoti ta' medikazzjoni primarja alternattiva (AFM, alternative first-line medication). L-analizijiet urew andament konsistenti lejn il-benefiċċju għal pazjenti li rċievew ADCETRIS + AVD meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew ABVD fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi. L-effikaċja fil-popolazzjoni tal-pazjenti anzjani (pazjenti bl-età ta'  $\geq 60$  sena [n = 186] [HR = 1.00, 95% CI (0.58, 1.72)] u l-età ta'  $\geq 65$  sena [n = 122] [HR = 1.01, 95% CI (0.53, 1.94)]) u pazjenti bl-ebda siti estranodali (n = 445) (HR = 1.04, 95% CI [0.67, 1.62]) ma wriet l-ebda differenza klinika sinifikanti bejn iż-żewġ ferġhat.

Twettqu numru ta' analizijiet tas-sottogrupp post-hoc tal-PFS immodifikat għal kull IRF għall-pazjenti b'marda ta' Stadju IV li jinkludu l-età, ir-regjun, is-siti estranodali fil-linja bażi, in-numru ta' fatturi tar-riskju IPFP, is-sintomi tal-linja bażi B, l-istatus tal-ECOG fil-linja bażi u s-sess. L-analizi wrew andament konsistenti lejn il-benefiċċju għal pazjenti li rċievew ADCETRIS + AVD meta mqabbla ma' pazjenti li rċievew ABVD fil-biċċa l-kbira tas-sottogruppi. Il-pazjenti b'marda ta' Stadju IV li għalihom giet irrappurtata marda ekstranodali ([n = 722] [HR = 0.69, 95% CI (0.50, 0.94)]) urew benefiċċju ta' mPFS (għal kull IRF). Fil-pazjenti b'marda ta' Stadju IV li għalihom ma giet irrappurtata l-ebda marda ekstranodali, ma ntweraw l-ebda benefiċċju fiż-żmien li saret l-analizi ([n = 85] [HR = 1.49, 95% CI (0.51, 4.31)]). L-importanza ta' din is-sejba f'pazjenti HL ta' stadju IV minghajr marda ekstranodali mhux stabbilita minhabba numru żgħir ta' pazjenti u rati baxxi ta' avvenimenti (14-il avveniment). L-effikaċja fil-pazjenti anzjani b'marda ta' Stadju IV fil-ferġha A + AVD (pazjenti bl-età ta'  $\geq 60$  sena [n = 118] [HR = 0.80, 95% CI (0.42, 1.53)] u bl-età ta'  $\geq 65$  sena [n = 78] [HR = 0.78, 95% CI (0.36, 1.67)]) wriet benefiċċju mtejjeb meta mqabbel mal-pazjenti anzjani fil-popolazzjoni ITT.

Fil-popolazzjoni ITT, 33% inqas pazjenti trattati b'ADCETRIS + AVD fil-popolazzjoni ITT irċievew kimoterapija ta' salvatagġ 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 irċievew kimoterapija ta' salvatagġ 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).

Il-Kwestjonarju ta' 30 Mistoqsija tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u t-Trattament tal-Kwalità tal-Ħajja bil-Kanċer (EORTC-QLQ-C30) ma wera l-ebda differenza klinikament sinifikanti bejn iż-żewġ ferġhat kemm fil-popolazzjoni ITT u fi Stadju IV.

#### Studju SGN35-005

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS ġew ivvalutati fi prova każwali, multiċentrika ta' żewġ gruppi, double-blind, bil-placebo 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 magħzula b' mod każwali mal-grupp tat-trattament u 164 pazjent kienu magħzula fil-grupp tal-placebo. 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 placebo 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-tmien it-trattament ippreferut
- Involviment ekstrasnodali fi żmien ir-rikaduta ta' qabel ASCT, li jinkludi estensjoni ekstrasnodali 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**

<b>Karatteristiċi tal-pazjent</b>	<b>ADCETRIS n = 165</b>	<b>Plaċebo n = 164</b>
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
<b>Karatteristiċi tal-Marda</b>		
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%)
Involvement ekstrasnodali fiż-żmien ta' rikaduta qabel ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Sintomi B <sup>a</sup>	47 (28%)	40 (24%)
L-aħjar rispons għal terapija ta' salvataġġ qabel ASCT <sup>b</sup>		
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 <sup>b</sup>		
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. Fattori ta' stratifikazzjoni għal għażla każwali

Ir-riżultati ta' effikaċja huma murija f' Tabella 9. Il-punt aħħari primarju ta' PFS 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**

	<b>ADCETRIS n = 165</b>	<b>Plaċebo n = 164</b>	<b>Proporzjon ta' Periklu Stratifikat</b>
<b>Sopravivenza mingħajr progressjoni<sup>a</sup></b>	<b>Medjan skont IRF</b>		
	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
	<b>Medjan kull Investigatur</b>		
	Mhux milhuq (95% CI [26.4, -])	15.8 xahar (95% CI [8.5, -])	0.5 (95% CI [0.36, 0.70]) <sup>b</sup>
<b>Sopravivenza Globali</b>	<b>Għadd ta' mwiet (%)</b>		
	28 (17)	25 (15)	1.15 (95% CI [0.67, 1.97])

a. Fiz-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 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 daww 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 IRF (HR = 0.58 [95% CI (0.41, 0.81)])

#### Analiżi ta' Fatturi ta' Riskju Post-hoc

Analiżi post-hoc saru biex jivvalutaw l-impatt ta' riskju ogħla (għadd ta' fatturi ta' riskju) fuq il-benefiċċju kliniku (Tabella 10). Fatturi ta' riskju rappreżentattivi għal dawn l-analiżi 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 ekstrasnodali b'rikaduta ta' qabel ASCT
- Sintomi B f'rikaduta ta' qabel ASCT
- Żewġ terapiji jew aktar ta' salvataġġ li saru qabel

Ir-rizultati ta' dawn l-analiżi post-hoc jissuġerixxu benefiċċju kliniku ogħla 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-Għadd ta' Fatturi ta' Riskju fl-Istudju HL ta' Fażi 3 wara ASCT**

