

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. Vezi pct. 4.8 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține brentuximab vedotin 50 mg.

După reconstituire (vezi pct. 6.6), fiecare ml conține brentuximab vedotin 5 mg.

ADCETRIS este un conjugat anticorp-medicament compus dintr-un anticorp monoclonal direcționat împotriva CD30 - (anticorp recombinant himeric din clasa imunoglobulinei G1 [IgG1], produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc) care este legat covalent de agentul antimicrotubular monometil auristatin E (MMAE).

Excipient cu efect cunoscut

Fiecare flacon conține aproximativ sodiu 13,2 mg.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

Pulbere sau aglomerat de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

Limfom Hodgkin

ADCETRIS este indicat pentru pacienții adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ stadiul IV, netratat anterior, în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD) (vezi pct. 4.2 și 5.1).

ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LH CD30+ care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după transplant de celule stem autologe TCSA (vezi pct. 5.1).

ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom Hodgkin (LH) CD30+ recidivat sau refractar:

1. după TCSA sau
2. după cel puțin două tratamente anterioare, când TCSA sau chimioterapia cu mai multe medicamente nu reprezintă o opțiune de tratament.

Limfom anaplazic cu celule mari sistemic

ADCETRIS în asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (CHP) este indicat pentru

pacienții adulți cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic (LACMs) netratat anterior (vezi pct. 5.1).

ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu LACMs recidivat sau refractar.

Limfom cutanat cu celule T

ADCETRIS este indicat pentru tratamentul pacienților adulți cu limfom cutanat cu celule T CD30+ (LCCT) după cel puțin 1 tratament sistemic anterior (vezi pct. 5.1).

4.2 Doze și mod de administrare

ADCETRIS trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea medicamentelor antineoplazice.

Doze

LH netratat anterior

Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile, timp de 6 cicluri (vezi pct. 5.1).

Profilaxia primară cu factor de creștere hematopoietică (G-CSF), începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LH netratat anterior cărora li se administrează tratament asociat (vezi pct. 4.4).

Consultați rezumatul caracteristicilor produsului (RCP) al medicamentelor de chimioterapie administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienții cu LH netratat anterior.

LH cu risc de recidivă sau progresie

Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Tratamentul cu ADCETRIS trebuie inițiat după recuperarea în urma TCSA pe baza opiniei clinice. Acestor pacienți trebuie să li se administreze până la 16 cicluri (vezi pct. 5.1).

LH recidivat sau refractar

Doza recomandată este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.

Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 4.4).

Pacienților care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și până la maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an) (vezi pct. 5.1).

LACMs netratat anterior

Doza recomandată în asociere cu chimioterapie (ciclofosamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P]; [CHP]) este de 1,8 mg/kg, administrată ca perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni timp de 6-8 cicluri (vezi pct. 5.1).

Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cu LACMs netratat anterior cărora li se administrează tratament în asociere (vezi pct. 4.4).

Consultați RCP-ul medicamentelor citostatice administrate în asociere cu ADCETRIS pentru pacienții cu LACMs netratat anterior.

LACMs recidivat sau refractar

Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Doza inițială recomandată pentru reluarea tratamentului la pacienții care au răspuns anterior la tratamentul cu ADCETRIS este de 1,8 mg/kg, administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Alternativ, tratamentul poate fi inițiat la ultima doză tolerată (vezi pct. 5.1).

Tratamentul trebuie continuat până la progresia bolii sau toxicitate inacceptabilă (vezi pct. 4.4).

Pacienților care prezintă boală stabilă sau stare ameliorată trebuie să li se administreze minim 8 cicluri și maxim 16 cicluri (aproximativ 1 an) (vezi pct. 5.1).

LCCT

Doza recomandată este de 1,8 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni.

Pacienților cu LCCT trebuie să li se administreze până la 16 cicluri (vezi pct. 5.1).

General

Dacă greutatea pacientului este mai mare de 100 kg, la calcularea dozei se utilizează greutatea de 100 kg (vezi pct. 6.6).

Hemoleucograma cu formulă leucocitară trebuie monitorizată înainte de administrarea fiecărei doze din acest tratament (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie monitorizați în timpul perfuziei și după perfuzie (vezi pct. 4.4).

Ajustări ale dozei

Neutropenie

Dacă se manifestă neutropenie în timpul tratamentului, doza trebuie administrată cu întârziere. Vezi Tabelul 1 și Tabelul 2 pentru recomandări privind dozele corespunzătoare pentru monoterapie, respectiv tratament în asociere (vezi, de asemenea, pct. 4.4).

Tabelul 1: Recomandări privind dozele pentru monoterapie în caz de neutropenie

Grad de severitate a neutropeniei (semne și simptome [descriere prescurtată a CTCEA^a])	Modificarea schemei de administrare
Gradul 1 (< LIN - 1500/mm ³ < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Se continuă cu aceeași doză și schemă
Gradul 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L)	Se întrerupe doza până când toxicitatea revine la ≤ Gradul 2 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu aceeași doză și schemă ^b . Se consideră G-CSF sau GM-CSF în ciclurile ulterioare pentru pacienții care manifestă neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4.

^a. Clasificare în baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale National Cancer Institute (NCI) (Institutului Național de Cancer) versiunea 3.0; vezi Neutrofile/granulocite; LIN = limita inferioară a valorilor normalului

^b. Pacienții care manifestă limfopenie de Gradul 3 sau Gradul 4 pot continua tratamentul fără întrerupere.

Tabelul 2: Recomandări privind dozele pentru tratament administrat în asociere în caz de neutropenie

Grad de severitate a neutropeniei (semne și simptome [descriere prescurtată a CTCEA^a])	Modificarea schemei de administrare
Gradul 1 (< LIN - 1500/mm ³ < LIN - 1,5 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) sau Gradul 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L)	Profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, este recomandată pentru toți pacienții cărora li se administrează tratament în asociere. Se continuă cu aceeași doză și schemă terapeutică.

^a. Clasificare pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale National Cancer Institute (NCI) (Institutului Național de Cancer) versiunea 4.03; vezi Neutrofile/granulocite; LIN = limita inferioară a valorilor normale.

Neuropatie periferică

Dacă apare sau se agravează neuropatia senzitivă sau motorie periferică în timpul tratamentului, vezi Tabelul 3 și Tabelul 4 pentru recomandări privind dozele corespunzătoare pentru monoterapie, respectiv tratament administrat în asociere (vezi pct. 4.4).

Tabelul 3: Recomandări cu privire la doze în cazul apariției sau agravării neuropatiei senzoriale sau motorii periferice în monoterapie

Severitate a neuropatiei senzoriale sau motorii periferice (semne și simptome [descriere prescurtată a CTCEA^a])	Modificarea dozei și schemei
Gradul 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției)	Se continuă cu aceeași doză și schemă
Gradul 2 (interferează cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene) sau	Se întrerupe doza până când toxicitatea revine la ≤ Gradul 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg până la maxim 120 mg o dată la 3 săptămâni
Gradul 3 (interferează cu activitățile cotidiene)	Se întrerupe administrarea până când toxicitatea revine la ≤ Gradul 1 sau la nivelul inițial, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă de 1,2 mg/kg până la maxim 120 mg o dată la 3 săptămâni
Gradul 4 (neuropatie senzitivă care generează handicap sau neuropatie motorie care are risc letal ori duce la paralizie)	Se întrerupe tratamentul

^a. Clasificare în baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale National Cancer Institute (NCI) (Institutului Național de Cancer) versiunea 3.0; vezi neuropatie: motorie; neuropatie: senzitivă; și durere neuropatică.

Tabelul 4: Recomandări cu privire la doze în cazul apariției sau agravării neuropatiei senzoriale sau motorii periferice pe durata tratamentului administrat în asociere

	Tratament administrat în asociere cu AVD	Tratament administrat în asociere cu CHP
Severitate a neuropatiei senzoriale sau motorii periferice (semne și simptome [descriere prescurtată a CTCEA^a])	Modificarea dozei și schemei	Modificarea dozei și schemei
Gradul 1 (parestezie și/sau pierderea reflexelor, fără pierderea funcției)	Se continuă cu aceeași doză și schemă.	Se continuă cu aceeași doză și schemă.
Gradul 2 (interferează cu funcția, dar nu cu activitățile cotidiene)	Se reduce doza la 0,9 mg/kg până la maximum 90 mg o dată la 2 săptămâni.	<u>Neuropatie senzitivă:</u> Se continuă tratamentul la același nivel al dozei. <u>Neuropatie motorie:</u> Se reduce doza la 1,2 mg/kg până la maximum 120 mg o dată la 3 săptămâni.
Gradul 3 (interferează cu activitățile cotidiene)	Se întrerupe tratamentul cu ADCETRIS până când toxicitatea revine la ≤ Gradul 2, apoi se reia tratamentul cu o doză redusă la 0,9 mg/kg până la maximum 90 mg o dată la 2 săptămâni.	<u>Neuropatie senzitivă:</u> Se reduce doza la 1,2 mg/kg până la maximum 120 mg o dată la 3 săptămâni. <u>Neuropatie motorie:</u> Se întrerupe tratamentul.
Gradul 4 (neuropatie senzitivă care generează handicap sau neuropatie motorie care are risc letal ori duce la paralizie)	Se întrerupe tratamentul.	Se întrerupe tratamentul.

^a. Clasificare pe baza Criteriilor de terminologie comună pentru evenimente adverse (CTCEA) ale National Cancer Institute (NCI) (Institutului Național de Cancer) versiunea 3.0; vezi neuropatie: motorie; neuropatie: senzitivă; și durere neuropatică.

Grupe speciale de pacienți

Insuficiență renală și hepatică

Tratament administrat în asociere

Pacienții cu insuficiență renală trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Nu există experiență din studii clinice cu utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie la pacienți cu insuficiență renală la care valoarea creatininei serice este $\geq 2,0$ mg/dl și/sau clearance-ul creatininei sau clearance-ul calculat al creatininei este ≤ 40 ml/minut. Utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie trebuie evitată la pacienții cu insuficiență renală severă.

Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează ADCETRIS în asociere cu AVD este 0,9 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 2 săptămâni. Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică ușoară cărora li se administrează ADCETRIS în asociere cu CHP este 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Nu există experiență din studii clinice cu utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie la pacienți cu insuficiență hepatică la care valoarea bilirubinei totale este $> 1,5$ ori limita superioară a valorilor

normale (LSVN) (exceptând cazul în care este cauzată de sindromul Gilbert) sau valoarea aspartataminotransferazei (AST) sau a alaninaminotransferazei (ALT) este > 3 ori LSVN sau > 5 ori LSVN dacă creșterea poate fi atribuită în mod justificat prezenței LH la nivel hepatic. Utilizarea ADCETRIS în asociere cu chimioterapie trebuie evitată la pacienții cu insuficiență hepatică moderată și severă.

Monoterapie

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență renală severă este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență renală severă trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse (vezi pct. 5.2).

Doza inițială recomandată la pacienții cu insuficiență hepatică este de 1,2 mg/kg administrată prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute, o dată la 3 săptămâni. Pacienții cu insuficiență hepatică trebuie monitorizați îndeaproape pentru depistarea evenimentelor adverse (vezi pct. 5.2).

Vârșnici

Recomandările de doze pentru pacienții cu vârsta de 65 de ani și peste sunt aceleași cu cele pentru adulți. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea ADCETRIS la copii cu vârsta sub 18 ani nu au fost încă stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se poate face nicio recomandare privind dozele.

În studiile non-clinice s-a observat reducerea timusului (vezi pct. 5.3).

Mod de administrare

Doza recomandată de ADCETRIS se administrează prin perfuzie timp de 30 de minute.

Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea medicamentului înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

ADCETRIS nu trebuie administrat intravenos rapid sau în bolus. ADCETRIS trebuie administrat printr-o linie intravenoasă specifică și nu trebuie amestecat cu alte medicamente (vezi pct. 6.2).

4.3 Contraindicații

Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.

Administrarea concomitentă de bleomicină și ADCETRIS determină toxicitate pulmonară (vezi pct. 4.5).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Leucoencefalopatie multifocală progresivă

Reactivarea virusului John Cunningham (JCV), având ca rezultat leucoencefalopatia multifocală progresivă (LMP) și decesul, poate surveni la pacienții tratați cu ADCETRIS. LMP a fost raportată la pacienții cărora li s-a administrat acest tratament după administrarea preliminară de scheme multiple de chimioterapie. LMP este o afecțiune rară de demielinizare a sistemului nervos central, care este determinată de reactivarea virusului latent JC și este deseori letală.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru identificarea semnelor sau simptomelor noi sau de

agravare neurologică, cognitivă sau comportamentală, care pot sugera apariția LMP. ADCETRIS trebuie oprită în orice caz suspect de LMP. Evaluarea indicată a LMP cuprinde consult neurologic, imagistică cerebrală prin rezonanță magnetică nucleară cu gadoliniu ca substanță de contrast și analiza lichidului cerebrospinal pentru ADN-ul virusului JC prin reacția în lanț a polimerazei (polymerase chain reaction) sau o biopsie cerebrală cu evidențierea JCV. Un rezultat negativ al PCR pentru evidențierea JCV nu exclude LMP. Monitorizarea suplimentară și evaluarea pot fi justificate dacă nu se poate stabili un diagnostic alternativ. Tratamentul cu ADCETRIS trebuie întrerupt permanent dacă se confirmă un diagnostic de LMP.

Medicul trebuie să acorde atenție în special simptomelor care sugerează LMP, pe care se poate ca pacientul să nu le observe (de exemplu simptome cognitive, neurologice sau psihice).

Pancreatită

Pancreatita acută a fost observată la pacienți tratați cu ADCETRIS. Au fost raportate evoluții letale.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru dureri abdominale noi sau agravate, care pot fi sugestive pentru pancreatita acută. Evaluarea pacientului poate include examinarea fizică, analize de laborator pentru amilază și lipază serice, și imagistică abdominală, cum ar fi ecografia și alte investigații diagnostice adecvate. Tratamentul cu ADCETRIS trebuie suspendat temporar în orice suspiciune de pancreatită acută. Tratamentul cu ADCETRIS trebuie întrerupt dacă diagnosticul de pancreatită acută este confirmat.

Toxicitate pulmonară

Au fost raportate cazuri de toxicitate pulmonară, inclusiv pneumonită, boală pulmonară interstițială și sindrom de detresă respiratorie acută (SDRA), unele cu rezultate letale, la pacienți cărora li s-a administrat ADCETRIS. Cu toate că nu a fost stabilită o relație de cauzalitate cu ADCETRIS, riscul de toxicitate pulmonară nu poate fi exclus. În cazul în care apar simptome pulmonare noi sau care se agravează (de exemplu tuse, dispnee), trebuie efectuată o evaluare diagnostică promptă și pacienții trebuie tratați corespunzător. Luați în considerare opțiunea de a menține doza de ADCETRIS în timpul evaluării și până la îmbunătățirea simptomelor.

Infecții grave și infecții cu germeni oportuniști

Infecții grave, precum pneumonie, bacteriemie stafilococică, septicemie/șoc septic (inclusiv cu evoluție letală) și herpes zoster, infecție cu cytomegalovirus (CMV) (reactivare) și infecții cu germeni oportuniști, precum pneumonia cu Pneumocystis jiroveci și candidoza orală au fost raportate la pacienții tratați cu ADCETRIS. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul tratamentului pentru identificarea apariției de posibile infecții grave și infecții cu germeni oportuniști.

Reacții datorate perfuziei

Au fost raportate reacții imediate și întârziate datorate perfuziei (IRR), cât și reacții anafilactice.

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și după perfuzie. Dacă apare o reacție anafilactică, administrarea ADCETRIS trebuie oprită imediat și permanent și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

Dacă apare o IRR, trebuie întreruptă perfuzia și trebuie instituită o conduită medicală corespunzătoare. Perfuzia poate fi reluată la o viteză mai mică după remisiunea simptomelor. Pacienților care au prezentat o IRR anterioară datorată perfuziei trebuie să li se administreze premedicație pentru perfuziile următoare. Premedicația poate cuprinde paracetamol, un antihistaminic și un corticosteroid.