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

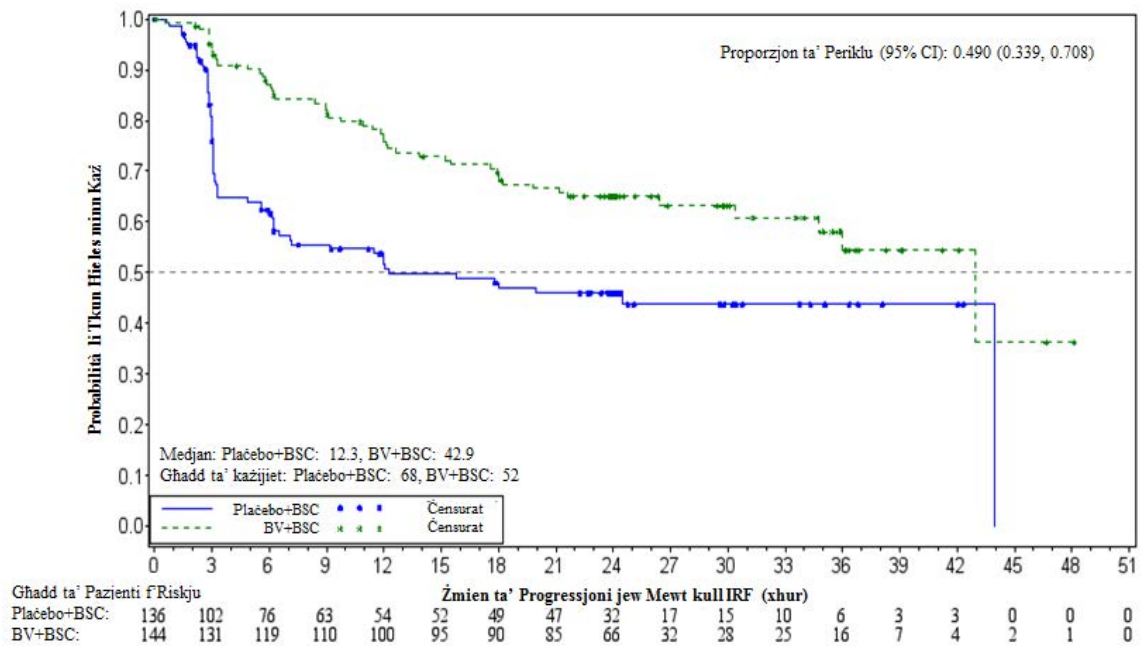
a. Mewt mingħajr jew progressjoni minn qabel jew aktar minn viżta waħda ta' analiżi maqbuża

b. Jindika riżultati minn analiżi mhux stratifikata.

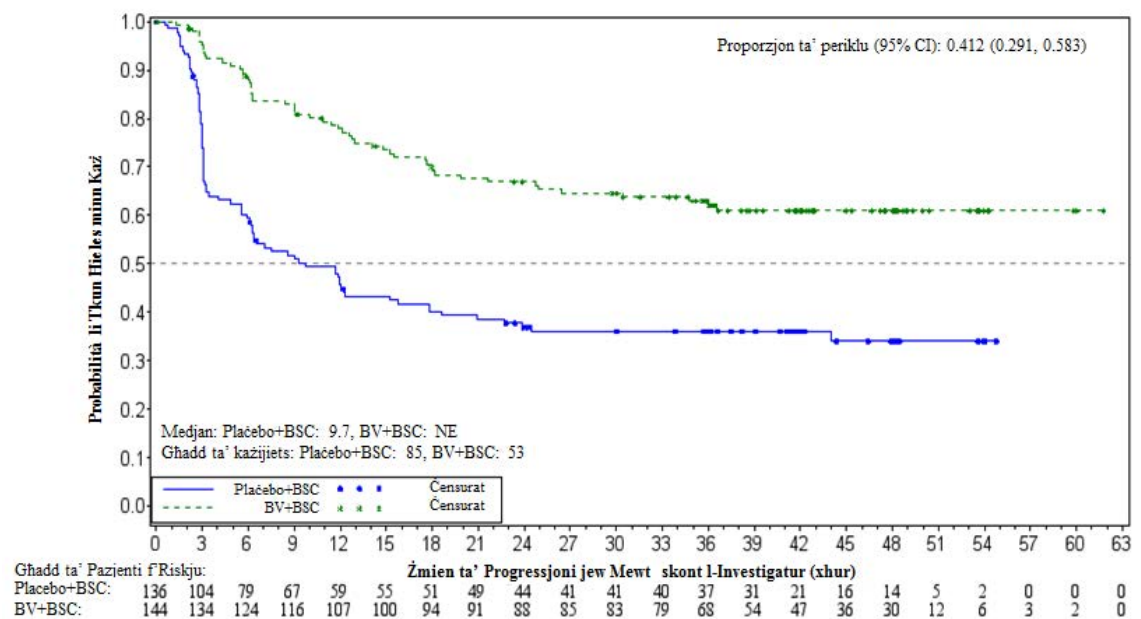
c. Każijiet huma mwiet dovuti għal kwalunkwe kawża

Fiż-żmien tal-analiżi agġornata (3 snin ta' inseqwiment) 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 3 u 4).

**Figura 3: Plot ta' Kaplan-Meier tal-PFS kull IRF f'Pazjenti b' $\geq 2$  Fatturi ta' Riskju**



**Figura 4: Plot ta' Kaplan-Meier tal-PFS kull Investigatur f'Pazjenti b' $\geq 2$  Fatturi ta' Riskju**



**Studju SG035-0003**

L-effikaċġa u sigurtà ta' ADCETRIS bhala sustanza wahedha kienu evalwati fi studju piviali, open-label, bi grupp wiehed u b'aktar minn ċentru wiehed f'102 pazjenti b'HL li reġgħet harġet 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**

<b>Karatteristiċi tal-pazjenti</b>	<b>N = 102</b>
Età medjana, snin (firxa)	31 sena (15-77)
Sess	48M (47%)/54F (53%)
stat ECOG	
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%)
<b>Karatteristiċi tal-marda</b>	
Ma rrispondietx primarjament għal terapija ppreferita <sup>a</sup>	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%)

<sup>a</sup> 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 ċiklu 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: Rizultati 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**

<b>L-aħjar rispons kliniku (N = 102)</b>	<b>IRF N (%)</b>	<b>95% CI</b>
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
<b>Tul tar-rispons</b>	<b>Medjan skont IRF</b>	<b>95% CI</b>
Rata ta' rispons oġġettiv (CR + PR) <sup>a</sup>	6.7 xhur	3.6, 14.8
Remissjoni kompluta (CR)	27.9 xhur	10.8, NE <sup>b</sup>
<b>Sopravivenza globali</b>	<b>95% CI</b>	
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 smat.

Analizi esploratorja intra-pazjenti uriet li madwar 64% tal-pazjenti b' HL kkurati b' ADCETRIS bhala parti mill-istudju kliniku SG035-0003, 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 35 pazjenti (33%) li kellhom sintomi B fil-linja bażi, 27 pazjent (77%) kellhom rizoluzzjoni 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 rċivew mill-inqas kors wieħed kimoterapewtiku, u li fil-ħin tal-bidu tal-kura b' ADCETRIS ma kinux ikkunsidrati li huma kandidati għal SCT jew għal kimoterapija b'ħafna sustanzi. 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. Skont 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 bhala 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 bhala 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 rċivew SCT wara medjan ta' 7 ċikli (medda, 4 sa 16-il ċiklu) ta' kura b' ADCETRIS. It-32 pazjent (53%) li ma rċivewx SCT sussegwenti, irċivew ukoll ADCETRIS għal medjan ta' 7 ċikli (medda, 1 sa 16-il ċiklu).

Mis-60 pazjent tal-istudju, 49 pazjent (82%) irċivew > 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat, u 11-il pazjent (18%) irċivew 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat. Skont IRF, l-ORR kien ta' 51% (95% CI [36%, 66%]) għall-pazjenti li kienu rċivew > 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat, u 45% (95% CI [17%, 77%]) għall-pazjenti li kienu rċivew 1 kura relatata mal-kanċer fil-passat. Għall-pazjenti li kienu rċivew > 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 rċivew 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 rċivew > 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 migbura wkoll mill-pazjenti (n = 15) mill-faži 1 ta' studji dwar zieda fid- doza u farmakologija 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 ġimgħat.

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-dijanjozi 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 ġimgħat. 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 eliġibbli għal kors ibbażat fuq cyclophosphamide [C], doxorubicin [H], vincristine [O] u prednisone [P] (CHOP) biss ġew inklużi. 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 ntgħazlu b'mod każwali għal trattament b'ADCETRIS + CHP u 226 pazjent intgħazlu 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 ittratti b'ADCETRIS mogħti bħala infużjoni fil-vini fuq medda ta' 30 minuta f'jum 1 ta' kull ċiklu ta' 21 jum għal 6 sa 8 ċikli + CHP. 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)**

1. Karatteristiċi tal-pazjenti	Popolazzjoni ITT		Popolazzjoni sALCL <sup>b</sup>	
	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)
<b>Karatteristiċi tal-marda</b>				
Dijanjożi, skont valutazzjoni lokali, n (%) <sup>a</sup>				
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
Żmien medjan mid-dijanjożi 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-dijanjożi 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-dijanjożi, 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)

<sup>a</sup> Skont il-klassifika tal-WHO tal-2008.

<sup>b</sup> Għal pazjenti dijanjożikati b'sALCL lokali.

Il-punt tat-tmiem 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

kwalkwew raġuni, jew l-ġhoti ta' kimoterapija kontra l-kanċer sussegwenti biex tittratta mard residwali jew progressiv, skont liema jsehh l-ewwel. L-ġhoti ta' radjoterapija konsolidattiva wara t-trattament, kimoterapija wara t-trattament għall-ghan li jiġu mobilizzati ċelluli staminali tad-demem periferali, jew trapjant konsolidattiv ta' ċelluli staminali awtologi jew alloġeniċi ma kinux ikkunsidrati bħala progressjoni tal-marda jew li nbdiet terapija ġdida kontra l-kanċer.

Punti tat-tmjem 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 ewleni 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 5 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 6. Fi tmjem 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 tmjem 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 IRF kien 0.29 (95% CI: 0.11; 0.79) u 0.65 (95% CI: 0.44; 0.95), rispettivament.



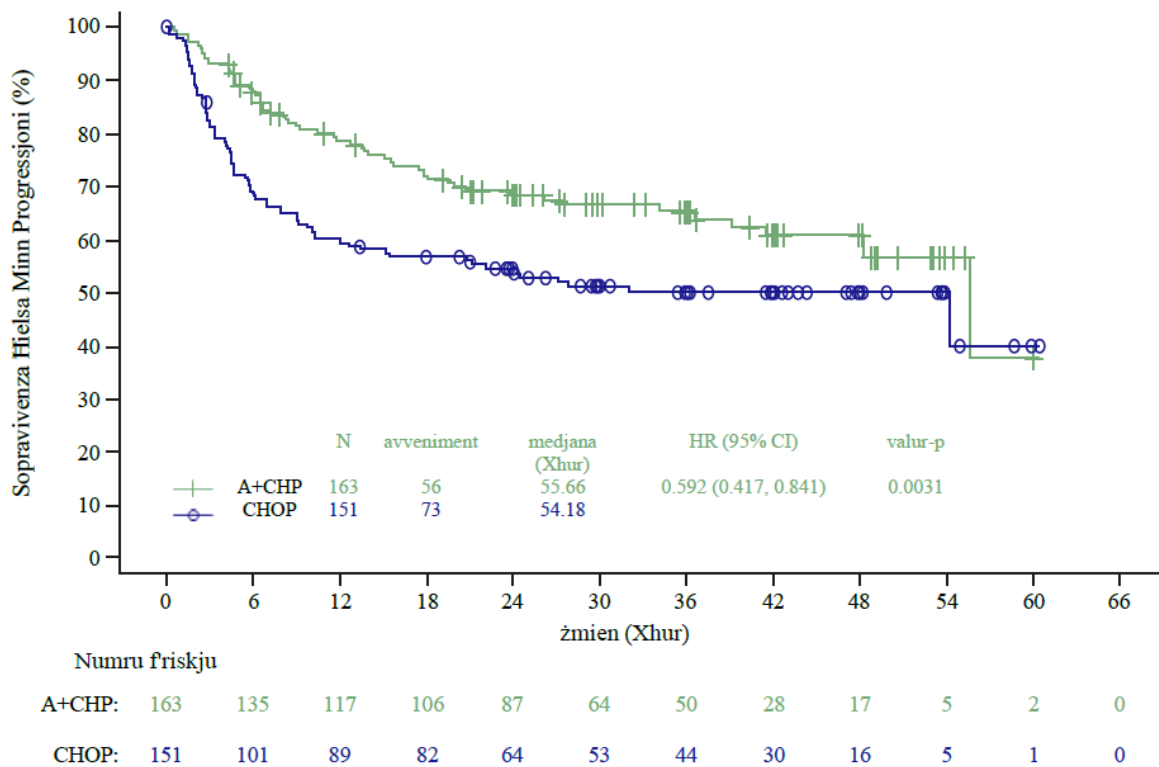
**Tabella 14: Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti b'sALCL li qatt ma kienet ittrattata qabel ittrattati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS f'jum 1 ta' ċiklu ta' 3 ġimgħat**