IRR sunt mai frecvente și mai grave la pacienți cu anticorpi la brentuximab vedotin (vezi pct. 4.8).

Sindrom de liză tumorală

Sindromul de liză tumorală (SLT) a fost raportat în timpul tratamentului cu ADCETRIS. Pacienții cu tumoră cu proliferare rapidă și masă tumorală mare prezintă risc de sindrom de liză tumorală. Acești pacienți trebuie monitorizați cu atenție și li se va aplica conduita terapeutică în conformitate cu cea mai bună practică medicală. Conduita terapeutică a SLT poate include hidratare agresivă, monitorizarea funcției renale, corecția valorilor anormale electrolitice, tratament anti-hiperuricemic și tratament de susținere.

Neuropatie periferică

ADCETRIS poate determina o neuropatie periferică, atât senzitivă, cât și motorie. Neuropatia periferică indusă de ADCETRIS este în mod caracteristic un efect al expunerii cumulate la acest medicament și este reversibilă în majoritatea cazurilor. În studiile clinice, majoritatea pacienților au prezentat o remisie sau o ameliorare a simptomelor (vezi pct. 4.8). Pacienții trebuie monitorizați pentru depistarea simptomelor de neuropatie, cum sunt hipoestezie, hiperestezie, parestezie, disconfort, senzație de arsură, durere neuropată sau senzație de slăbiciune. Pacienții la care apare sau se agravează neuropatia periferică pot necesita o administrare tardivă și o reducere a dozei de ADCETRIS sau întreruperea tratamentului (vezi pct. 4.2).

Toxicitate hematologică

Anemia de Gradul 3 sau Gradul 4, trombocitopenia și neutropenia prelungită de Gradul 3 sau Gradul 4 (≥ 1 săptămână) pot apare în timpul tratamentului cu ADCETRIS. Hemograma completă trebuie monitorizată înainte de administrarea fiecărei doze. Dacă se manifestă neutropenia de Gradul 3 sau Gradul 4, consultați pct. 4.2.

Neutropenie febrilă

Neutropenia febrilă (febră de etiologie necunoscută, fără infecție documentată clinic sau microbiologic, cu o valoare absolută a numărului neutrofilelor $< 1,0 \times 10^9/l$, febră $\geq 38,5$ °C; ref CTCAE v3) a fost raportată în timpul tratamentului cu ADCETRIS. Hemograma completă trebuie monitorizată înainte de administrarea fiecărei doze de tratament. Dacă se manifestă neutropenia febrilă, pacienții trebuie monitorizați cu atenție pentru depistarea febrei și tratați în conformitate cu cea mai bună practică medicală.

În tratament asociat cu AVD sau CHP, vârsta înaintată a constituit un factor de risc pentru neutropenie febrilă. Când ADCETRIS este administrat în asociere cu AVD sau CHP, se recomandă profilaxia primară cu G-CSF, începând cu prima doză, pentru toți pacienții, indiferent de vârstă.

Sindrom Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică

Sindromul Stevens-Johnson (SSJ) și necroliza epidermică toxică (NET) au fost raportate în timpul tratamentului cu ADCETRIS. Au fost raportate cazuri cu evoluție letală. Dacă apare SSJ sau NET, tratamentul cu ADCETRIS trebuie întrerupt și trebuie administrat tratament medicamentos adecvat.

Complicații gastrointestinale

Au fost raportate complicații gastrointestinale (GI), inclusiv obstrucție intestinală, ocluzie intestinală, enterocolită, colită neutropenică, eroziune, ulcer, perforație și hemoragie, unele cu rezultate letale, la pacienți tratați cu ADCETRIS. În eventualitatea unor simptome GI noi sau agravate, efectuați o evaluare rapidă de diagnostică și administrați tratamentul corespunzător.

Toxicitate hepatică

În cazul ADCETRIS, a fost raportată toxicitate hepatică sub forma unor creșteri ale alanin aminotransferazei (ALT) și aspartat aminotransferazei (AST). Au apărut, de asemenea, cazuri grave de

toxicitate hepatică, inclusiv rezultate letale. Este posibil, de asemenea, ca o boală hepatică preexistentă, comorbiditățile și administrarea concomitentă a medicamentelor să mărească riscul. Funcția hepatică trebuie testată înaintea inițierii tratamentului și trebuie monitorizată în mod curent la pacienții tratați cu ADCETRIS. Pacienții care suferă de toxicitate hepatică pot necesita o amânare, o schimbare a dozei sau o întrerupere a administrării ADCETRIS.

Hiperglicemie

Hiperglicemia a fost raportată în timpul studiilor clinice la pacienți cu un indice de masă corporală (IMC) ridicat, cu sau fără un antecedent de diabet zaharat. Cu toate acestea, trebuie să se monitorizeze cu atenție valorile glucozei serice la orice pacient care prezintă un eveniment de hiperglicemie. Trebuie administrat tratament antidiabetic, după cum este cazul.

Insuficiență renală și hepatică

La pacienții cu insuficiență renală și hepatică există experiență limitată. Datele existente au indicat că clearance-ul MMAE ar putea fi afectat de insuficiența renală, insuficiența hepatică și de concentrațiile scăzute de albumină serică (vezi pct. 5.2).

LCCT CD30+

Anvergura efectului tratamentului la alte subtipuri de LCCT CD30+ decât micoza fungoidă (MF) și limfomul anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) nu este clară, din cauza absenței dovezilor de nivel înalt. În două studii de fază II, cu un singur grup de tratament, efectuate cu ADCETRIS, activitatea bolii a fost demonstrată în subtipurile sindrom Sézary (SS), papuloză limfomatoidă (PL) și histologie LCCT mixtă. Aceste date sugerează că eficacitatea și siguranța pot fi extrapolate la alte subtipuri LCCT CD30+. Cu toate acestea, ADCETRIS trebuie utilizat cu prudență la alți pacienți cu LCCT CD30+, după evaluarea atentă a raportului beneficiu-risc posibil, de la caz la caz (vezi pct. 5.1).

Conținut de sodiu în excipienți

Acest medicament conține 13,2 mg sodiu pe flacon, echivalent cu 0,7% din doza maximă zilnică recomandată de OMS de 2 g sodiu pentru un adult.

Trasabilitate

În scopul îmbunătățirii trasabilității medicamentelor biologice, denumirea comercială și seria de fabricație ale medicamentului administrat trebuie înregistrate în mod clar.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Interacțiuni cu medicamente metabolizate pe calea CYP3A4 (inhibitori/inductori ai CYP3A4)

Administrarea concomitentă de brentuximab vedotin cu ketoconazol, un inhibitor puternic al CYP3A4 și P-gp, a crescut expunerea la medicamentul antimicrotubular MMAE cu aproximativ 73% și nu a modificat expunerea plasmei la brentuximab vedotin. Prin urmare, administrarea brentuximab vedotin în asociere cu inhibitori puternici ai CYP3A4 și P-gp poate crește incidența neutropeniei. Dacă se manifestă neutropenia, consultați Tabelul 1 și 2 pentru recomandări privind dozele în caz de neutropenie (vezi pct. 4.2).

Administrarea concomitentă de brentuximab vedotin cu rifampicină, un inductor enzimatic puternic al CYP3A4, nu a modificat expunerea plasmei la brentuximab vedotin. Deși datele farmacocinetice sunt limitate, administrarea concomitentă de rifampicină a părut să scadă concentrațiile plasmatice de metaboliți MMAE care au putut fi testate.

Administrarea concomitentă de midazolam, un substrat pentru CYP3A4, cu brentuximab vedotin nu a modificat metabolismul midazolamului; prin urmare, nu se așteaptă ca brentuximab vedotin să modifice expunerea la medicamente care sunt metabolizate de enzimele CYP3A4.

Doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD)

Caracteristicile farmacocinetice serice și plasmatică ale conjugatului anticorp-medicament (ADC), respectiv MMAE după administrarea de brentuximab vedotin în asociere cu AVD au fost similare celor din monoterapie.

Administrarea concomitentă de brentuximab vedotin nu a afectat expunerea plasmatică a AVD.

Ciclofosfamidă, doxorubicină și prednison (CHP)

Caracteristicile farmacocinetice serice și plasmatică ale ADC, respectiv MMAE după administrarea de brentuximab vedotin în asociere cu CHP au fost similare celor din monoterapie.

Administrarea concomitentă de brentuximab vedotin nu este de așteptat să modifice expunerea CHP.

Bleomicină

Nu au fost efectuate studii formale de interacțiuni între medicamente cu brentuximab vedotin și bleomicină (B). În cadrul unui studiu de fază 1, de stabilire a dozei și evaluare a siguranței (SGN35-009), la 11 din 25 pacienți (44%) tratați cu brentuximab vedotin plus ABVD s-a observat toxicitate pulmonară inacceptabilă (incluzând 2 evenimente cu rezultat letal). Nu au fost raportate evenimente de toxicitate pulmonară sau evenimente cu rezultat letal în cazul administrării de brentuximab vedotin + AVD. Prin urmare, administrarea concomitentă de ADCETRIS și bleomicină este contraindicată (vezi pct. 4.3).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femei aflate la vârsta fertilă

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze două metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu ADCETRIS și până la 6 luni după tratament.

Sarcina

Nu există date privind utilizarea ADCETRIS la femeile gravide. Studiile la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

ADCETRIS nu trebuie utilizat în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care beneficiul pentru mamă depășește riscurile potențiale pentru făt. Dacă o femeie gravidă trebuie tratată, trebuie sfătuită clar cu privire la riscul potențial pentru făt.

Vezi punctul de mai jos despre fertilitate cu privire la recomandările pentru femei ai căror parteneri de sex masculin sunt tratați cu ADCETRIS.

Alăptarea

Nu există date cu privire la excretația brentuximab vedotin sau a metaboliților acestuia în laptele matern.

Nu se poate exclude un risc pentru nou-născuți/sugari.

Trebuie luată decizia fie de a întrerupe alăptarea, fie de a întrerupe/de a se abține de la acest tratament, având în vedere un risc potențial al alăptării pentru copil și beneficiul tratamentului pentru femeie.

Fertilitatea

În studiile non-clinice, tratamentul cu brentuximab vedotin a avut ca rezultat toxicitatea testiculară și poate modifica fertilitatea masculină. MMAE s-a dovedit a avea proprietăți aneugene (vezi pct. 5.3). De aceea, bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să recurgă la congelarea și păstrarea de mostre de spermă înainte de tratament. Bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului și o perioadă de până la 6 luni de la ultima doză.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

ADCETRIS poate avea influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje (de ex. amețeală), vezi pct. 4.8.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Profilul de siguranță pentru ADCETRIS se bazează pe datele disponibile din studiile clinice, din Programul Pacientului Numit (PPN) și din experiența de după punerea pe piață. Frecvențele reacțiilor adverse prezentat mai jos și în Tabelul 5 au fost determinate pe baza datelor obținute în studii clinice.

Monoterapie

În setul de date cumulate provenite din administrarea ADCETRIS în monoterapie în studii efectuate la LH, LACMs și LCCT (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 și C25007, vezi pct. 5.1), reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 10\%$) au fost infecții, neuropatie senzitivă periferică, greață, oboseală, diaree, piroxie, infecție a tractului respirator superior, neutropenie, erupție cutanată tranzitorie, tuse, vărsături, artralgie, neuropatie motorie periferică, reacții asociate perfuziei, prurit, constipație, dispnee, scădere ponderală, mialgie și durere abdominală.

Reacțiile adverse grave la medicament au survenit la 12% dintre pacienți. Frecvența reacțiilor adverse grave unice la medicament a fost $\leq 1\%$.

Evenimentele adverse au condus la întreruperea tratamentului la 24% din pacienții tratați cu ADCETRIS.

Datele de siguranță la pacienții retratați cu ADCETRIS (SGN35-006, vezi pct. 5.1) au fost în concordanță cu cele observate în studiile pivot combinate de fază 2, cu excepția neuropatiei motorii periferice, care a prezentat o incidență mai crescută (28% față de 9% în studiile pivot de fază 2) și a fost în principal de gradul 2. De asemenea, pacienții au prezentat o incidență mai crescută de artralgie, anemie de gradul 3 și dorsalgie comparativ cu pacienții observați în studiile pivot combinate de fază 2.

Datele de siguranță de la pacienți cu LH recidivat sau refractar cărora nu li s-a efectuat transplant de celule stem autologe și au fost tratați cu doza recomandată de 1,8 mg/kg o dată la trei săptămâni în cadrul unui studiu de fază 4 cu un singur grup de tratament ($n = 60$), al studiilor clinico-farmacologice de fază 1 de escaladare a dozei ($n = 15$ pacienți) și din PPN ($n = 26$ pacienți) (vezi pct. 5.1), au fost în concordanță cu profilul de siguranță al studiilor clinice pivot.

Tratament administrat în asociere

Pentru informații privind siguranța medicamentelor de chimioterapie administrate în asociere cu ADCETRIS (doxorubicină, vinblastină și dacarbazină (AVD) sau ciclofosamidă, doxorubicină și prednison (CHP)), consultați rezumatul caracteristicilor produselor respective.

În studii în care ADCETRIS a fost administrat în tratament asociat la 662 de pacienți cu LH avansat netratat anterior (C25003) și la 223 de pacienți cu limfom periferic cu celule T (PTCL) CD30+ netratat

anterior (SGN35-014), reacțiile adverse cele mai frecvente ($\geq 10\%$) au fost: infecții, neutropenie, neuropatie senzitivă periferică, greață, constipație, vărsături, diaree, oboseală, febră, alopecie, anemie, scădere ponderală, stomatită, neutropenie febrilă, durere abdominală, scăderea apetitului alimentar, insomnie, ostealgie, erupții cutanate tranzitorii, tuse, dispnee, artralgie, mialgie, dorsalgie, neuropatie motorie periferică, infecție la nivelul tractului respirator superior și amețeli.

La pacienții cărora li s-a administrat ADCETRIS în tratament asociat, au survenit reacții adverse grave la 34% dintre pacienți. Reacțiile adverse grave care au survenit la $\geq 3\%$ dintre pacienți au inclus neutropenie febrilă (15%), pirexie (5%) și neutropenie (3%).

Reacțiile adverse au determinat oprirea tratamentului la 10% dintre pacienți. Reacțiile adverse care au determinat oprirea tratamentului la $\geq 2\%$ dintre pacienți au inclus neuropatie senzitivă periferică și neuropatie periferică.