	<b>ADCETRIS + CHP n = 162<sup>a</sup></b>	<b>CHOP n = 154<sup>a</sup></b>
<b>PFS għal kull IRF</b>		
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) <sup>b</sup>	0.59 (0.42, 0.84)	
valur p <sup>c</sup>	0.0031	
<b>PFS stmata (95% CI)<sup>d</sup> fi:</b>		
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%)
<b>OS<sup>e</sup></b>		
Numru ta' mwiet	29 (18)	44 (29)
OS medjana, xhur (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Proporzjon ta' periklu (95% CI) <sup>b</sup>	0.54 (0.34, 0.87)	
valur p <sup>e, f</sup>	0.0096	
<b>Rata ta' CR<sup>g</sup></b>		
% (95% CI)	71% (63.3, 77.8)	53% (45.0, 61.3)
valurp <sup>f, h</sup>	0.0004	
<b>ORR<sup>g</sup></b>		
% (95% CI)	88% (81.6, 92.3)	71% (62.9, 77.8)
valur-p <sup>f, h</sup>	< 0.0001	

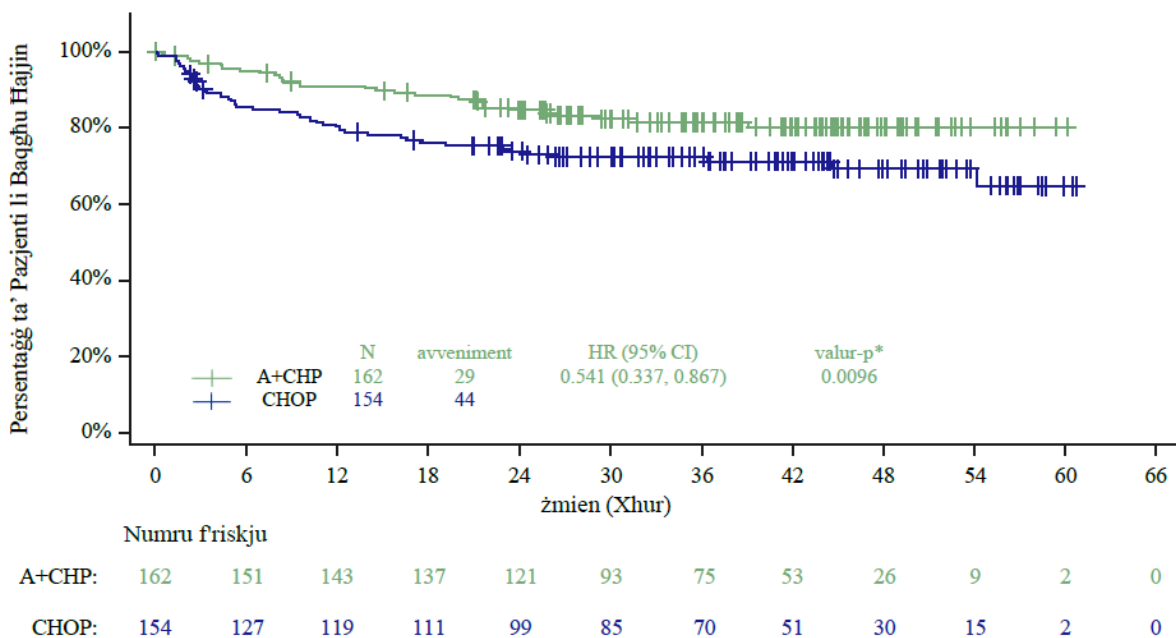
CR = Remissjoni kompluta; IRF = Faċilità ta' Revizjoni Indipendenti; NE: Ma jistax jiġi stmata; ORR = rata ta' rispons oġġettiv; PFS = sopravivenza mingħajr progressjoni.

- a. PFS skont 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 ddijanostikati 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 puntegg 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-aħħar tat-trattament.
- h. Il-valur-p huwa kkalkulat bl-użu ta' test stratifikat ta' Cochran-Mantel-Haenszel.

**Figura 5: Sopravivenza minghajr progressjoni ghal kull IRF fil-popolazzjoni ta' sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP)**



**Figura 6: Sopravivenza globali fil-popolazzjoni sALCL (ADCETRIS + CHP vs. CHOP)**



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

Studju SG035-0004

L-effikaċja u s-sigurtà ta' ADCETRIS bħala sustanza waħedha kienu evalwati fi studju multiċentriku open-label u bi grupp wiehed f'58 pazjent b'sALCL li reġgħet f'arġet 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 reġgħet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura**

<b>Karatteristiċi tal-pazjenti</b>	<b>n = 58</b>
Età medjana, snin (firxa)	52 sena (14-76)
Sess	33M (57%)/25F (43%)
Stat ECOG <sup>a</sup>	
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%)
<b>Karatteristiċi tal-marda</b>	
Ma rrispondietx primarjament għal terapija ppreferita <sup>b</sup>	36 (62%)
Ma rrispondietx għall-bieċa l-kbira ta' terapiji reċenti	29 (50%)
Reġgħet 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%)
Stadju IV waqt dijanjosi inizjali	21 (36%)

a. Pazjent wieħed kellu stat ta' ECOG fil-linja bażi ta' 2, li kien ipprobit mill-protokoll u huwa mnizzel bħala Kriterji ta' Inkluzjoni Mhux Milhuqa.

b. sALCL primarja li ma rrispondietx għall-kura hija defnita bħala falliment biex tintlaħaq remisjoni 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%) irċewew 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 bħala 60% (95% CI [47%,73%]). Iż-żmien medjan ta' osservazzjoni (żmien sal-mewt jew l-aħhar 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 irċewew trapjant alloġeniku ta' ċelluli staminali SCT u 9 pazjenti li rrispondew komplew biex irċewew SCT awtologu. Għall-aktar riżultati ta' effikaċja ara Tabella 16 u Figura 7.

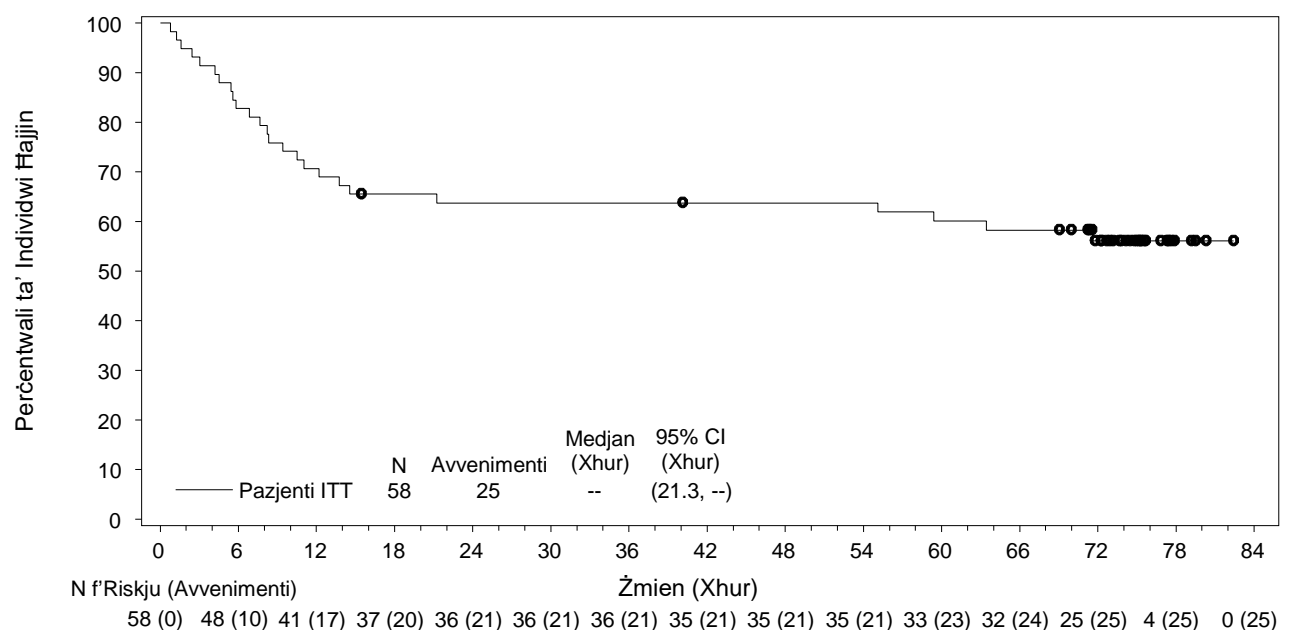
**Tabella 16: Rizultati ta' effikaċja f'pazjenti b'sALCL li reġghet harġet jew li ma rrispondietx għall-kura kkurati b'1.8 mg/kg ta' ADCETRIS kull 3 ġimgħat**

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) <sup>a</sup>	13.2	5.7, 26.3
Remissjoni kompluta (CR)	26.3	13.2, NE <sup>b</sup>
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 <sup>b</sup>

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 7: 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 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 reġghet harġet 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 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 bhala medicina waħda ġew evalwati fi studju importanti hafna ta' fażi 3, open-label, li fih il-partecipanti ntgħażlu b'mod każwali, multicentriku f' 128 pazjent b'CD30+ CTCL istoloġikalment ikkonfermata. Pożittività għal CD30 ġiet definita bhala  $\geq 10\%$  ċelluli limfojde fil-mira li wrew staining pattern tal-membrana, ċitoplażmiku, 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 tat-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)**

<b>Karatteristiċi tal-pazjent</b>	<b>ADCETRIS n = 64</b>	<b>Ghażla tat-Tabib (Methotrexate jew Bexarotene) n = 64</b>
Medjan ta' età (medda)	62 sena (22-83)	58.5 snin (22-83)
Pazjenti li kellhom $\geq 65$ 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)
<b>Karatteristiċi tal-marda</b>		
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 <sup>a</sup> )	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n(%)	16 (25)	15 (23)
Ġilda biss	9 (56)	11 (73)
Mard barra l-ġilda	7 (44)	4 (27)

<sup>a</sup> Pazjent wieħed 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 aħhari primarju kienet ir-rata ta' rispons oġġettiv li ddum mill-inqas 4 xhur (ORR4) (it-tul mill-ewwel rispons sal-aħhar rispons  $\geq 4$  xhur), kif determinat mir-reviżjoni indipendenti tal-Puntegġ 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 aħharin ewlenin oħrajn.

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

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

<sup>a</sup> Ikkalkulat minn proċedura Holm ippizata (weighted).

Analizijiet ta' sottogrupp speċifikati minn qabel ta' ORR4 skont IRF twettqu skont is-sottotip ta' CTCL tal-pazjenti, l-għażla tat-trattament tat-tobba, stat ta' ECOG fil-linja bażi ECOG, età, sess, u reġjun ġeografiku. L-analizijiet 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 gew osservati l-ebda differenzi sinifikanti fil-kwalità tal-ħajja (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-trattament.

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), irriskettivament 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*

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. L-aħjar rata ta' rispons globali (ORR, overall response rate) skont il-faċilità ta' revizjoni indipendenti (IRF, independent review facility) ġiet analizzata matul iż-żewġ fażijiet tal-istudju fl-RP2D. Minn dawn it-33 pazjent li rċievew l-RP2D, 32 setghu 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.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini iddifferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b' ADCETRIS f'wiehed jew iktar settijiet tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' limfoma ta' Hodgkin u fil-kura ta' limfoma ta' ċelluli kbar anaplastiċi (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

Dan il-prodott mediċinali kien awtorizzat taht dik li tissejjaħ skema ta' 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar dan il-prodott mediċinali.

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ser tirrevedi l-informazzjoni l-ġdida dwar dan il-prodott mediċinali għallinqas darba fis-sena u dan l-SmPC ser jiġi aġġornat kif meħtieġ.

## 5.2 Tagħrif farmakokinetiku

### Monoterapija

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

Koncentrazzjonijiet massimi ta' brentuximab vedotin ADC kienu tipikament osservati fl-aħħar tal-infużjoni jew fil-punt ta' hin tat-tehid tal-kampjun l-egreb għall-aħħar tal-infużjoni. Tnaqqis multiesponenzjali fil-koncentrazzjonijiet 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 zġhira hafna 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 sistematiki 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-analiżi 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 ġimgħtejn, il-koncentrazzjonijiet 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-koncentrazzjonijiet 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 ġimgħtejn, intlaħqu koncentrazzjonijiet 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



ivvalutata 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' dożi multipli ta' 1.8 mg/kg ADCETRIS kull 3 ġimgħat, il-farmakokinetika ta' ADC u MMAE kienet simili għal dik ta' monoterapija.

### Distribuzzjoni

*In vitro*, it-twaħħil ta' MMAE ma' proteini umani fis-serum varja minn 68-82%. MMAE mhux probabbli li jispostja jew li jiġi spostjat minn mediċini li jeħlu hafna ma' proteini. *In vitro*, MMAE kien substrat ta' P-gp u ma kienx inibitur ta' P-gp f'koncentrazzjonijiet 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'koncentrazzjonijiet hafna oġġla milli kien miksut matul applikazzjoni klinika. MMAE ma jinibixxi isoformi oħra.

MMAE ma ikkaġuna l-ebda enzimi CYP450 maġġuri f'kulturati 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 rċevew 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' ġimgħa waħda. Mill-MMAE irkuprat, madwar 72% kien irkuprat fl-ippurgar. Ammont iżgħar ta' MMAE (28%) kien eliminat fl-awrina.