Tabel cu lista reacțiilor adverse

Reacțiile adverse pentru ADCETRIS sunt prezentate conform clasificării MedDRA pe aparate, sisteme și organe și sub forma termenilor preferați (vezi Tabelul 5). În cadrul fiecărei clase de aparate, sisteme și organe, reacțiile adverse sunt prezentate pe categorii de frecvență: Foarte frecvente ($\geq 1/10$); Frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$); Mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$); Rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$); Foarte rare ($< 1/10000$); cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărei grupe de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5: Reacții adverse la ADCETRIS

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (monoterapie)	Reacții adverse (tratament asociat)
Infecții și infestări		
Foarte frecvente:	Infecție ^a , infecție a tractului respirator superior	Infecție ^a , infecție a tractului respirator superior
Frecvente:	Herpes zoster, pneumonie, herpes simplex, candidoză bucală	Pneumonie, candidoză bucală, sepsis/șoc septic, herpes zoster
Mai puțin frecvente:	Pneumonie cu Pneumocystis jiroveci, bacteriemie stafilococică, infecție cu cytomegalovirus sau reactivare a infecției cu cytomegalovirus, septicemie/șoc septic	Herpes simplex, pneumonie cu Pneumocystis jiroveci
Cu frecvență necunoscută	Leucoencefalopatie multifocală progresivă	
Tulburări hematologice și limfatice		
Foarte frecvente:	Neutropenie	Neutropenie ^a , anemie, neutropenie febrilă
Frecvente:	Anemie, trombocitopenie	Trombocitopenie
Mai puțin frecvente:	Neutropenie febrilă	
Tulburări ale sistemului imunitar		
Mai puțin frecvente:	Reacție anafilactică	Reacție anafilactică la transfuzie
Tulburări metabolice și de nutriție		
Foarte frecvente:		Scăderea apetitului alimentar
Frecvente:	Hiperglicemie	Hiperglicemie
Mai puțin frecvente:	Sindrom de liză tumorală	Sindrom de liză tumorală
Tulburări psihice		
Foarte frecvente:		Insomnie

Aparate, sisteme și organe	Reacții adverse (monoterapie)	Reacții adverse (tratament asociat)
Tulburări ale sistemului nervos		
Foarte frecvente:	Neuropatie senzitivă periferică, neuropatie motorie periferică	Neuropatie senzitivă periferică ^a , neuropatie motorie periferică ^a , amețeli
Frecvente:	Amețeli	
Mai puțin frecvente:	Polineuropatie demielinizantă	
Tulburări respiratorii, toracice și mediastinale		
Foarte frecvente:	Tuse, dispnee	Tuse, dispnee
Tulburări gastro-intestinale		
Foarte frecvente:	Greață, diaree, vărsături, constipație, durere abdominală	Greață, constipație, vărsături, diaree, durere abdominală, stomatită
Mai puțin frecvente:	Pancreatită acută	Pancreatită acută
Tulburări hepatobiliare		
Frecvente:	Valori crescute ale alaninaminotransferazei/ aspartataminotransferazei (ALT/AST)	Valori crescute ale alaninaminotransferazei/aspartataminotransferazei (ALT/AST)
Afecțiuni cutanate și ale țesutului subcutanat		
Foarte frecvente:	Erupție cutanată tranzitorie ^a , prurit	Alopecie, erupție cutanată tranzitorie ^a
Frecvente:	Alopecie	Prurit
Mai puțin frecvente:	Sindrom Stevens-Johnson/necroliza epidermică toxică	Sindrom Stevens-Johnson ^b
Tulburări musculo-scheletice și ale țesutului conjunctiv		
Foarte frecvente:	Artralgie, mialgie	Ostealgie, artralgie, mialgie, dorsalgie
Frecvente:	Dorsalgie	
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare		
Foarte frecvente:	Oboseală, pirexie, reacții datorate perfuziei ^a	Oboseală, pirexie
Frecvente:	Frisoane	Reacții asociate perfuziei ^a , frisoane
Investigații diagnostice		
Foarte frecvente:	Scădere ponderală	Scădere ponderală

^a. Reprezintă cumulara termenilor preferați.

^b. Necroliza epidermică toxică nu a fost raportată în contextul tratamentului asociat.

Descrierea anumitor reacții adverse

Neutropenie și neutropenie febrilă

Monoterapie

În studiile clinice, neutropenia a condus la administrarea dozei cu întârziere la 14% din pacienți. Neutropenia de gradul 3 a fost raportată la 13% dintre pacienți, iar neutropenia de gradul 4 a fost raportată la 5% dintre pacienți. Nu a fost necesară reducerea dozei sau întreruperea tratamentului pentru neutropenie la niciunul dintre pacienți.

Neutropenia severă și prelungită (≥ 1 săptămână) poate apărea cu acest tratament, ceea ce poate crește riscul ca pacienții să manifeste infecții grave. Neutropenia febrilă a fost raportată la $< 1\%$ dintre pacienți (vezi pct. 4.2).

La populația studiilor pivot de fază 2 (SG035-0003 și SG035-0004), durata medie a neutropeniei de Gradul 3 sau Gradul 4 a fost limitată (1 săptămână); 2% din pacienți au prezentat neutropenie de Gradul 4 care a durat ≥ 7 zile. Mai puțin de jumătate dintre pacienții din populația studiului pivot de

fază 2 cu neutropenie de Gradul 3 sau Gradul 4 au prezentat infecții asociate în timp, iar majoritatea infecțiilor asociate în timp au fost de Gradul 1 sau Gradul 2.

Tratament asociat

În studiul clinic efectuat cu ADCETRIS în tratament asociat, neutropenia a condus la administrarea dozei cu întârziere la 19% dintre pacienți. Neutropenia de gradul 3 a fost raportată la 17% dintre pacienți, iar neutropenia de gradul 4 a fost raportată la 41% dintre pacienți. 2% dintre pacienți au necesitat reducerea dozei și < 1% au oprit administrarea unuia sau mai multora dintre medicamentele de studiu din cauza neutropeniei.

Neutropenia febrilă a fost raportată la 20% dintre pacienții cărora nu li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF (vezi pct. 4.2). Frecvența neutropeniei febrile a fost 13% la pacienții cărora li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF.

Infecții grave și infecții oportuniste

Monoterapie

În studiile clinice au apărut infecții grave și infecții oportuniste la 10% dintre pacienți, septicemia sau șocul septic a apărut la < 1% dintre pacienți. Infecțiile oportuniste raportate cel mai frecvent au fost herpes zoster și herpes simplex.

Tratament asociat

În studiile clinice efectuate cu ADCETRIS în tratament asociat au survenit infecții grave, incluzând infecții cu germeni oportuniști, la 15% dintre pacienți; sepsisul, sepsisul neutropenic, șocul septic sau bacteriemia au survenit la 4% dintre pacienți. Infecțiile cu germeni oportuniști raportate cel mai frecvent au fost infecțiile cu virusul herpetic.

Neuropatie periferică

Monoterapie

În studiile clinice, neuropatia asociată tratamentului a apărut la 59% din populație, neuropatia motorie periferică a apărut la 14% dintre pacienți. Neuropatia periferică a condus la întreruperea tratamentului la 15%, la reducerea dozei la 15% și la amânări ale administrării dozelor la 17% dintre pacienți. La pacienții care au prezentat neuropatie periferică, timpul median până la debutul neuropatiei periferice a fost de 12 săptămâni. Durata mediană a tratamentului la pacienții care au întrerupt tratamentul din cauza neuropatiei periferice a fost de 12 cicluri.

La pacienții care au prezentat neuropatie periferică în studiile pivot de fază 2 (SG035-0003 și SG035-0004) și în studiile randomizate de fază 3 cu monoterapie (SGN35-005 și C25001), timpul median de urmărire de la sfârșitul tratamentului până la ultima evaluare a variat între 48,9 până la 98 săptămâni. În momentul ultimei evaluări, majoritatea pacienților (82-85%) care au manifestat neuropatie periferică au prezentat remisiunea sau ameliorarea simptomelor neuropatiei periferice. Timpul median de la debut la remisiune sau ameliorare pentru toate evenimentele a variat de la 16 la 23,4 săptămâni.

La pacienții cu LH sau LACMs recidivat sau refractar care au fost retratați cu ADCETRIS (SGN35-006), majoritatea pacienților (80%) au prezentat și o ameliorare sau remisie a simptomelor de neuropatie periferică la momentul ultimei evaluări.

Tratament asociat

În studiul clinic efectuat cu ADCETRIS în tratament asociat cu AVD, neuropatia asociată tratamentului a survenit la 67% dintre pacienți; neuropatia motorie periferică a survenit la 11% dintre

pacienți. Neuropatia periferică a determinat oprirea tratamentului la 7%, reducerea dozei la 21% și întârzierea administrării dozei la 1% dintre pacienți. Pentru pacienții care au manifestat neuropatie periferică, timpul mediu până la debutul acesteia a fost 8 săptămâni. Pacienților care au oprit tratamentul din cauza neuropatiei periferice li s-au administrat în medie 8 doze de ADCETRIS + AVD (A + AVD) înainte de oprirea administrării unuia sau mai multor medicamente.

La pacienții care au manifestat neuropatie periferică, timpul mediu de urmărire de la finalul tratamentului și până la ultima evaluare a fost de aproximativ 91 de săptămâni. La momentul ultimei evaluări, majoritatea pacienților (76%) care au manifestat neuropatie periferice au prezentat remisiunea sau ameliorarea simptomelor de neuropatie periferică. Timpul mediu de la debut până la remisiunea sau ameliorarea evenimentelor de neuropatie periferică a fost de 10 săptămâni (interval: de la 0 săptămâni la 139 de săptămâni).

În studiul clinic efectuat cu ADCETRIS în tratamentul administrat în asociere cu CHP, neuropatia asociată tratamentului a survenit la 52% dintre pacienți; neuropatia motorie periferică a survenit la 9% dintre pacienți. Neuropatia periferică a determinat oprirea tratamentului la 1%, reducerea dozei la 7% și întârzierea administrării dozei la < 1% dintre pacienți. Pentru pacienții care au manifestat neuropatie periferică, timpul mediu până la debutul acesteia a fost de 9,1 săptămâni. Pacienților cărora li s-a oprit tratamentul din cauza neuropatiei periferice li s-au administrat în medie 8 doze de ADCETRIS + CHP (A + CHP) înainte de oprirea administrării unuia sau mai multor medicamente.

La pacienții care au manifestat neuropatie periferică, timpul mediu de urmărire de la finalul tratamentului până la ultima evaluare a fost de aproximativ 177 de săptămâni. La momentul ultimei evaluări, 64% dintre cei care au manifestat neuropatie au prezentat remisiunea sau ameliorarea simptomelor de neuropatie periferică. Timpul mediu de la debut până la remisiunea sau ameliorarea evenimentelor de neuropatie periferică a fost de 19,0 săptămâni (interval: de la 0 săptămâni la 205 săptămâni).

Reacții asociate perfuziei

Monoterapie

IRR, de exemplu cefalee, erupție cutanată, dorsalgie, vărsături, frisoane, greață, dispnee, prurit și tuse, au fost raportate la 13% dintre pacienți. Au fost raportate reacții anafilactice (vezi pct. 4.4). Simptomele reacțiilor anafilactice pot include, dar nu sunt limitate la urticarie, angioedem, hipotensiune arterială și bronhospasm.

Tratament asociat

IRR, de exemplu cefalee, erupție cutanată tranzitorie, dorsalgie, vărsături, frisoane, greață, dispnee, prurit, tuse, durere la locul de administrare a perfuziei și pirexie, au fost raportate la 8% dintre pacienți. Au fost raportate reacții anafilactice (vezi pct. 4.4). Simptomele reacțiilor anafilactice pot include, dar nu sunt limitate la urticarie, angioedem, hipotensiune arterială și bronhospasm.

Imunogenitatea

În studiile clinice, pacienții au fost testați periodic pentru depistarea anticorpilor la ADCETRIS utilizând metoda de precizie a anticorpilor fluorescenți. A existat o incidență mai crescută de reacții asociate perfuziei observate la pacienții cu anticorpi la ADCETRIS comparativ cu pacienții cu rezultat pozitiv tranzitor sau negativ la test.

Prezența anticorpilor la ADCETRIS nu a fost corelată cu o reducere semnificativă din punct de vedere clinic a valorilor concentrațiilor serice de ADCETRIS și nu a avut ca rezultat scăderea eficacității ADCETRIS. Cu toate că prezența anticorpilor la ADCETRIS nu prezice în mod necesar manifestarea unei reacții datorate perfuziei (IRR), a existat o incidență mai mare de IRR-uri observate la pacienți cu rezultat pozitiv în mod repetat la testul anticorpilor anti-medicament (AAM), față de pacienții cu rezultat pozitiv în mod tranzitoriu la testul AAM și pacienții cu rezultat negativ la testul AAM. A

existat o tendință de creștere a clearance-ului ADCETRIS la pacienții copii și adolescenți cu rezultat pozitiv confirmat la testele AAM. La niciun pacient cu vârsta < 12 ani (0 din 11) și la 2 pacienți cu vârsta ≥ 12 ani (2 din 23) rezultatele la testul AAM au devenit persistente pozitive.

Copii și adolescenți

Siguranța a fost evaluată în cadrul unui studiu de fază 1/2 efectuat la pacienți copii și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 7 și 17 ani (n = 36) cu LH și LACMs recidivat sau refractar (r/r) (vezi pct. 5.1). În acest studiu, efectuat la 36 pacienți, nu au fost raportate noi aspecte îngrijorătoare privind siguranța.

Vârstnici

Monoterapie

Profilul de siguranță la pacienții vârstnici este în general în concordanță cu cel al pacienților adulți. Totuși, pacienții vârstnici pot fi mai susceptibili la evenimente precum pneumonie, neutropenie și neutropenie febrilă.

Tratament asociat

La pacienții vârstnici (≥ 60 ani; n = 186 [21%]), incidența evenimentelor adverse a fost similară la toate grupurile de tratament. Au fost raportate mai multe evenimente adverse grave și modificări ale dozei (incluzând întârzieri ale administrării dozei, reduceri și opriri) la pacienții mai vârstnici comparativ cu populația globală a studiului. Vârsta înaintată a constituit un factor de risc pentru neutropenie febrilă la pacienții din ambele grupuri. Pacienții mai vârstnici cărora li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF au prezentat o incidență mai scăzută a neutropeniei și a neutropeniei febrile decât cei cărora nu li s-a administrat profilaxie primară cu G-CSF.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

Nu se cunoaște un antidot pentru supradozajul cu ADCETRIS. În cazul unui supradozaj, pacientul trebuie monitorizat cu atenție pentru depistarea reacțiilor adverse, mai ales a neutropeniei, și trebuie aplicat tratament de susținere (vezi pct. 4.4).

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: medicamente antineoplazice; alte medicamente antineoplazice; anticorpi monoclonali, codul ATC: L01XC12.

Mecanism de acțiune

Brentuximab vedotin este un ADC, care oferă un agent antineoplazic care determină moartea celulelor apoptotice în mod selectiv în celulele tumorale care exprimă CD30. Datele non-clinice sugerează că activitatea biologică a brentuximab vedotin rezultă dintr-un proces în etape multiple. Legarea complexului ADC de CD30 de pe suprafața celulelor inițiază internalizarea complexului ADC-CD30, care apoi circulă către compartimentul lizozomal. În interiorul celulei, o specie activă definită unică, MMAE, este eliberată prin scindare proteolitică. Legarea MMAE de tubulină dislocă rețeaua

microtuburilor din interiorul celulei, induce oprirea ciclului celular și are ca rezultat moartea apoptotică a celulelor tumorale care exprimă CD30.

LH clasic, LACMs și subtipurile LCCT (inclusiv MF și LACMpc) exprimă CD30 ca antigen pe suprafața celulelor sale maligne. Această exprimare este independentă de stadiul bolii, linia terapeutică sau starea transplantului. Aceste caracteristici fac din CD30 o țintă pentru intervenția terapeutică. Datorită mecanismului de acțiune asupra țintei CD30, brentuximab vedotin este capabil să depășească chimio-rezistența CD30 care este în mod constant exprimat la pacienți care sunt refractari la chimioterapia cu medicamente multiple, indiferent de statusul înainte de transplant. Mecanismul de acțiune țintit asupra CD30 a brentuximab vedotin, exprimarea în mod constant a CD30 în LH clasic, LACMs și LCCT CD30+ și spectrul terapeutic și evidența clinică în bolile maligne cu CD30 pozitiv după multiple linii terapeutice, oferă o rațiune biologică pentru utilizarea sa la pacienți cu LH clasic, LACMs recidivat și refractar cu sau fără TCSA și LCCT CD30+ prealabil după cel puțin 1 tratament sistemic anterior.

Nu au fost excluse contribuțiile la mecanismul de acțiune din partea altor funcții asociate anticorpilor.

Efecte farmacodinamice

Electrofiziologie cardiacă

Patruzeci și șase (46) de pacienți cu malignități hematologice care exprimă CD30 au putut fi evaluați din cei 52 de pacienți cărora li s-a administrat 1,8 mg/kg de brentuximab vedotin o dată la 3 săptămâni în cadrul unui studiu multicentric, deschis, cu braț unic, de fază 1, privind siguranța cardiacă. Obiectivul primar a fost evaluarea efectului brentuximab vedotin asupra repolarizării ventriculare cardiace, iar analiza primară predefinită a fost modificarea QTc din momentul inițial în momente multiple în Ciclul 1.