### Farmakokinetika f'popolazzjonijiet speċjali

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

### *Indeboliment epatiku*

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

### *Anzjani*

Il-farmakokinetika tal-popolazzjoni ta' brentuximab vedotin giet ezaminati minn diversi studji, li jinkludu dejta minn 380 pazjent li kellhom sa 87 sena (34 pazjent li kellhom  $\geq 65$ - < 75 sena, u 17-il pazjent li kellhom  $\geq 75$  sena). Aktar minn hekk, il-farmakokinetici tal-popolazzjoni ta' brentuximab vedotin flimkien ma' AVD gew ezaminati, inkluż id-data minn 661 pazjent li kellhom sa 82 sena (42 pazjent li kellhom  $\geq 65$ - < 75 sena, u 17-il pazjent li kellhom  $\geq 75$  sena). L-influenza tal-eta fuq il-farmakokinetika giet investigata f'kull analizi u ma kinitx kovarjat sinifikanti.

### *Popolazzjoni pedjatrika*

Il-farmakokinetika ta' ADC u MMAE ta' brentuximab vedotin wara infuzjoni gol-vina ta' 30 minuta ta' BV moghtija f'rata ta' 1.4 mg/kg jew 1.8 mg/kg, moghtija kull 3 gimghat, giet evalwata fi prova klinika ta' fazi 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 giet osservata fit-tmiem tal-infuzjoni jew fil-kampjun li kien l-egreb ghat-tmiem tal-infuzjoni. Tnaqqis multi-esponenzjali fil-koncentrazzjonijiet ta' ADC fis-serum gie osservat b'half-life terminali ta' madwar 4 sa 5 ijiem. L-esponimenti kienu bejn wiehed u iehor proporzjonali ghad-doza, b'andament osservat ghal esponimenti ta' ADC aktar baxxi f'etajiet/pizijiet tal-gisem 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% ogħla, rispettivament, milli f'pazjenti adulti. Il-medjan tas- $C_{max}$  u l-AUC ta' ADC wara doza wahda ta' 1.8 mg/kg kienu 29.8  $\mu\text{g/mL}$ , 67.9  $\mu\text{g} \cdot \text{jum/mL}$ , rispettivament, f'pazjenti li kellhom < 12-il sena, u 34.4  $\mu\text{g/mL}$  u 77.8  $\mu\text{g} \cdot \text{jum/mL}$ , rispettivament, f'pazjenti li kellhom  $\geq 12$ -il sena. Il-medjan tas- $C_{max}$ , AUC, u  $T_{max}$  ta' MMAE wara doza wahda 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  $\geq 12$ -il sena. Kien hemm andament ta' zieda fit-tnehhija ta' brentuximab vedotin f'pazjenti pedjatrici li kienu kkonfermati li huma pozittivi ghal ADAs. L-ebda pazjenti li kellhom < 12-il sena (0 minn 11) u 2 pazjenti li kellhom  $\geq 12$ -il sena (2 minn 23) saru pozittivi ghal ADA b'mod persistenti.

### **5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà**

MMAE intwera li ghandu propjetajiet anawgenici fi studju *in vivo* fuq mikronukleju tal-mudullun tal-ghadam tal-far. Dawn ir-riżultati kienu konsistenti mal-effett farmakologiku 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 gewx studjati. Madankollu, riżultati ta' studji dwar l-effett tossiku minn dozi ripetuti fil-firien jindika l-potenzjal ghal brentuximab vedotin biex itellef il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità maskili. Atrofija u degenerazzjoni testikulari kienu parzjalment reversibbli wara perijodu ta' 16-il gimgha 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 FARMAĊEWTIKU**

### **6.1 Lista ta' eċċipjenti**

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

### **6.2 Inkompatibbiltajiet**

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn hlief 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 u 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 li għandhom jittiehdu meta jintrema 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' 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 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:

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

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 id-doża rakkomandata ta' 1.8 mg/kg ta' ADCETRIS għall-piż li jvarja minn 60 kg sa 120 kg**

Piż tal-pazjent (kg)	Doża totali = Piż tal-pazjent multiplikat bid-doża rakkomandata [1.8 mg/kg <sup>a</sup> ]	Volum totali li għandu jiġi dilwit <sup>b</sup> = doża totali diviża bil-konċentrazzjoni 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]
60 kg	108 mg	21.6 mL	2.16 kunjett
80 kg	144 mg	28.8 mL	2.88 kunjett
100 kg	180 mg	36 mL	3.6 kunjetti
120 kg <sup>c</sup>	180 mg <sup>d</sup>	36 mL	3.6 kunjetti

- a. Għal doża mnaqqsa, uża 1.2 mg/kg għall-kalkolu.
- b. Biex jiġi dilwit f' 150 ml ta' dilwent u jingħata permezz ta' infużjoni fil-vini fuq perijodu ta' 30 minuta kull 3 ġimgħat.
- c. Jekk il-piż tal-pazjent huwa aktar minn 100 kg, il-kalkolu tad-doża għandu juża 100 kg.
- d. Id-doża massima rakkomandata hija ta' 180 mg.

**Tabella 20: Kalkoli tal-kampjun għall-pazjenti li jirċievu d-doża rakkomandata ta' 1.2 mg/kg ta' ADCETRIS għall-piżijiet bejn 60 kg sa 120 kg bħala terapija kombinata jew meta doża mnaqqsa hija meħtieġa**

Piż tal-pazjent (kg)	Doża totali = piż tal-pazjent immultiplikat bid-doża rakkomandata [1.2 mg/kg <sup>a</sup> ]	Volum totali li għandu jiġi dilwit <sup>b</sup> = doża totali diviża bil-konċentrazzjoni tal-kunjett rikostitwit [5 mg/ml]	Numru ta' kunjetti meħtieġa = volum totali li għandu jiġi dilwit diviż bil-volum totali għal kull kunjett [10 ml/kunjett]
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 <sup>c</sup>	120 mg <sup>d</sup>	24 mL	2.4 kunjetti

- a. Għal doża mnaqqsa, uża 0.9 mg/kg għall-kalkolazzjoni.
- b. Għandu jiġi dilwit f' 150 mL ta' dilwent u jingħata b' infużjoni ġol-vini għal 30 minuta kull ġimgħatejn bħala terapija kombinata jew kull 3 ġimgħat meta tkun meħtieġa doża mnaqqsa ta' monoterapija.
- c. Jekk il-piż tal-pazjent ikun ta' aktar minn 100 kg, il-kalkolazzjoni tad-doża għandha tuża 100 kg.
- d. Id-doża massima rakkomandata għat-terapija kombinata hija ta' 120 mg.

### 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

**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-aħhar tiġdid: 15 ta' Settembru 2020

**10. DATA TA' REVIZJONI 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 EFFIKAĊI  
TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**
- E. OBBLIGU SPEĊIFIKU GHAT-TKOMPLIJA TA' MIŻURI  
TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI GHAL L-  
AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ  
KONDIZZJONALI**

**A. MANIFATTURI TAS-SUSTANZA BIJOĠIKA ATTIVA U MANIFATTURI RESPONSABBLI GĦALL-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

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

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

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

Fuq il-fuljett ta' tagħrif tal-prodott mediċinali għandu jkun hemm l-isem u l-indirizz tal-manifattur responsabbli għall-hruġ tal-lott konċernat

**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 GĦAT-TQEGĦID 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' farmakovigilanza 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 ppreżentat:

- 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).

**E. OBBLIGU SPECIFIKU BIEX MIŻURI TA' WARA L-AWTORIZZAZZJONI JIĠU KOMPLUTI GĦAL L-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ KONDIZZJONALI**

Peress li din hi Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq b' approvazzjoni kondizzjonali skont l-Artikolu 14a (4) tar-Regolament (KE) 726/2004, l-MAH għandu jtemm, fiż-żmien stipulat, il-miżura li ġejja:

<b>Deskrizzjoni</b>	<b>Data mistennija</b>
Li jsir studju single-arm f' popolazzjoni ta' pazjenti simili għall-popolazzjoni ta' sALCL b'investigazzjoni tar-rata ta' rispons, tul tar-rispons, ir-rata ta' (tieni) ASCT u dejta f' subpopolazzjonijiet (inklużi iżda mhux neċessarjament ristretta għall-istatus ALK u l-età) ibbażat fuq CHMP protokoll miftiehem (Studju C25006).	Rapport finali tal-l-istudju: Q4 2021

**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,  $\alpha,\alpha$ -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 ġol-vini wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni  
Aqra l-fuljett ta' tagħrif

**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 friġġ  
Tagħmlux fil-friza  
Żomm il-kunnett 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-gustifikazzjoni 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' taghrif: Informazzjoni għall-pazjent

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

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji

#### Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina 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 kellew lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effett 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-ġilda huma tipi ta' kanċer taċ-ċelluli bojod tad-demem.

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

Adcetris jintuża biex jikkura l-pazjenti b'limfoma ta' Hodgkin klassiku avvanzat li ma kellhomx kura qabel. Adcetris se jingħata lilek flimkien ma' doxorubicin, vinblastine u dacarbazine li huma mediċini 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:

- reġġet harget jew ma rrispondietx għall-infużjoni ta' ċelluli staminali f'saħħithom tiegħek stess fil-ġisem tiegħek (trapjant ta' ċelluli staminali awtologi), jew
- reġġet 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-trattament ta' pażjenti b'limfoma sistemika ta' ċelluli kbar anaplastiċi li qatt ma kienu ttrattati qabel. Adcetris se jinghatalek flimkien ma' cyclophosphamide, doxorubicin u prednisone li huma mediċini oħra ta' kimoterapija użati għat-trattament 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-demem bajda msejha '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'pażjenti li fil-passat kienu rċieview mill-inqas mediċina waħda kontra l-kanċer li timxi fiċ-ċirkolazzjoni tad demm.

## **2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata Adcetris**

### **TUŻAX Adcetris jekk inti**

- allergiku għal brentuximab vedotin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (elenkati fis-sezzjoni 6).
- bhalissa 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 bhala lewkoenċefalopatija multifokali progressiva (PML). Jekk ikollok dawn is-sintomi qabel il-kura b'din il-mediċina, għid lit-tabib tiegħek immedjatament dwar kwalunkwe bidla f'dawn is-sintomi. Għandek ukoll tinforma lis-sieheb/sieħba tiegħek jew lil daww 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 bhala 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 kawżi oħra li jistgħu jkunu ta' periklu għal ħajja
- ikollok ħoss ta' tisfir meta tieħu n-nifs (tharħir)/diffikultà biex tieħu nifs, urtikarja, ħakk, jew nefha (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 tneħħim, tingiż, sensazzjoni ta' hruq, 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 tbengiġ taħt il-ġilda, fsada itwal mis-soltu wara li jidhulek id-demem, jew fsada mill-hanek tiegħek (tromboċitopenija)
- ikollok tkexkix jew tregħid, jew thoss is-shana; għandek tieħu t-temperatura tiegħek għax jista' jkollok id-deni. Deni b'għadd baxx ta' ċelluli bojod tad-demem jista' jkun sinjal ta' infezzjoni serja

- ikollok esperjenza ta' sturdament, tnaqqis fl-awrina, konfużjoni, rimettar, tqalligh, nefha, qtugh ta' nifs, jew disturbi 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-influwenza 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)
- 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 tiegħu Adcetris u xi mediċini li bħalissa qed tiegħu, 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 (iperglicemija)
- 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-mediċina.

### **Mediċini oħra u Adcetris**

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

### **Tqala, treddiġ u fertilità**

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

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

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-mediċina.

Irgiel li qed jiġu kkurati b'din il-mediċina 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-mediċina u sa 6 xhur wara l-aħħar doża ta' din il-mediċina.

### **Sewqan u thaddim ta' magni**

Il-kura tiegħek tista' tinfluwenza 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-mediċina 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-gisem tiegħek.

- Id-doża tas-soltu ta' Adcetris mogħtija flimkien ma' doxorubicin, vinblastine u dacarbazine hija ta' 1.2 mg/kg mogħtija kull ġimgħatejn 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' newtrogenija (tnaqqis 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 jinghata Adcetris

Din il-medicina tingħatalek fil-vina bħala infuzjoni. 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-infuzjoni.

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

### 4. Effetti sekondarji possibbli

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

#### Reazzjonijiet għall-infuzjoni

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

- raxx
- qtugħ ta' nifs
- diffikultà biex tieħu n-nifs
- sogħla
- sensazzjoni ta' għafis fis-sider
- deni
- uġiġħ ta' dahar
- tkexkix
- uġiġħ ta' ras
- thossok ma tiflaħx (dardir) jew tirremetti.