Limita superioară a intervalului de încredere (Î) 90% în jurul efectului mediu asupra QTc a fost < 10 msec în fiecare moment ulterior celui inițial din Ciclul 1 și Ciclul 3. Aceste date indică absența prelungirii QT relevante din punct de vedere clinic datorită brentuximab vedotin administrat într-o doză de 1,8 mg/kg o dată la 3 săptămâni la pacienți cu malignități care exprimă CD30.

Eficacitate și siguranță clinică

Limfom Hodgkin

Studiul C25003

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric randomizat, în regim deschis, cu 2 grupuri de tratament, efectuat la 1334 pacienți cu LH avansat netratat anterior în asociere cu chimioterapie (doxorubicină [A], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]). Toți pacienții aveau boală cu expresie CD30 confirmată histologic. 62% dintre pacienți prezentau implicare extranodală. Dintre cei 1334 pacienți, 664 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament cu ADCETRIS + AVD, iar 670 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament cu ABVD (doxorubicină [A], bleomicină [B], vinblastină [V] și dacarbazină [D] [AVD]) și stratificați în funcție de numărul de factori de risc conform Proiectului Internațional privind Factorii de Prognostic (International Prognostic Factor Project – IPFP) și de regiune. Pacienții au fost tratați în zilele 1 și 15 ale fiecărui ciclu de 28 zile cu ADCETRIS 1,2 mg/kg administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 minute + doxorubicină 25 mg/m², vinblastină 6 mg/m² și dacarbazină 375 mg/m². Numărul mediu de cicluri administrate a fost 6 (interval: 1-6 cicluri). Tabelul 6 prezintă un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii. Nu au existat diferențe relevante între caracteristicile pacienților și ale bolii dintre cele două brațe.

Tabelul 6: Rezumatul caracteristicilor pacienților și ale bolii în studiul de fază 3 cu LH netratat anterior

Caracteristicile pacienților	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Media de vârstă (interval)	35 ani (18-82)	37 ani (18-83)
Pacienți ≥ 65 ani, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sex, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Indice ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Absent	0	2
Caracteristicile bolii		
Timpul mediu de la diagnosticul de LH până la prima doză (interval)	0,92 luni (0,1-21,4)	0,89 luni (0,0-81,4)
Stadiul bolii ^a la diagnosticul inițial de LH, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nu este cazul	1 (< 1)	1 (< 1)
Absent	0	2 (< 1)
Implicare extranodală la momentul diagnosticului, n (%)	411 (62)	416 (62)
Factori de risc IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Implicarea măduvei osoase la momentul diagnosticului sau al includerii în studiu, n (%)	147(22)	151 (23)
Simptome B ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Conform stadializării Ann Arbor

^bIPFP = Proiectul Internațional privind Factorii de Prognostic

Criteriul final principal de evaluare în cadrul Studiului C25003 l-a constituit SFP modificată (SFPm) conform *Independent Review Facility* (IRF), definită ca timpul de la randomizare până la evoluția bolii, deces sau dovezi de răspuns non-complet (Rnon-C) după finalizarea tratamentului de primă linie conform IRF, urmat de tratament antineoplazic. Momentul atribuit evenimentului modificat l-a constituit data primei scanări PET după finalizarea tratamentului de primă linie care a demonstrat absența răspunsului complet (RC), definit printr-un scor Deauville ≥ 3 . SFP modificată medie conform evaluării IRF nu a fost atinsă în niciunul dintre grupurile de tratament. Rezultatele la populația cu intenție de tratament (ITT) au arătat o îmbunătățire semnificativă statistic a SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD, cu un raport de risc stratificat de 0,770 (Î 95%, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), ceea ce indică o reducere cu 23% a riscului de evenimente aferente SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD.

O analiză prespecificată, pe subgrupe, a SFPm în funcție de stadiul bolii a arătat că pacienții cu boală în Stadiul IV au prezentat un efect mai amplu comparativ cu populația ITT, cu un raport de risc nestratificat de 0,71 (Î 95%, 0,53; 0,96), compatibil cu o reducere cu 29% a riscului de evenimente aferente SFP modificată pentru ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD. În cadrul populației ITT, 846 pacienți (64%) aveau boală în Stadiul IV.

Tabelul 7 prezintă rezultatele de eficacitate pentru SFP modificată și supraviețuirea globală (SG) la populația ITT și la pacienții cu boală în Stadiul IV.

Tabelul 7: Rezultate de eficacitate pentru pacienți cu LH netratat anterior, tratați cu 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD în zilele 1 și 15 ale unui ciclu de 28 zile (ITT și Stadiul IV)

	Populație cu intenție de tratament (ITT)			Pacienți cu boală în Stadiul IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Raport de risc stratificat și valoarea p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Raport de risc nestratificat și valoarea p ^c
Număr de evenimente (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (ÎÎ 95% [0,60; 0,98]) valoarea p = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (ÎÎ 95% [0,53; 0,96]) valoarea p = 0,023
SFPm estimată ^a conform IRF la 2 ani (%)	82,1 (ÎÎ 95% [78,8; 85,0])	77,2 (ÎÎ 95% [73,7; 80,4])		82,0 (ÎÎ 95% [77,8; 85,5])	75,3 (ÎÎ 95% [70,6; 79,3])	
Supraviețuire globală ^b Număr de decese (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (ÎÎ 95% [0,45; 1,18]) valoarea p = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (ÎÎ 95% [0,27; 0,97]) valoarea p = 0,037

^aLa momentul analizei, timpul mediu de urmărire pentru SFP modificată pentru ambele grupuri de tratament a fost 24,6 luni

^bDate provenite dintr-o analiză SG intermediară

^cValoarea p pentru boala de Stadiu IV nu este ajustată în privința multiplicității.

Figura 1: Supraviețuirea fără progresia bolii, modificată, conform IRF la populația ITT (ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD)

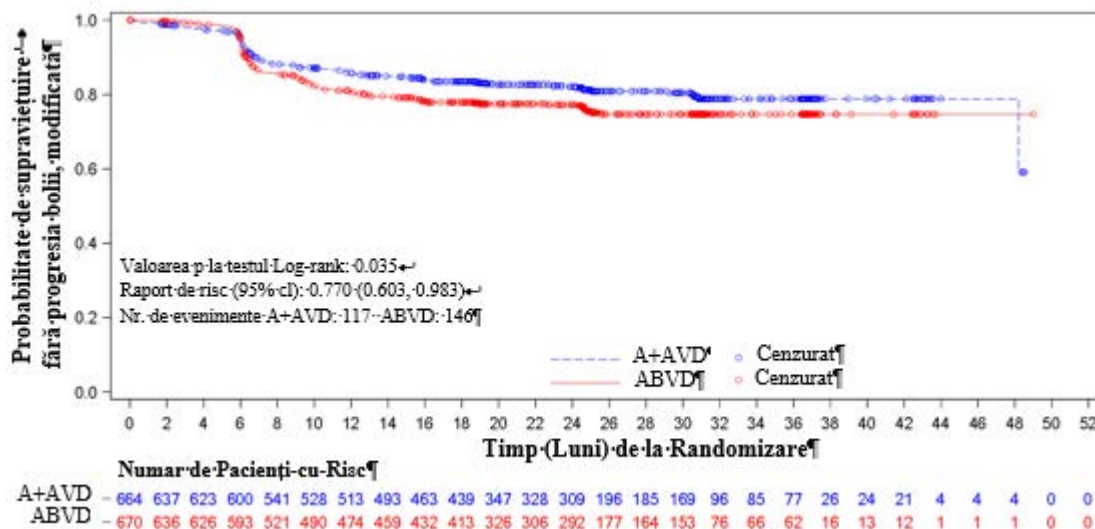
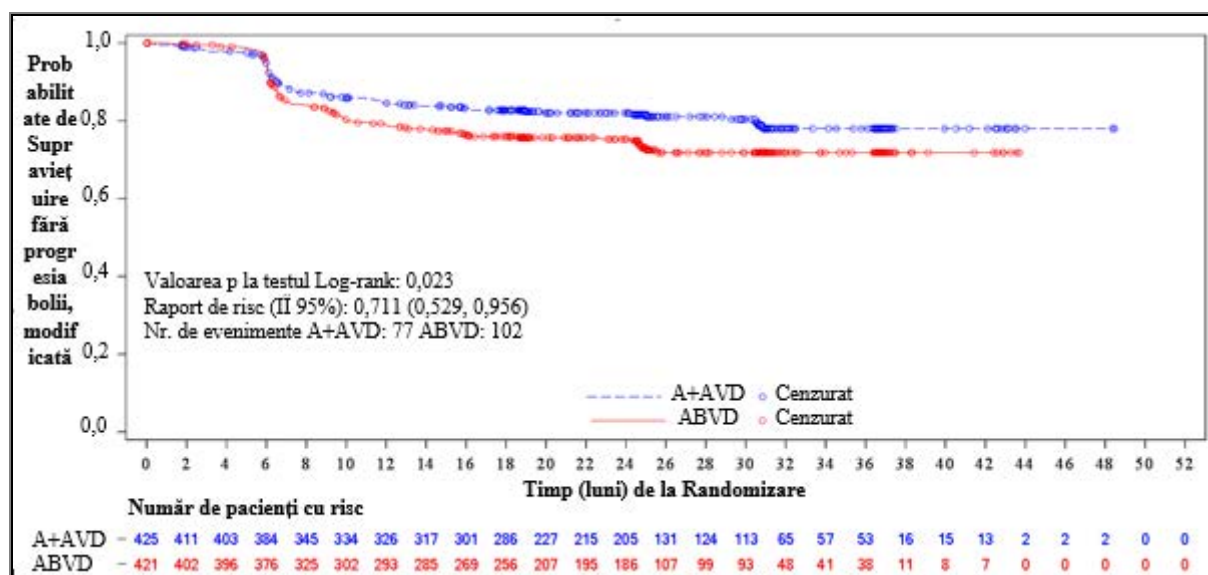


Figura 2: Supraviețuirea fără progresia bolii, modificată, conform IRF la pacienții cu boală în Stadiul IV (ADCETRIS + AVD comparativ cu ABVD)



Alte criterii finale secundare de evaluare a eficacității, incluzând rata RC și RRO la finalul schemei de randomizare, rata RC la finalul tratamentului de primă linie și rata negativității PET la finalul Ciclului 2, durata răspunsului (DR), durata remisiunii complete (DRC), supraviețuirea fără boală (SFB) și supraviețuirea fără evenimente (SFE), toate acestea au prezentat tendințe în favoarea ADCETRIS + AVD atât la populația ITT, cât și la populația cu boală în Stadiul IV.

Au fost efectuate analize prespecificate ale SFP conform IRF, pe subgrupe, la populația ITT, iar acestea au inclus vârsta, regiunea, stadiul cancerului la momentul inițial, locurile extranodale la momentul inițial, numărul de factori de risc IPFP, simptomele B la momentul inițial, evaluarea PET în Ciclul 2, scorul Deauville PET în Ciclul 2 și administrarea medicamentelor alternative de primă linie (AFM). Analizele au arătat o tendință consecventă către beneficiul pacienților cărora li s-a administrat ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ABVD în majoritatea subgrupurilor. Eficacitatea în grupurile de pacienți vârstnici (pacienți ≥ 60 ani [n = 186] [RR = 1,00, ÎI 95% (0,58; 1,72)] și ≥ 65 ani [n = 122] [RR = 1,01, ÎI 95% (0,53; 1,94)]) și la pacienții fără locuri extranodale (n = 445) (RR = 1,04, ÎI 95% [0,67; 1,62]) nu au arătat diferențe semnificative clinice între cele două grupuri de tratament.

Au fost efectuate analize post-hoc pe subgrupe ale SFP modificată conform IRF pentru pacienții cu boală în stadiul IV, iar acestea au inclus vârsta, regiunea, locurile extranodale la momentul inițial, numărul de factori de risc IPFP, simptomele B la momentul inițial, indicele ECOG la momentul inițial și sexul. Analizele au arătat o tendință consecventă către beneficiul pacienților cărora li s-a administrat ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat ABVD în majoritatea subgrupurilor. Pacienții cu boală în stadiul IV pentru care s-a raportat boală extranodală ([n = 722] [HR = 0,69, ÎI 95% (0,50; 0,94)]) au prezentat un beneficiu SFPm (per IRF). Pacienții cu boală în stadiul IV pentru care nu s-a raportat boală extranodală, niciun beneficiu nu a fost demonstrat la momentul analizei ([n = 85] [RR = 1,49, ÎI 95% (0,51; 4,31)]). Semnificația acestei constatări la pacienții cu LH în stadiul IV fără boală extranodală nu este stabilită din cauza numărului mic de pacienți și a ratei scăzute de evenimente (14 evenimente). Eficacitatea la pacienții vârstnici cu boală în Stadiul IV din grupul cu A + AVD (pacienți ≥ 60 ani [n = 118] [RR = 0,80, ÎI 95% (0,42; 1,53)] și ≥ 65 ani [n = 78] [RR = 0,78, ÎI 95% (0,36; 1,67)]) a arătat un beneficiu îmbunătățit comparativ cu pacienții vârstnici din cadrul populației ITT.

În cadrul populației ITT, chimioterapia ulterioară de urgență (n = 66) și chimioterapia în doză crescută și transplantul (n = 36) au fost utilizate la un procent de pacienți cu 33% mai mic în cadrul populației ITT tratate cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 99, respectiv n = 54). La populația cu boală în Stadiul IV, chimioterapia ulterioară de urgență (n = 45) a fost utilizată la un

procent de pacienți cu 35% mai mic în grupul tratat cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 69), iar chimioterapia în doză crescută și transplantul (n = 29) au fost utilizate la un procent de pacienți cu 22% mai mic în grupul tratat cu ADCETRIS + AVD comparativ cu pacienții tratați cu ABVD (n = 37).

Chestionarul cu 30 itemi al Organizației Europene pentru Cercetare și Tratament privind Calitatea Vieții cu Cancer (EORTC-QLQ-C30) nu a arătat diferențe semnificative clinic între cele două grupuri de tratament, atât la populația ITT, cât și la populația cu boală în Stadiul IV.

Studiul SGN35-005

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric randomizat, în regim dublu-orb, controlat cu placebo, cu 2 grupuri de tratament, efectuat la 329 pacienți cu LH care prezentau risc de recidivă sau progresie după TCSA. Pacienții cu boală cerebrală/meningeală cunoscută, incluzând antecedente de LMP, au fost excluși din studiu. Vezi Tabelul 8 pentru caracteristicile pacienților. Dintre cei 329 pacienți, 165 pacienți au fost randomizați la grupul de tratament, iar 164 pacienți au fost randomizați la grupul cu placebo. În cadrul studiului, pacienților urma să li se administreze prima doză după recuperarea în urma TCSA (între zilele 30-45 după TCSA). Pacienților li s-au administrat intravenos 1,8 mg/kg de ADCETRIS sau placebo corespunzător, în decurs de 30 minute, o dată la 3 săptămâni, timp de până la 16 cicluri.

A fost necesar ca pacienții eligibili să prezinte cel puțin unul dintre următorii factori de risc:

- LH refractar la tratamentul de primă linie
- LH recidivat sau progresiv care a survenit < 12 luni de la finalul tratamentului de primă linie
- Implicare extranodală la momentul recidivei pre-TCSA, inclusiv extindere extranodală a maselor nodale în organele vitale adiacente

Tabelul 8: Rezumatul caracteristicilor pacienților și ale bolii la momentul inițial în studiul LH de fază 3 post-TCSA

Caracteristicile pacienților	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Vârsta medie, ani (interval)	33 ani (18-71)	32 ani (18-76)
Sexul	76M (46%)/89F (54%)	97M (59%)/67F (41%)
Indicele ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Caracteristicile bolii		
Numărul mediu de scheme anterioare de chimioterapie (interval)	2 (2-8)	2 (2-7)
Timpul mediu de la diagnosticul de LH până la prima doză (interval)	18,7 luni (6,1-204,0)	18,8 luni (7,4-180,8)
Stadiul bolii la diagnosticul inițial de LH		
Stadiul I	1 (1%)	5 (3%)
Stadiul II	73 (44%)	61 (37%)
Stadiul III	48 (29%)	45 (27%)
Stadiul IV	43 (26%)	51 (31%)
Necunoscut	0	2 (1%)
Rezultatul la scanarea PET anterior TCSA		
HIPERCAPTANT FDG	64 (39%)	51 (31%)
NEGATIV FDG	56 (34%)	57 (35%)
NEEFECTUATĂ	45 (27%)	56 (34%)
Implicare extranodală la momentul recidivei pre-TCSA	54 (33%)	53 (32%)
Simptome B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Cel mai bun răspuns la tratamentul de urgență pre-TCSA ^b		
Răspuns complet	61 (37%)	62 (38%)
Răspuns parțial	57 (35%)	56 (34%)
Boală stabilă	47 (28%)	46 (28%)
Starea LH după finalizarea chimioterapiei standard de primă linie ^b		
Refractar	99 (60%)	97 (59%)
Recidivă survenită < 12 luni	53 (32%)	54 (33%)
Recidivă survenită ≥ 12 luni	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Pentru boală refractară sau la progresie ori recidivă după tratamentul de primă linie.

^{b.} Factori de stratificare la randomizare.

Rezultatele de eficacitate sunt prezentate în Tabelul 9. Criteriul final principal de evaluare a SFP a fost îndeplinit și a arătat o diferență a SFP medii de 18,8 luni în favoarea grupului de tratament.

Tabelul 9: Rezultate privind eficacitatea la pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă sau progresie după TCSA, tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS o dată la 3 săptămâni

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Raport de risc stratificat
Supraviețuire fără progresia bolii^a	Media conform IRF		
	42,9 luni (ÎI 95% [30,4, 42,9])	24,1 luni (ÎI 95% [11,5, -])	0,57 (ÎI 95% [0,40, 0,81]) Testul log-rank stratificat p = 0,001
	Media conform investigatorului		
	Nerealizată (ÎI 95% [26,4, -])	15,8 luni (ÎI 95% [8,5, -])	0,5 (ÎI 95% [0,36, 0,70]) ^b
Supraviețuire globală	Număr de decese (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (ÎI 95% [0,67, 1,97])

^a. La momentul analizei primare, timpul mediu de urmărire pentru ambele grupuri de tratament a fost de 30 luni (interval 0-50).

^b. Testul log-rank stratificat nu a fost efectuat pentru SFP conform investigatorului.

Au fost efectuate analize de subgrup prespecificate ale SFP conform IRF, în funcție de cel mai bun răspuns al pacienților la tratamentul de urgență pre-TCSA, starea LH după tratamentul de primă linie, vârstă, sex, greutatea corporală la momentul inițial, indicele de performanță ECOG la momentul inițial, numărul de tratamente pre-TCSA, regiunea geografică, rezultatul la scanarea PET pre-TCSA, starea simptomelor B după eșecul tratamentului de primă linie și starea bolii extranodale pre-TCSA. Analizele au arătat o tendință consecventă către beneficiul pacienților cărora li s-a administrat ADCETRIS comparativ cu pacienții cărora li s-a administrat placebo, cu excepția pacienților cu vârsta ≥ 65 ani (n = 8).

Nu s-au observat diferențe în ceea ce privește calitatea vieții între grupul de tratament și cel cu placebo. Analiza utilizării resurselor medicale (URM) a arătat că spitalizările și vizitele în ambulatoriu, precum și procentul zilelor de lucru/altor activități la care au absentat pacienții și persoanele care îi îngrijesc au fost mai reduse cu ADCETRIS comparativ cu placebo la pacienții cu LH care prezintă risc crescut de recidivă.

O analiză actualizată efectuată după 3 ani de urmărire a arătat o ameliorare susținută a SFP conform IRF (RR = 0,58 [ÎI 95% (0,41, 0,81)]).

Analize ale factorilor de risc post-hoc

Au fost efectuate analize post-hoc pentru evaluarea impactului riscului crescut (numărul factorilor de risc) asupra beneficiului clinic (Tabelul 10). Factorii de risc reprezentativi pentru aceste analize au fost:

- LH care a survenit < 12 luni sau LH care a fost refractar la tratamentul de primă linie
- Cel mai bun răspuns RP sau AS la cel mai recent tratament de urgență, determinat prin TC și/sau scanare PET
- Boală extranodală la recidiva pre-TCSA
- Simptome B la recidiva pre-TCSA
- Două sau mai multe tratamente de urgență anterioare.

Rezultatele acestor analize post-hoc sugerează un beneficiu clinic crescut pentru pacienții cu doi sau mai mulți factori de risc, dar nicio diferență pe baza oricăror dintre factorii de risc individuali. Nu a

fost observat niciun beneficiu în ceea ce privește SFP sau SG la pacienții cu un factor de risc pentru recidivă sau progresie.

Tabelul 10: Rezumatul SFP conform IRF și SG în funcție de numărul de factori de risc în studiul de fază 3 efectuat asupra LH post-TCSA

Supraviețuire fără progresia bolii conform IRF						
	Număr de factori de risc = 1		Număr de factori de risc ≥ 2		Număr de factori de risc ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Număr de pacienți cu progresia bolii sau deces ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Raport de risc stratificat	1,65 (Î 95% [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (Î 95% [0,34, 0,71])		0,43 (Î 95% [0,27, 0,68])	
Supraviețuire globală						
	Număr de factori de risc = 1		Număr de factori de risc ≥ 2		Număr de factori de risc ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Număr de decese ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Raport de risc stratificat	7,94 (Î 95% [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (Î 95% [0,53, 1,67])		0,92 (Î 95% [0,45, 1,88])	

a. Deces fără progresie anterioară a bolii sau fără absențare de la mai mult de o vizită de evaluare.

b. Indică rezultate provenite din analiza nestratificată.

c. Evenimente înseamnă deces din orice cauză.

La momentul analizei actualizate (3 ani de urmărire) pentru pacienții cu 2 sau mai mulți factori de risc, raportul de risc pentru SFP conform IRF a fost 0,49 (Î 95% [0,34, 0,71]), iar raportul de risc pentru SFP conform investigatorului a fost 0,41 (Î 95% [0,29, 0,58]) (vezi Figurile 3 și 4).

Figura 3: Graficul Kaplan-Meier pentru SFP conform IRF la pacienții cu ≥ 2 factori de risc

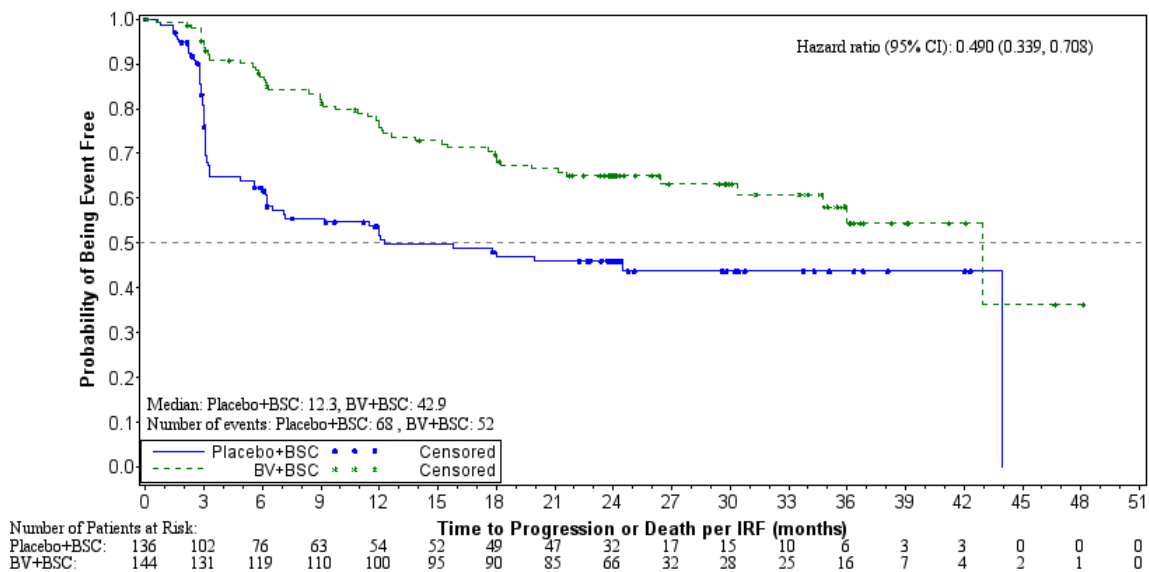
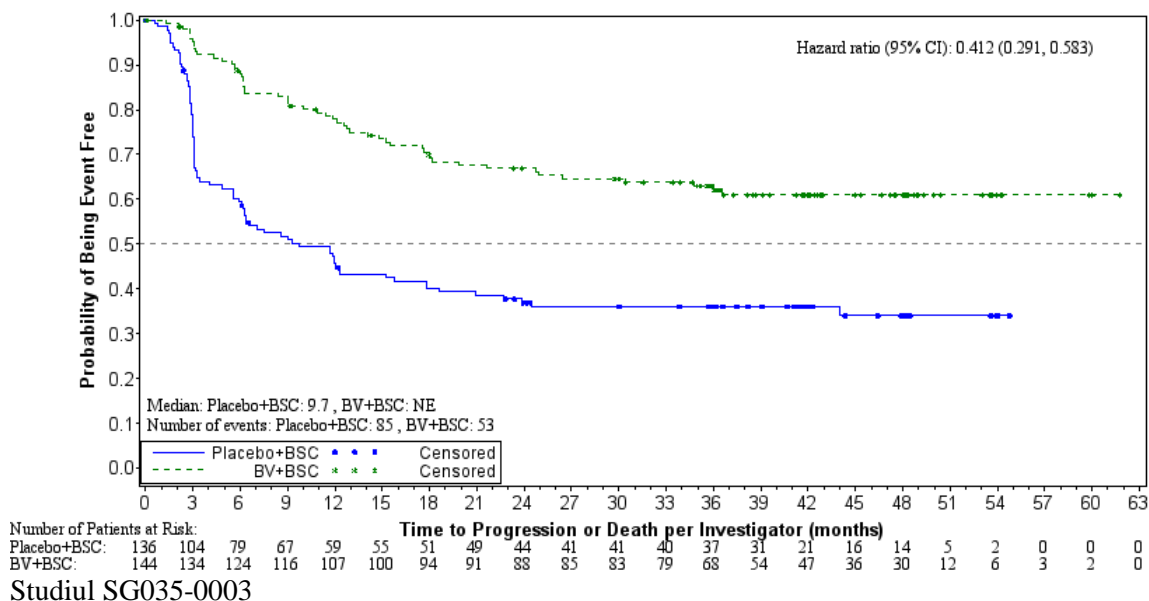


Figura 4: Graficul Kaplan-Meier pentru SFP conform investigatorului la pacienții cu ≥ 2 factori de risc



Eficacitatea și siguranța ADCETRIS ca agent unic a fost evaluată într-un studiu pivot multicentric, deschis, cu braț unic la 102 pacienți cu LH recidivat sau refractar. Vezi Tabelul 11 de mai jos pentru un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii.

Tabelul 11: Rezumatul caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul clinic de fază 2 privind LH recidivat sau refractar

Caracteristicile pacientului	n = 102
Vârsta mediană, ani (interval)	31 ani (15-77)
Sex	48M (47%)/54F (53%)
Scor de performanță ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Înainte de TCSA	102 (100%)
Înainte de schemele de chimioterapie	3,5 (1-13)
Durata de la TCSA la prima recidivă post-transplant	6,7 luni (0-131)
Boală care exprimă CD30 confirmată histologic	102 (100%)
Caracteristicile bolii	
Refractar primar la terapia de primă linie	72 (71%)
Refractar la cea mai recentă terapie	43 (42%)
Simptome B inițiale	35 (33%)
Stadiul III la diagnostic inițial	27 (26%)
Stadiul IV la diagnostic inițial	20 (20%)

^{a.} LH refractar primar este definit ca o nereușită de atingere a remisiunii complete sau progres al bolii în decurs de 3 luni de la încheierea terapiei de primă linie.

La optsprezece (18) pacienți (18%) li s-au administrat 16 cicluri de ADCETRIS; iar numărul median de cicluri a fost 9 (interval de la 1 la 16).

Răspunsul la tratamentul cu ADCETRIS a fost evaluat de Independent Review Facility (IRF) prin utilizarea Criteriilor revizuite de răspuns pentru limfomul malign (Cheson, 2007). Răspunsul la tratament a fost evaluat prin examen CT spiral al toracelui, gâtului, abdomenului și pelvisului; scanare PET și date clinice. Evaluările răspunsurilor au fost efectuate la ciclurile 2, 4, 7, 10, 13 și 16, cu PET la ciclurile 4 și 7.

Rata de răspuns obiectiv (RRO) conform evaluării IRF a fost de 75% (76 din 102 pacienți din grupul cu intenție de tratament [ITT]), iar reducerea tumorală a fost realizată la 94% din pacienți. Remisiunea completă (RC) a fost de 33% (34 din 102 pacienți din grupul ITT). Supraviețuirea generală medie (SG) este de 40,5 luni (intervalul median de observare (până la deces sau ultimul contact) de la prima doză a fost de 35,1 luni (interval între 1,8 și 72,9+ luni). Rata supraviețuirii globale estimate la 5 ani a fost de 41% (Î 95% [31%, 51%]). Evaluările investigatorului au fost în general consecvente cu analizele independente ale scanărilor. Dintre pacienții tratați, 8 pacienți care au prezentat răspuns la tratament au continuat să primească un SCT alogenic. Pentru rezultate suplimentare cu privire la eficacitate, vezi Tabelul 12.

Tabelul 12: Rezultatele eficacității la pacienți cu limfom Hodgkin recidivat sau refractar, tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS o dată la 3 săptămâni

Cel mai bun răspuns clinic (n = 102)	IRF n (%)	95% Î
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP)	76 (75)	64,9; 82,6
Remisiune completă (RC)	34 (33)	24,3; 43,4
Remisiune parțială (RP)	42 (41)	Nu este cazul
Rata de control a bolii (RC + RP + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Durata răspunsului	Mediana conform IRF	95% Î
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP) ^a	6,7 luni	3,6; 14,8
Remisiune completă (RC)	27,9 luni	10,8, NE ^b
Supraviețuire globală	95% Î	
Mediană	40,5 luni	28,7, 61,9
Rata SG estimată la 5 ani	41%	31%, 51%

^{a.} Intervalul DRO a fost de la 1,2+ luni la 43+ luni, iar intervalul median de urmărire de la prima doză pentru pacienți care au realizat răspuns obiectiv (RO) conform IRF a fost de 9,0 luni.

^{b.} Nu se poate estima.

O analiză exploratorie la nivelul pacienților a indicat că aproximativ 64% din pacienții cu LH tratați cu ADCETRIS, ca parte a studiului clinic SG035-0003, au manifestat o îmbunătățire a beneficiului clinic, după cum a fost măsurat printr-un interval mai lung de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) în comparație cu cea mai recentă linie anterioară de terapie.

Din cei 35 de pacienți (33%) care au prezentat simptome B la momentul inițial, 27 de pacienți (77%) au manifestat remisiune a tuturor simptomelor B într-un interval median de 0,7 luni de la inițierea administrării de ADCETRIS.