Reazzjonijiet għall-infuzjoni għal din il-medicina jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna wahda 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-tmim 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 ircevejt 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-hin 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 uġiġħ 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 uġiġħ 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)
- tħossok għajjen, tghaddi awrina frekwenti, žieda fl-għatx, žieda 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 jidhulek id-demm, jew fsada mill-hanek tiegħek (dawn jistgħu jkunu sinjali ta' tromboċitopenija li tista' taffettwa sa persuna waħda minn kull 10)
- uġiġħ 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)

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-demm
- infezzjoni fil-passaġġ respiratorju ta' fuq
- tnaqqis fil-piż
- infezzjoni
- tqalligħ
- uġiġħ addominali

- ħakk
- uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ fil-ġogi jew ġogi bl-uġiġħ u minfuhin

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

- pulmonite
- irqajja' mtellgħin fil-ħalq li jkunu bl-uġiġħ, 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 oghla ta' zokkor fid-demmm
- żjieda fil-livelli ta' enzimi tal-fwied
- telf mhux tas-soltu ta' xagħar jew xagħar jeħfief

**Effetti sekondarji mhux komuni** (jistgħu jaffettwaw sa persuna wahda 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 disturb i fir-ritmu tal-qalb.
- infezzjoni ġdida jew rikorrenti tač-čitomegalovirus (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-influwenza segwiti minn raxx aħmar jew fil-vjola li juġgħa, jinfirax 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 ġot-tessuti tal-madwar (imsejha wkoll estravażjoni). Reazzjonijiet marbutin mal-estravażjoni bħal ħmura, uġiġħ, nefħa, infafet jew tqaxxir tal-ġilda jistgħu jseħħu fis-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' plejtlits tad-demmm
- tnaqqis fil-livell ta' ċelluli bojod fid-demmm bid-deni
- infezzjoni fin-naħa ta' fuq tal-apparat respiratorju
- tnaqqis fil-piż
- infezzjoni
- dardir
- uġiġħ ta' zaqq
- telf mhux tas-soltu ta' xagħar jew xagħar jeħfief
- uġiġħ fil-muskoli
- uġiġħ fil-ġogi jew ġogi bl-uġiġħ u minfuhin
- sturdament
- tnaqqis fl-aptit
- nuqqas ta' irqad
- uġiġħ fl-għadam
- infafet li jistgħu jiffurmaw qoxra jew qoxra niexfa

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

- infezzjoni fid-demmm (sepsis) u/jew xokk settiku (forma ta' sepsis ta' periklu għall-ħajja); pulmonite
- selħa jew infjammazzjoni tal-ħalq

- irqajja' mtellgħin fil-ħalq li jkunu bl-uġiġħ, ta' kulur il-krema jew sofor (kundizzjoni li tissejjaħ 'thrush')
- ħakk
- zieda fil-livell taż-żokkor fid-demm
- zieda 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, qtugħ tan-nifs jew disturbi fir-ritmu tal-qalb
- Sindrome ta' Stevens-Johnson - disturb rari u serju li fih tista' tesperjenza sintomi li jixbħu l-influenza segwiti minn raxx aħmar jew vjola bl-uġiġħ li jinfirex u jrabbi l-inafzet li jinkludu l-istakkament estensiv tal-ġilda
- infezzjoni ġdida jew rikorrenti taċ-ċitomegalovirus (CMV)

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

### Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effetti sekondarji kellem lit-tabib tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarji 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 miftuħ:** Aħzen fi friġġ ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Tagħmlux fil-friża. Żomm il-kunjett fil-pakkett originali sabiex tilqa' mid-dawl.

**Soluzzjoni rikostitwita/dilwita:** Uża minnufih jew aħzen fi friġġ ( $2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) u uża fi żmien 24 siegħa.

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

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 hija brentuximab vedotin. Kull kunjett fih 50 mg ta' brentuximab vedotin. Wara r-rikostituzzjoni kull ml ta' soluzzjoni fih 5 mg ta' Adcetris.
- L-ingredjenti l-oħra huma citric acid monohydrate, sodium citrate dihydrate,  $\alpha,\alpha$ -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-koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni disponibbli f'kunjett tal-ħġieġ.

Kull pakkett ta' Adcetris fih kunjett wieħed.

### **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

Delpharm Novara S.r.l.  
Via Crosa, 86  
28065 Cerano (NO)  
L-Italja

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

#### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070

#### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

#### **Norge**

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



**Ελλάδα**

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

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 90 42 22  
spain@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

**Ireland**

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

**Ísland**

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

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Pharma sp. z o.o.  
Tel.: + 48 22 608 13 00

**Portugal**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

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

**Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**

Din il-medicina ngħatat 'approvazzjoni kondizzjonali'. Dan ifisser li għad trid tingħata aktar evidenza dwar din il-medicina.

L-Aġenzija Ewropea għall-Medicini ser tirrevedi l-informazzjoni l-għdida dwar din il-medicina mill-anqas kull sena u ser taġġorna dan il-fuljett kif meħtieġ.

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:

## **Traċċabilità**

Sabiex titjeb it-traċċabilità ta' prodotti mediċinali 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 mediċinali 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 mediċinali.

## **Preparazzjoni ta' soluzzjoni għall-infużjoni**

L-ammont xieraq ta' Adcetris rikostitwit għandu jingibed mill-kunjett(i) u jizdied 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' 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.

Iżzidx prodotti mediċinali 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.

**ANNEX IV**

**KONKLUŻJONIJIET XJENTIFIĊI U RAĠUNIJIET GHALL-VARJAZZJONI GHAT-  
TERMINI TAL-AWTORIZZAZZJONI(JIET) GHAT-TQEGHID FIS-SUQ**

## **Konklużjonijiet xjentifiċi**

Meta jiġi kkunsidrat ir-Rapport ta' Valutazzjoni tal-PRAC dwar il-PSUR(s) għal brentuximab vedotin, il-konklużjonijiet xjentifiċi tas-CHMP huma kif ġej:

Rigward ir-riskju ta' estravażjoni, ġew identifikati 29 każ wara t-tqegħid fis-suq, li l-maġġoranza kellhom żmien sakemm beda l-avveniment li seħħ fl-istess jum tal-infużjoni. F'10 każijiet, ġew irrappurtati r-raġunijiet għall-estravażjoni, li wħud minnhom kienu marbutin ma' żbalji fl-għoti u oħrajn li seħħew wara għoti korrett skont l-SmPC. Abbażi tal-informazzjoni pprovduta mill-MAH, hemm qbil li tista' sseħħ estravażjoni li twassal għal reazzjonijiet lokali wara l-għoti ta' brentuximab vedotin u li huwa importanti li l-HCPs ikunu konxji ta' dan. L-MAH žied it-terminu 'estravażjoni fis-sit tal-infużjoni' fis-sezzjoni 4.8 tal-SmPC u fis-sezzjoni 4 tal-Fuljett ta' Tagħrif.

Is-CHMP jaqbel mal-konklużjonijiet xjentifiċi magħmula mill-PRAC.

## **Raġunijiet għall-varjazzjoni għat-termini tal-Awtorizzazzjoni(jiet) għat-Tqegħid fis-Suq**

Abbażi tal-konklużjonijiet xjentifiċi għal brentuximab vedotin is-CHMP huwa tal-fehma li l-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju ta' prodott(i) mediċinali li fih/fihom brentuximab vedotin mhux mibdul sugġett għall-bidliet proposti għall-informazzjoni tal-prodott.

Is-CHMP jirrakkomanda li t-termini għall-awtorizzazzjoni(jiet) għat-tqegħid fis-suq għandhom ikunu varjati.