Date la pacienți cu LH care nu sunt candidați pentru transplant de celule stem (TCS)

Studiul C25007

A fost efectuat un studiu de fază 4, cu un singur grup de tratament, la pacienți cu LH recidivat sau refractar (n = 60) cărora li s-a administrat cel puțin o schemă de chimioterapie anterioară, iar la momentul inițierii tratamentului cu ADCETRIS nu erau considerați candidați pentru TCS sau pentru chimioterapie multiagent. Numărul median de cicluri a fost 7 (interval: 1-16 cicluri). Pacienții au fost tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS o dată la 3 săptămâni. Conform Independent Review Facility (IRF), rata de răspuns obiectiv (RRO) la populația ITT a fost de 50% (Î 95%, 37; 63%). Un răspuns obiectiv optim RC a fost raportat pentru 7 pacienți (12%); RP a fost raportat pentru 23 de pacienți (38%). În rândul acestor 30 de pacienți, timpul median până la răspuns, definit ca timpul de la prima doză până la RP sau RC, în funcție de care dintre aceste evenimente survine primul, a fost de 6 săptămâni (interval: 5-39 săptămâni). Timpul median până la răspunsul global optim, definit ca timpul de la prima doză până la răspunsul clinic optim RC sau RP, a fost de 11 săptămâni (interval: 5-60 săptămâni). Douăzeci și opt de pacienți (47%) au continuat cu efectuarea unui TCS după o medie de 7 cicluri (interval: 4-16 cicluri) de tratament cu ADCETRIS. Celor 32 de pacienți (53%) cărora nu li s-a efectuat ulterior un TCS li s-a administrat, de asemenea, ADCETRIS timp de 7 cicluri în medie (interval: 1-16 cicluri).

Dintre cei 60 de pacienți incluși în studiu, la 49 de pacienți (82%) s-a administrat > 1 tratament anterior asociat cancerului, iar la 11 pacienți (18%) s-a administrat 1 tratament anterior asociat cancerului. Conform Independent Review Facility (IRF), RRO a fost de 51% (Î 95% [36%, 66%]) pentru pacienții cărora li s-a administrat > 1 tratament anterior asociat cancerului și de 45% (Î 95% [17%, 77%]) pentru pacienții cărora li s-a administrat 1 tratament anterior asociat cancerului. Pentru pacienții cărora li s-a administrat > 1 tratament anterior asociat cancerului, un răspuns global optim RC a fost raportat pentru 6 pacienți (12%); RP a fost raportat pentru 19 pacienți (39%). Pentru pacienții cărora li s-a administrat 1 tratament anterior asociat cancerului, RC a fost raportat pentru

1 pacient (9%), iar RP a fost raportat pentru 4 pacienți (36%). Dintre cei 49 de pacienți cărora li s-a administrat > 1 linie anterioară de tratament, la 22 pacienți (45%) s-a efectuat ulterior un TCS; dintre cei 11 pacienți cărora li s-a administrat 1 tratament anterior, la 6 pacienți (55%) s-a efectuat ulterior un TCS.

De asemenea, au fost colectate date de la pacienți (n = 15) care au participat în studii clinice farmacologice de fază 1 de escaladare a dozei, și de la pacienți (n = 26) din PPN, cu LH recidivat sau refractar care nu au beneficiat de TCSA, și care au fost tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS o dată la 3 săptămâni.

Caracteristicile inițiale ale pacientului au arătat eșec la mai multe regimuri de chimioterapie prealabilă (mediană de 3 cu o gamă de 1-7) înainte de prima administrare a ADCETRIS. Cincizeci și nouă procente (59%) din pacienți au avut boală în stadiul avansat (Stadiul III sau IV) la diagnosticul inițial.

Rezultatele din aceste studii de fază 1 și din experiența PPN au arătat că, la pacienți cu LH recidivat sau refractar fără TCSA prealabil, răspunsuri clinice semnificative pot fi realizate, așa cum au fost evidențiate de către un investigator-evaluator, rată de răspuns ca obiectiv de 54% și rată de remisie completă de 22% după o mediană de 5 cicluri de ADCETRIS.

Studiul SGN35-006 (studiu de reluare a tratamentului)

Eficacitatea reluării tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric de fază 2, în regim deschis. Douăzeci de pacienți cu LH recidivat sau refractar au utilizat o doză inițială de ADCETRIS de 1,8 mg/kg și un pacient a utilizat o doză inițială de 1,2 mg/kg, administrată intravenos în decurs de 30 minute, o dată la 3 săptămâni. Numărul mediu de cicluri a fost 7 (interval – între 2 și 37 cicluri). Dintre cei 20 pacienți cu LH evaluabili, 6 pacienți (30%) au avut RC și 6 pacienți (30%) au avut RP la reluarea tratamentului cu ADCETRIS, pentru RRO de 60%. Durata medie a răspunsului a fost de 9,2, respectiv 9,4 luni la pacienții cu RO (RC+RP), respectiv RC.

Limfom anaplastic cu celule mari sistemic

Studiul SGN35-014

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric, randomizat, regim dublu orb, dublu-orb cu mascarea formei terapeutice, controlat activ, efectuat la 452 de pacienți cu PTCL CD30+ netratat anterior în asociere cu ciclofosamidă [C], doxorubicină [H] și prednison [P] [CHP]. Pentru înrolare, studiul avea drept cerință prezența expresiei CD30 \geq 10% pe baza evaluărilor de imunohistochimie. Au fost incluși numai pacienții cu PTCL CD30+ care erau eligibili pentru o schemă de tratament cu ciclofosamidă [C], doxorubicină [H], vincristină [O] și prednison [P] (CHOP). Tratamentul asociat cu ADCETRIS + CHP nu a fost studiat la toate subtipurile de PTCL. Vezi Tabelul 13 pentru subtipurile de PTCL înrolate. Dintre cei 452 de pacienți, 226 de pacienți au fost randomizați la tratamentul cu ADCETRIS + CHP și 226 de pacienți au fost randomizați la tratamentul cu CHOP. Randomizarea a fost stratificată prin LACMs ALK-pozitiv comparativ cu toate celelalte subtipuri, și prin scorul Indicelui internațional de prognostic (IPI). Pacienții au fost tratați în ziua 1 a fiecărui ciclu de 21 de zile pentru 6-8 cicluri cu ADCETRIS administrat prin perfuzie intravenoasă într-un interval de 30 de minute + CHP. Numărul mediu de cicluri administrate a fost de 6 (interval: 1-8 cicluri); la 70% dintre pacienți li s-au administrat 6 cicluri de tratament, și la 18% li s-au administrat 8 cicluri de tratament. Tabelul 13 prezintă un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii.

Tabelul 13: Rezumatul caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul clinic de fază 3 privind PTCL netratat anterior (ITT și LACMs)

Caracteristicile pacienților	Populația ITT		Populația cu LACMs ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Vârsta medie (interval)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Pacienți ≥ 65 ani (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Sex masculin, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Scor de performanță 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)
Caracteristicile bolii				
Diagnostic, în funcție de evaluarea locală, n (%) ^a				
LACMs	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-pozitiv	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Limfom periferic cu celule T (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Limfom angioimunoblastic cu celule T (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Leucemie/limfom cu celule T adulte (AITL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Limfom cu celule T asociat cu enteropatie (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Timpul mediu de la diagnostic până la prima doză, luni (interval)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Stadiul bolii la diagnosticul inițial de PTCL, n (%)				
Stadiul I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadiul II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadiul III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadiul IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Scor 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)
Implicare extranodală la momentul diagnosticului, n (%)				
≤ 1 loc	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 loc	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Implicarea măduvei osoase la momentul inițial, n (%)				
Da	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nu	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Conform clasificării OMS 2008.

^b Pentru pacienții diagnosticați cu LACMs la nivel local.

Criteriul final principal de evaluare în cadrul Studiului SGN35-014 a fost SFP conform IRF, definit ca timpul de la randomizare până la prima documentare a evoluției bolii, a fost primul eveniment apărut dintre următoarele: deces din orice cauză, sau administrarea ulterioară de chimioterapie antineoplazică pentru tratarea bolii reziduale sau progresive. Administrarea radioterapiei de consolidare după tratament, a chimioterapiei după tratament în scopul mobilizării celulelor stem din sângele periferic, transplantul autolog sau alogen de consolidare a celulelor stem autologe sau alogene nu au fost luate în considerare ca evoluție a bolii sau ca începere a unei noi terapii antineoplazice.

Criteriile finale secundare esențiale includ SFP conform IRF la pacienți cu LACMs confirmat la nivel central, rata RC conform IRF după terminarea tratamentului de studiu, SG și RRO conform IRF după terminarea tratamentului de studiu, care au fost testate printr-o procedură de testare de secvență fixă în urma semnificației științifice a SFP conform IRF.

Criteriul principal final de evaluare și criteriile finale secundare esențiale, protejat alfa, care au fost evaluate ierarhic, au fost îndeplinite. SFP-ul mediu conform IRF pentru populația ITT a fost de 48,2 luni în grupul ADCETRIS + CHP față de 20,8 luni în grupul CHOP. Raportul de risc stratificat a fost de 0,71 (ÎI 95%: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), ceea ce indică o reducere cu 29% a riscului de evenimente aferente SFP pentru ADCETRIS + CHP în comparație cu CHOP. Pentru supraviețuirea globală, raportul de risc stratificat a fost 0,66 (ÎI 95%: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), o reducere cu 34% a riscului de evenimente SG pentru ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP.

SFP conform IRF la pacienții cu LACMs confirmat la nivel central a fost un criteriu final secundar esențial prespecificat. SFP medie conform IRF a fost de 55,7 luni pentru grupul ADCETRIS + CHP comparativ cu 54,2 luni pentru grupul CHOP. Raportul de risc stratificat a fost 0,59 (ÎI 95%: 0,42; 0,84), compatibil cu o reducere de 41%, semnificativă din punct de vedere statistic, a riscului de evenimente SFP pentru ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP (valoarea $p = 0,003$), vezi Figura 5 și tabelul 14.

Analizele pe subgrupe au fost efectuate la pacienții cu LACMs diagnosticat la nivel local. Pentru supraviețuirea globală, raportul de risc stratificat a fost 0,54 (ÎI 95%: 0,34; 0,87), o reducere cu 46% a riscului de evenimente SG pentru ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP, vezi Figura 6. La finalul tratamentului, rata RC conform evaluării IRF a fost 71,0% la pacienții din grupul ADCETRIS+CHP comparativ cu 53,2% la pacienții din grupul CHOP, cu o diferență de 17,7% (ÎI 95%: 7,2%; 28,3%). La finalul tratamentului, rata RRO conform evaluării IRF a fost 87,7% la pacienții din grupul ADCETRIS + CHP comparativ cu 70,8% la pacienții din grupul CHOP, cu o diferență de 16,9% (ÎI 95%: 8,1%; 25,7%). În cadrul subgrupului de pacienți cu ALK+ LACMs și ALK- LACMs, raportul de risc stratificat pentru SFP conform IRF a fost 0,29 (ÎI 95%: 0,11; 0,79) și 0,65 (ÎI 95%: 0,44; 0,95), respectiv.

Tabelul 14: Rezultate de eficacitate pentru pacienți cu LACMs netratat anterior, tratați cu 1,8 mg/kg ADCETRIS în ziua 1 a unui ciclu de 3 săptămâni

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
SFP conform IRF		
Numărul pacienților cu eveniment SFP, n (%)	56 (34)	73 (48)
SFP mediu, luni (Î 95%)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Raportul de risc (Î 95%) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
Valoarea p ^c	0,0031	
SFP estimată (Î 95%)^d la:		
6 luni	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 luni	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 luni	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 luni	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
SG^e		
Număr de decese (%)	29 (18)	44 (29)
SG mediu, luni (Î 95%)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Raportul de risc (Î 95%) ^b	0.54 (0,34, 0,87)	
Valoarea p ^{c, f}	0.0096	
Rata RC^g		
% (Î 95%)	71% (63,3, 77,8)	53% (45,0, 61,3)
Valoarea p ^{f, h}	0,0004	
RRO^g		
% (Î 95%)	88% (81,6, 92,3)	71% (62,9, 77,8)
Valoarea p ^{f, h}	< 0,0001	

RC = remisiune completă; IRF = Independent Review Facility (unitate independentă de evaluare); NE: Nu este estimabil; ORR = rata de răspuns obiectiv; SFP = supraviețuire fără progresia bolii.

- a SFP conform IRF este calculat pe baza pacienților cu LACMs confirmat la nivel central, cu n = 163 pacienți în grupul A+CHP și n = 151 în grupul CHOP. SG, RC și RRO sunt calculate pe baza pacienților cu LACMs diagnosticat la nivel local
- b Raportul de risc (A+CHP/CHOP) și intervalele de încredere de 95% sunt bazate pe modelul Cox de regresie proporțională a riscurilor cu factori de stratificare (LACMs ALK-positiv comparativ cu toate celelalte și scorul Indicelui internațional de prognostic [IPI] la momentul inițial). Raportul de risc < 1 favorizează grupul A+CHP.
- c Valoarea p este calculată utilizând un test de log rank stratificat.
- d Rata SFP este estimată prin utilizarea metodelor Kaplan-Meier și Î 95% CI este calculat prin utilizarea metodei transformării complementare log-log.
- e SG de urmărire mediu în grupul ADCETRIS+CHP a fost de 38,5 luni; în grupul CHOP a fost de 41,0 luni.
- f valoarea p nu este ajustată în privința multiplicității.
- g Răspuns conform criteriilor Grupului Internațional de Lucru 2007 la finalul tratamentului.
- h Valoarea p este calculată utilizând un test Cochran-Mantel-Haenszel stratificat.

Figura 5: Supraviețuirea fără progresia bolii conform IRF la populația cu LACMs (ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP)

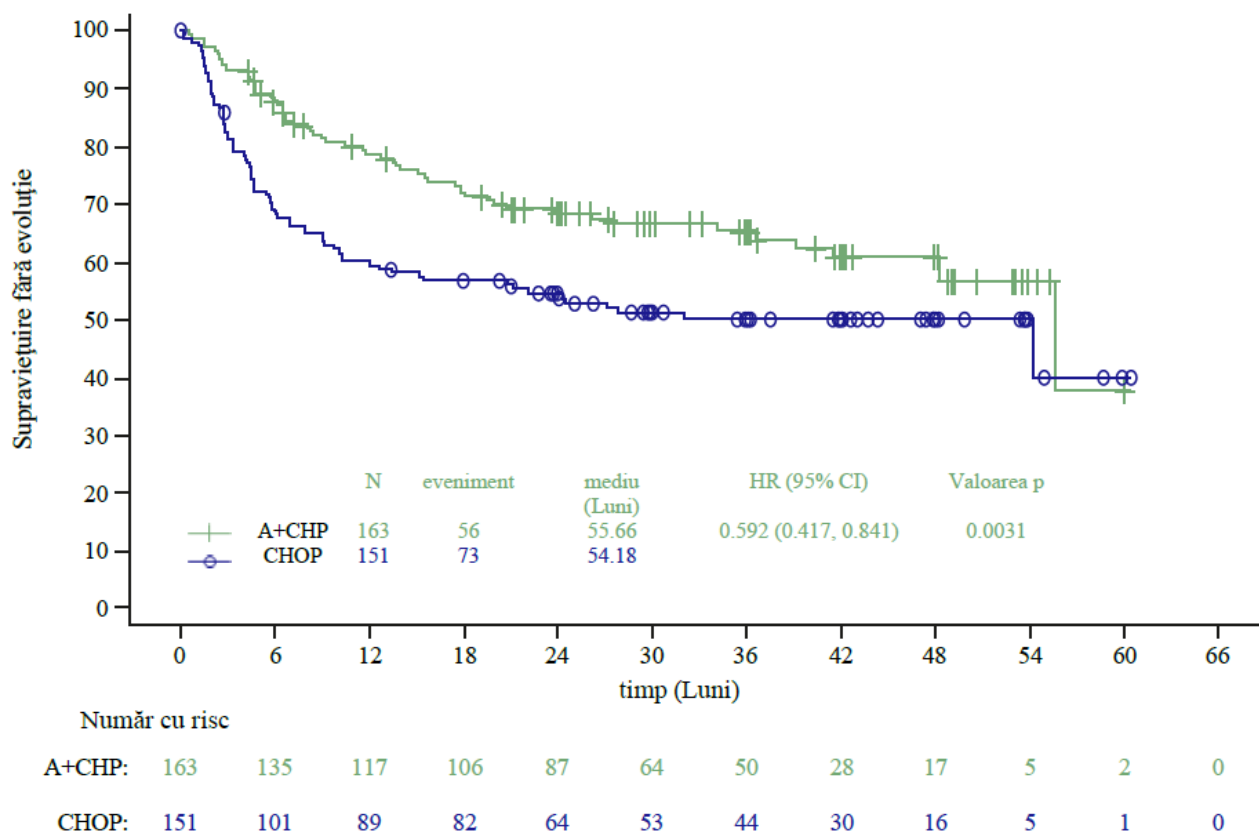
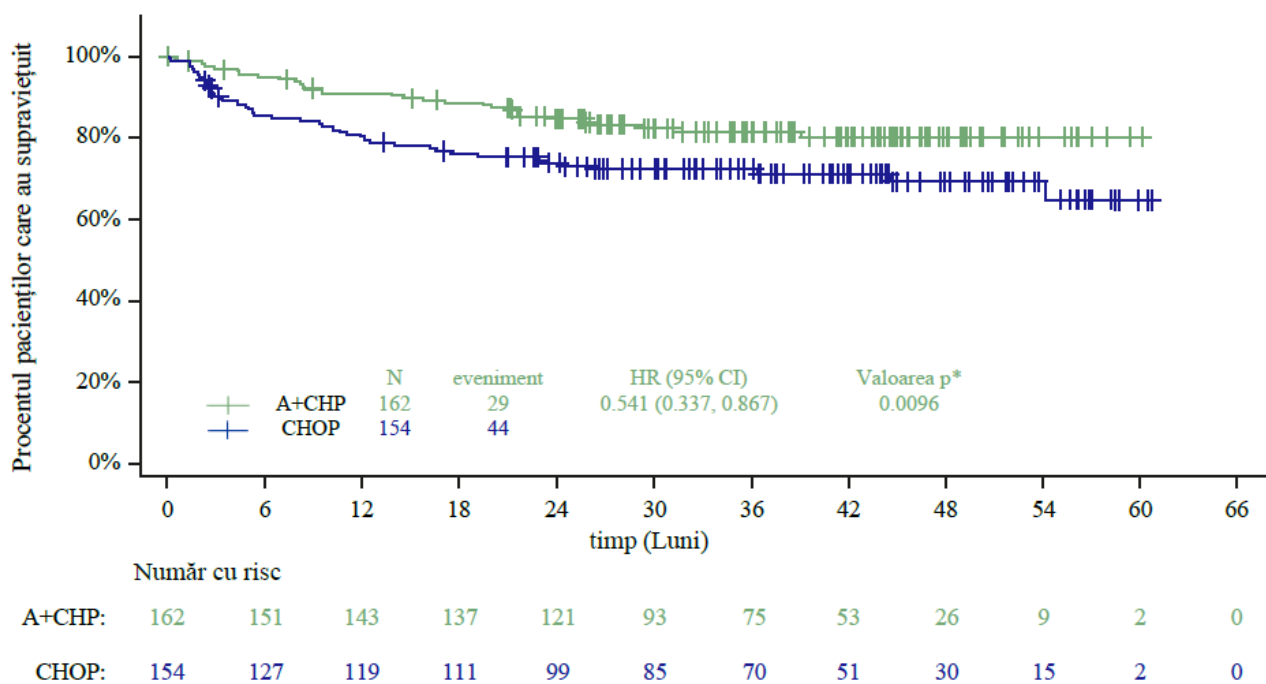


Figura 6: Supraviețuirea globală la populația cu LACMs (ADCETRIS + CHP comparativ cu CHOP)



*valoarea p pentru supraviețuirea generală nu este ajustată în privința multiplicității.

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS ca agent unic a fost evaluată într-un studiu multicentric, deschis, cu braț unic la 58 de pacienți cu LACMs recidivat sau refractar. Vezi Tabelul 15 de mai jos pentru un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii.

Tabelul 15: Rezumatul caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul clinic de fază 2 privind LACMs recidivat sau refractar

Caracteristicile pacienților	n = 58
Vârsta mediană, ani (interval)	52 ani (14-76)
Sex	33M (57%)/25F (43%)
Scor de performanță ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Înainte de ASCT	15 (26%)
Înainte de schemele de chimioterapie (interval)	2 (1-6)
Boală care exprimă CD30 confirmată histologic	57 (98%)
Boală cu kinaza limfomului anaplastic (ALK) negativă	42 (72%)
Caracteristicile bolii	
Refractar primar la terapia de primă linie ^b	36 (62%)
Refractar la cea mai recentă terapie	29 (50%)
Recidivă la cea mai recentă terapie	29 (50%)
Simptome B inițiale	17 (29%)
Stadiul III la diagnostic inițial	8 (14%)
Stadiul IV la diagnostic inițial	21 (36%)

- a. Un pacient a prezentat un scor de performanță ECOG inițial de 2, care era interzis prin protocol și este înregistrat ca Neîndeplinire a criteriilor de includere.
- b. LACMs refractar primar este definit ca o nereușită de atingere a remisiunii complete sau progres al bolii în decurs de 3 luni de la încheierea terapiei de primă linie.

Intervalul median de la diagnosticul LACMs inițial până la prima doză cu ADCETRIS a fost de 16,8 luni.

La zece (10) pacienți (17%) li s-au administrat 16 cicluri de ADCETRIS; iar numărul median de cicluri a fost 7 (interval de la 1 la 16).

Răspunsul la tratamentul cu ADCETRIS a fost evaluat de Independent Review Facility (IRF) prin utilizarea Criteriilor revizuite de răspuns pentru limfomul malign (Cheson, 2007). Răspunsul la tratament a fost evaluat prin examen CT spiral al toracelui, gâtului, abdomenului și pelvisului; scanare PET și date clinice. Evaluările răspunsurilor au fost efectuate la ciclurile 2, 4, 7, 10, 13 și 16, cu PET la ciclurile 4 și 7.

RRO conform evaluării IRF a fost de 86% (50 din 58 de pacienți din grupul ITT). RC a fost de 59% (34 din 58 de pacienți din grupul ITT), iar reducerea tumorală (de orice grad) a fost realizată la 97% din pacienți. Supraviețuirea globală estimată la 5 ani a fost de 60% (Î 95% [47%, 73%]). Timpul median de observare (până la deces sau la ultimul contact) de la prima doză a fost de 71,4 luni. Evaluările investigatorului au fost în general consecvente cu analizele independente ale scanărilor. Dintre pacienții tratați, 9 pacienți care au prezentat răspuns la tratament au continuat cu aplicarea unui transplant de celule stem alogene (SCT), iar 9 pacienți cu răspuns la tratament au continuat să primească un SCT autolog. Pentru rezultate suplimentare cu privire la eficacitate, vezi Tabelul 16 și Figura 7.

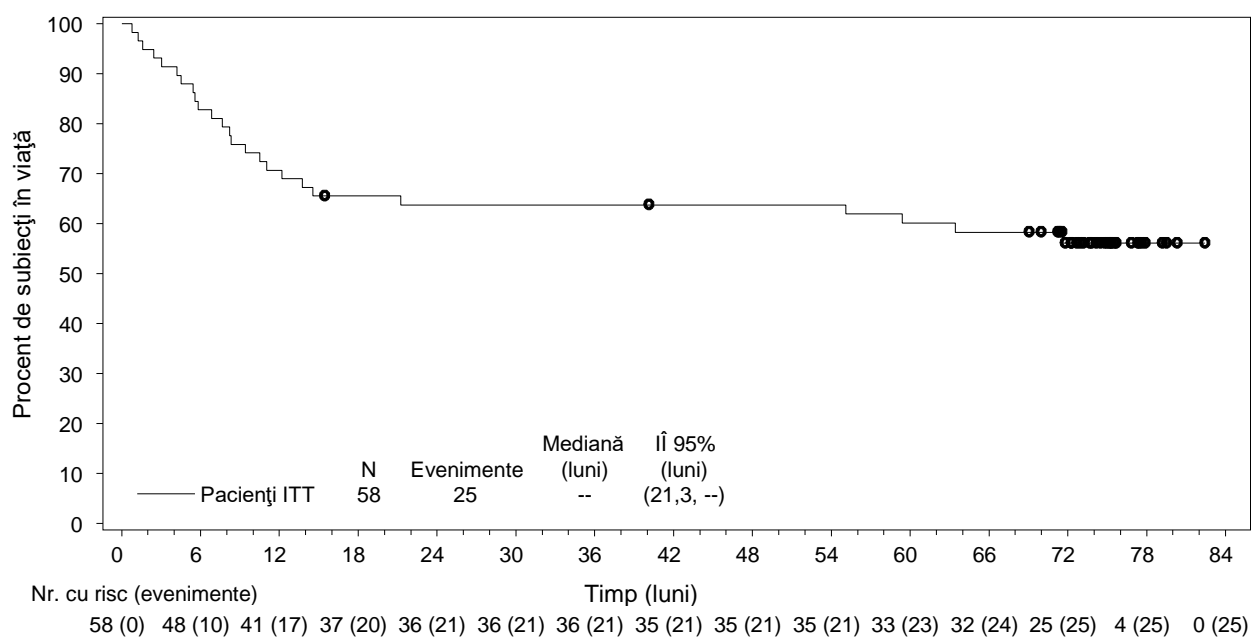
Tabelul 16: Rezultatele eficacității la pacienții cu LACMs recidivat sau refractar, tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS o dată la 3 săptămâni

Cel mai bun răspuns clinic (N = 58)	IRF N (%)	95% Î
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP)	50 (86)	74,6; 93,9
Remisiune completă (RC)	34 (59)	44,9; 71,4
Remisiune parțială (RP)	16 (28)	Nu este cazul
Rata de control a bolii (RC + RP + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Durata răspunsului	Mediana conform IRF	95% Î
Rata de răspuns obiectiv (RC + RP) ^a	13,2	5,7, 26,3
Remisiune completă (RC)	26,3	13,2, NE ^b
Supraviețuire fără progresia bolii	Mediana conform IRF	95% Î
Mediană	14,6	6,9, 20,6
Supraviețuire generală	Mediana	95% Î
Mediană	Nerealizată	21,3, NE ^b

^{a.} Intervalul DRO a fost de la 0,1 luni la 39,1+ luni, iar intervalul median de urmărire de la prima doză pentru pacienții care au realizat răspuns obiectiv (RO) conform IRF a fost de 15,5 luni.

^{b.} Nu se poate estima.

Figura 7: Graficul Kaplan-Meier al SG



O analiză exploratorie la nivelul pacienților a indicat că aproximativ 69% din pacienții cu LACMs tratați cu ADCETRIS, ca parte a studiului clinic SG035-0004, au manifestat o îmbunătățire a beneficiului clinic, după cum a fost măsurat printr-un interval mai lung de supraviețuire fără progresia bolii (SFP) în comparație cu cea mai recentă linie anterioară de terapie.

Din cei 17 pacienți (29%) care au prezentat simptome B la momentul inițial, 14 pacienți (82%) au manifestat remisiune a tuturor simptomelor B într-un timp median de 0,7 luni de la inițierea administrării de ADCETRIS.

Studiul SGN35-006 (studiu de reluare a tratamentului)

Eficacitatea reluării tratamentului la pacienții care au răspuns anterior (RC sau RP) la tratamentul cu ADCETRIS a fost evaluată în cadrul unui studiu multicentric de fază 2, în regim deschis. Șapte pacienți cu LACMs recidivat au utilizat o doză inițială de ADCETRIS de 1,8 mg/kg și un pacient a utilizat o doză inițială de 1,2 mg/kg, administrată intravenos în decurs de 30 minute, o dată la

3 săptămâni. Numărul mediu de cicluri a fost 8,5 (interval – între 2 și 30 cicluri). Dintre cei 8 pacienți cu LACMs, la 3 tratamentul a fost reluat de două ori, rezultând 11 cazuri de reluare a tratamentului în total. Reluarea tratamentului cu ADCETRIS a determinat 6 RC (55%) și 4 RP (36%) pentru un RRO de 91%. Durata medie a răspunsului a fost de 8,8, respectiv 12,3 luni la pacienții cu RO (RC+RP), respectiv RC.

Limfom cutanat cu celule T

Studiul C25001

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS ca medicament unic au fost evaluate în cadrul unui studiu pivot de fază 3, în regim deschis, randomizat, multicentric, efectuat la 128 pacienți cu LCCT CD30+ confirmat histologic. Pozitivitatea CD30 a fost definită ca $\geq 10\%$ celule limfoide țintă, ceea ce demonstrează un model de colorație membranară, citoplasmică și/sau Golgi, pe baza unui test de imunohistochimie (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pacienții cu diagnostic de micoză fungoidă (MF) sau limfom anaplastic cu celule mari primar cutanat (LACMpc) au fost considerați eligibili pentru studiu. Pacienții au fost stratificați în funcție de tipul acestor boli și randomizați în proporție de 1:1 pentru a li se administra ADCETRIS sau medicamentul ales de medic dintre metotrexat și bexaroten. Pacienților cu LACMpc li s-a administrat anterior radioterapie sau cel puțin 1 tratament sistemic, iar pacienților cu MF li s-a administrat cel puțin 1 tratament sistemic anterior. Pacienții cu un diagnostic concomitent de LACM sistemic, sindromul Sezary și alt limfom non-Hodgkin (cu excepția papulozei limfomatoide [PL]) au fost excluși din acest studiu. Pacienții au fost rețrați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS administrat intravenos în decurs de 30 minute o dată la 3 săptămâni timp de până la 16 cicluri sau cu medicamentul ales de medic timp de până la 48 săptămâni. Numărul median de cicluri a fost de aproximativ 12 cicluri în grupul de tratament cu ADCETRIS. În grupul de tratament cu medicamentul ales de medic, durata mediană a tratamentului (număr de cicluri) la pacienții cărora li s-a administrat bexaroten a fost de aproximativ 16 săptămâni (5,5 cicluri) și de 11 săptămâni (3 cicluri) la pacienții cărora li s-a administrat metotrexat. Tabelul 17 prezintă un rezumat al caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii.

Tabelul 17: Rezumatul caracteristicilor inițiale ale pacienților și ale bolii în studiul LCCT de fază 3 (populație IT)

Caracteristicile pacienților	ADCETRIS n = 64	Medicamentul ales de medic (metotrexat sau bexaroten) n = 64
Vârsta medie (interval)	62 ani (22-83)	58,5 ani (22-83)
Pacienți ≥ 65 ani n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sex n (%)	33M (52%)/31F (48%)	37M (58%)/27F (42%)
Indice ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Caracteristicile bolii		
Număr median de tratamente anterioare (interval)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Număr median de tratamente cutanate (interval)	1 (0-6)	1 (0-9)
Număr median de tratamente sistemice (interval)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Stadiu precoce (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Stadiu avansat (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
LACMpc, n (%)	16 (25)	15 (23)
Exclusiv cutanat	9 (56)	11 (73)
Boală extracutanată	7 (44)	4 (27)

^a Câte un pacient din fiecare grup de tratament a prezentat date incomplete de stadializare și nu a fost inclus în tabel.

Tratamentele cutanate anterioare cele mai frecvente la populația IT au fost radioterapia (64%), fototerapia (48%) și steroizii cu administrare topică (17%). Tratamentele sistemice anterioare cele mai frecvente la populația IT au fost chimioterapia (71%), imunoterapia (43%) și bexarotenul (38%).

Criteriul final principal l-a constituit rata de răspuns obiectiv care durează cel puțin 4 luni (RRO4) (durata de la primul răspuns până la ultimul răspuns ≥ 4 luni), determinată printr-o evaluare independentă a Scorului de răspuns global (SRG) care constă din evaluări cutanate (instrument modificat de evaluare ponderată a severității [mSWAT], conform evaluării efectuate de investigator), evaluare radiografică nodală și viscerală și detectarea celulelor Sézary circulante (Olsen 2011). Tabelul 18 include rezultatele pentru RRO4 și alte criterii finale secundare esențiale.

Tabelul 18: Rezultatele de eficacitate la pacienții cu LCCT tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRISo dată la 3 săptămâni (populație ITT)

	ADCETRIS (n = 64)	Medicamentul ales de medic (metotrexat sau bexaroten) n = 64
Rata de răspuns obiectiv care durează cel puțin 4 luni (RRO4) conform IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Diferență procentuală (ÎI 95%)		43,8 (29,1, 58,4)
Valoarea p		< 0,001
Răspuns complet (RC) conform IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Diferență procentuală (ÎI 95%)		14,1 (-4,0, 31,5)
Valoarea p ajustată ^a		0,0046
Supraviețuire fără evoluția bolii (SFE) conform IRF		
Mediană (luni)	16,7	3,5
Raport de risc		0,270
ÎI 95%		(0,17, 0,43)
Valoarea p ajustată ^a		< 0,001

^a Calculată printr-o procedură Holm ponderată.

Analizele de subgrup prespecificate ale RRO4 conform IRF au fost efectuate în funcție de subtipul LCCT al pacientului, tratamentul ales de medic, indicele ECOG inițial, vârstă, sex și regiunea geografică. Analizele au evidențiat o tendință constantă spre beneficiul pacienților cărora li s-a administrat ADCETRIS în comparație cu pacienții cărora li s-a administrat medicamentul ales de medic. RRO4 a fost de 50% și 75% în grupul de tratament cu ADCETRIS comparativ cu 10,2% și 20% în grupul de tratament cu medicamentul ales de medic pentru MF, respectiv LACMpc.

Nu s-au observat diferențe semnificative în ceea ce privește calitatea vieții (evaluată prin chestionarul EuroQol cu cinci dimensiuni [EQ-5D] și prin chestionarul de Evaluare funcțională a tratamentului pentru cancer – general [FACT-G]) între grupurile de tratament.

Eficacitatea și siguranța ADCETRIS au fost evaluate în două studii suplimentare în regim deschis efectuate la 108 pacienți cu LCCT CD30+ recidivat (inclusiv MF și LACMpc, precum și SS, PL și histologie LCCT mixtă), indiferent de nivelul de exprimare al CD30. Pacienții au fost tratați cu ADCETRIS 1,8 mg/kg administrat intravenos în decurs de 30 minute o dată la 3 săptămâni timp de până la 16 cicluri. Rezultatele de siguranță și eficacitate provenite din aceste studii au fost în concordanță cu rezultatele provenite din studiul C25001. În general ratele de răspuns au fost 54-66% pentru MF, 67% pentru LACMpc, 50% pentru SS, 92% pentru PL și 82-85% pentru histologie LCCT mixtă.

Copii și adolescenți

Siguranța, farmacocinetica și activitatea antitumorală a ADCETRIS la 36 pacienți copii și adolescenți (7-17 ani) cu LH și LACMs r/r (copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani, n = 12 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, n = 24) au fost evaluate în cadrul unui studiu multicentric de fază 1/2, în regim deschis, cu un singur agent, cu creșterea dozelor (C25002). Faza 1 a studiului a evaluat profilul de siguranță (vezi pct. 4.8), a stabilit doza maximă tolerată la copii și adolescenți (DMT) și/sau doza recomandată în faza 2 (DRF2) și a evaluat farmacocinetica ADCETRIS (vezi pct. 5.2). Faza 1 a inclus 3 pacienți cu LH r/r tratați cu 1,4 mg/kg și 9 pacienți (7 cu LH r/r și 2 cu LACMs) tratați cu 1,8 mg/kg. DMT nu a fost atinsă. S-a stabilit că DRF2 este 1,8 mg/kg. Pe tot parcursul studiului, un număr total de 16 pacienți cu LH r/r și 17 pacienți cu LACMs r/r, din care 10 se aflau la prima recidivă, au fost tratați cu 1,8 mg/kg de ADCETRIS. Rata de răspuns global optim (RRG) per unitate de analiză independentă (UAI) a fost analizată în ambele faze ale studiului la DRF2. Dintre acești 33 pacienți cărora li s-a administrat DRF2, 32 au fost evaluați din punct de vedere al răspunsului. RRG a fost de 47% la pacienții evaluați din punct de vedere al răspunsului cu LH r/r, de 53% la pacienții cu LACMs r/r și de 60% la pacienții cu LACMs la prima recidivă. Opt pacienți cu LH

și 9 pacienți cu LACMs au continuat cu efectuarea unui TCS după tratamentul cu ADCETRIS.

Agenția Europeană pentru Medicamente a suspendat temporar obligația de depunere a rezultatelor studiilor efectuate cu ADCETRIS la una sau mai multe subgrupe de copii și adolescenți în tratamentul limfomului Hodgkin și tratamentul limfomului anaplastic cu celule mari anaplazice sistemic (vezi pct. 4.2 pentru informații privind utilizarea la copii și adolescenți).

Acest medicament a fost autorizat conform unei proceduri numite „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui informațiile noi privind acest medicament cel puțin o dată pe an și acest RCP va fi actualizat, după cum va fi necesar.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

Monoterapie

Farmacocinetica brentuximab vedotin a fost evaluată în studiile de fază 1 și într-o analiză farmacocinetică a datelor de la 314 pacienți. În toate studiile clinice, brentuximab vedotin a fost administrat ca perfuzie intravenoasă.

Concentrațiile maxime de brentuximab vedotin ADC au fost observate în mod caracteristic la sfârșitul perfuziei sau în momentul de eșantionare cel mai apropiat de sfârșitul perfuziei. A fost observată o scădere multiexponențială a concentrațiilor serice de ADC, cu un timp de înjumătățire terminal de aproximativ 4 - 6 zile. Expunerile au fost aproximativ proporționale cu doza. A fost observată o acumulare de ADC minimă până la zero, cu doze multiple o dată la 3 săptămâni, consecvente cu valoarea estimată a timpului de înjumătățire terminal. C_{max} și ASC caracteristice ADC-ului după o doză unică de 1,8 mg/kg într-un studiu de fază 1 au fost de aproximativ 31,98 $\mu\text{g/ml}$ și, respectiv, 79,41 $\mu\text{g/ml} \times \text{zi}$.

MMAE este metabolitul important al brentuximab vedotin. Valorile medii ale C_{max} , ASC și T_{max} pentru MMAE după o doză unică de 1,8 mg/kg de ADC într-un studiu de fază 1 au fost de aproximativ 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml \times zi și, respectiv, 2,09 zile. Expunerile la MMAE au scăzut după doze multiple de brentuximab vedotin cu aproximativ 50% până la 80% din expunerea la prima doză, fiind observate la dozele ulterioare. MMAE este metabolizat suplimentar în principal în raport cu un metabolit la fel de potent; totuși, amplitudinea expunerii acestuia este mai mică decât cea a MMAE. Prin urmare, este improbabil să existe o eventuală contribuție substanțială la efectele sistemice ale MMAE.

În primul ciclu, o expunere ridicată MMAE a fost asociată cu o scădere absolută a neutrofilelor.

Tratament asociat

Farmacocinetica ADCETRIS în asociere cu AVD a fost evaluată în cadrul unui singur studiu de fază 3 efectuat la 661 de pacienți. Analiza de farmacocinetică populațională a arătat că parametrii farmacocinetici ai ADCETRIS în asociere cu AVD au fost în concordanță cu cei aferenți monoterapiei.

După administrarea prin perfuzie i.v. a mai multor doze de 1,2 mg/kg brentuximab vedotin o dată la două săptămâni, concentrațiile plasmatice maxime de ADC au fost observate aproape de finalul perfuziei, iar eliminarea a prezentat un scădere multiexponențială cu un $t_{1/2z}$ de aproximativ 4-5 zile. Concentrațiile plasmatice maxime de MMAE au fost observate la aproximativ 2 zile după finalizarea perfuziei și au prezentat o scădere monoexponențială cu un $t_{1/2z}$ de aproximativ 3-4 zile.

După administrarea prin perfuzie i.v. a mai multor doze de 1,2 mg/kg brentuximab vedotin o dată la două săptămâni, concentrațiile minime de ADC și MMAE la starea de echilibru au fost atinse până în Ciclul 3. După ce a fost atinsă starea de echilibru, parametrii farmacocinetici ai ADC nu au părut să se modifice în timp. Acumularea ADC (evaluată prin ASC_{14Z} între Ciclul 1 și Ciclul 3) a fost de 1,27 ori.

Expunerea MMAE (evaluată prin ASC_{14Z} între Ciclul 1 și Ciclul 3) a părut să scadă în timp cu aproximativ 50%.

Farmacocinetica ADCETRIS în asociere cu CHP a fost evaluată în cadrul unui singur studiu de fază 3 efectuat la 223 de pacienți (SGN35-014). După administrarea prin perfuzie i.v. a mai multor doze de 1,8 mg/kg ADCETRIS o dată la 3 săptămâni, valorile farmacocinetice ale ADC și MMAE au fost similare celor din monoterapie.

Distribuție

In vitro, legarea MMAE de proteinele din plasmă s-a situat între 68-82%. Este puțin probabil ca MMAE să înlocuiască sau să fie înlocuit de medicamente care se leagă în proporție mare de proteine. *In vitro*, MMAE a fost un substrat pentru P-gp și nu a fost un inhibitor al P-gp la concentrații clinice.

La om, volumul mediu de distribuție în starea de echilibru a fost de aproximativ 6-10 l pentru ADC. Pe baza estimării FC populației, valorile volumului central aparent caracteristic de distribuție al MMAE a fost 35,5 l.

Metabolizare

Se așteaptă ca ADC să fie catabolizat ca proteină cu componentă de aminoacizi reciclată sau eliminată.

Datele *in vivo* la animale și om sugerează că numai o mică fracție de MMAE eliberată din brentuximab vedotin este metabolizată. Nivelurile de metaboliți MMAE nu au fost măsurate în plasma umană. Cel puțin un metabolit al MMAE s-a dovedit a fi activ *in vitro*.

MMAE este un substrat al CYP3A4 și, posibil, al CYP2D6. Datele *in vitro* indică faptul că metabolismul MMAE se desfășoară în primul rând prin oxidarea de CYP3A4/5. Studii *in vitro* în care s-au folosit microzomi de ficat uman indică faptul că MMAE inhibă CYP3A4/5 numai la concentrații mult mai mari decât cele atinse în timpul aplicației clinice. MMAE nu inhibă alți izomeri.

MMAE nu a indus nicio enzimă importantă CYP450 în culturi primare de hepatocite la om.

Eliminare

ADC este eliminat prin catabolism, cu un Cl estimat caracteristic și un timp de înjumătățire de 1,5 l/zi și, respectiv, 4-6 zile.

Eliminarea MMAE a fost limitată de viteza de eliberare a acestuia din ADC, Cl aparent caracteristic și timpul de înjumătățire al MMAE au fost de 19,99 l/zi și, respectiv, 3-4 de zile.

Un studiu privind excreția a fost efectuat la pacienți cărora li s-a administrat o doză de 1,8 mg/kg of brentuximab vedotin. Aproximativ 24% din MMAE total administrat ca parte a ADC în timpul unei perfuzii cu brentuximab vedotin a fost recuperat atât în urină, cât și în materii fecale pe o perioadă de 1 săptămână. Din MMAE recuperat, aproximativ 72% a fost recuperat în materii fecale. O cantitate mai mică de MMAE (28%) a fost excretată în urină.

Farmacocinetica pentru categorii speciale de pacienți

Analiza FC populației a indicat că valoarea concentrației inițiale de albumină serică a fost o covariabilă semnificativă a clearance-ului MMAE. Analiza a indicat că clearance-ul MMAE a fost de 2 ori mai scăzut la pacienți cu valori scăzute ale concentrației de albumină serică < 3,0 g/dl, în comparație cu pacienții cu valori normale ale concentrației de albumină serică.

Insuficiență hepatică

Un studiu a evaluat FC brentuximab vedotin și MMAE după administrarea a 1,2 mg/kg corp de

ADCETRIS pacienților cu insuficiență hepatică ușoară (Child-Pugh A; n = 1), moderată (Child-Pugh B; n = 5) și severă (Child-Pugh C; n = 1). În comparație cu pacienții cu funcție hepatică normală, expunerea MMAE a crescut de aprox. 2,3 ori (90% ÎI 1,27-4,12 ori) la pacienții cu insuficiență hepatică.

Insuficiență renală

Un studiu a evaluat FC brentuximab vedotin și MMAE după administrarea a 1,2 mg/kg corp de ADCETRIS pacienților cu insuficiență renală ușoară (n = 4), moderată (n = 3) și severă (n = 3). În comparație cu pacienții cu funcție renală normală, expunerea MMAE a crescut de aprox. 1,9 ori (90% ÎI 0,85-4,21 ori) la pacienții cu insuficiență renală severă (clearance-ul la creatinina < 30 ml/min). Nu a fost observat niciun efect la pacienții cu insuficiență renală ușoară sau moderată.

Vârșnici

Parametrii de farmacocinetică populațională ai brentuximab vedotin au fost examinați în cadrul mai multor studii care au inclus date provenite de la 380 pacienți cu vârsta maximă 87 ani (34 pacienți ≥ 65 - < 75 ani și 17 pacienți ≥ 75 ani). În plus, a fost examinată farmacocinetica populațională a brentuximabului vedotin în asociere cu AVD și a inclus date provenite de la 661 pacienți cu vârsta până la 82 ani (42 pacienți ≥ 65 - < 75 ani și 17 pacienți ≥ 75 ani). A fost investigată influența vârstei asupra parametrilor farmacocinetici în fiecare analiză și s-a constatat că aceasta nu este o covariabilă semnificativă.

Copii și adolescenți

Farmacocinetica brentuximabului vedotin ADC și MMAE după o perfuzie intravenoasă cu durata de 30 minute cu BV în doză de 1,4 mg/kg sau 1,8 mg/kg, administrată o dată la 3 săptămâni, a fost evaluată în cadrul unui studiu clinic de fază 1/2 efectuat la 36 pacienți copii și adolescenți (7-17 ani) cu LH și LACMs r/r (copii cu vârsta cuprinsă între 7 și 11 ani, n = 12 și adolescenți cu vârsta cuprinsă între 12 și 17 ani, n = 24) (vezi pct. 5.1). C_{max} a ADC a fost observată de regulă la sfârșitul perfuziei sau la recoltarea cea mai apropiată de sfârșitul perfuziei. A fost observată o scădere multiexponențială a concentrațiilor serice de ADC, cu un timp de înjumătățire plasmatică terminal de aproximativ 4-5 zile. Expunerile au fost aproximativ proporționale cu doza, fiind observată o tendință de expuneri mai scăzute la ADC la vârste/greutăți corporale mai reduse în cadrul populației studiului. ASC mediană a ADC la copiii și adolescenții din acest studiu a fost cu aproximativ 14%, respectiv 3% mai scăzută decât la pacienții adulți, iar expunerile la MMAE au fost cu 53% mai scăzute, respectiv cu 13% mai crescute decât la pacienții adulți. C_{max} și ASC mediane ale ADC după o doză unică de 1,8 mg/kg au fost de 29,8 μg/ml, respectiv 67,9 μg*zi/ml la pacienții cu vârsta < 12 ani și de 34,4 μg/ml, respectiv 77,8 μg*zi/ml la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani. C_{max}, ASC și T_{max} mediane ale MMAE după o doză unică de 1,8 mg/kg au fost de 3,73 ng/ml, 17,3 ng*zi/ml, respectiv 1,92 zile la pacienții cu vârsta < 12 ani și de 6,33 ng/ml, 42,3 ng*zi/ml, respectiv 1,82 zile la pacienții cu vârsta ≥ 12 ani. A existat o tendință de creștere a clearance-ului brentuximabului vedotin la pacienții copii și adolescenți cu rezultat pozitiv confirmat la testele AAM. La niciun pacient cu vârsta < 12 ani (0 din 11) și la 2 pacienți cu vârsta ≥ 12 ani (2 din 23) rezultatele la testul AAM au devenit persistente pozitive.

5.3 Date preclinice de siguranță

MMAE s-a dovedit a avea proprietăți aneugene într-un studiu *in vivo* al micronucleilor în măduva osoasă la șobolan. Aceste rezultate au fost consecvente cu efectul farmacologic al MMAE asupra aparatului mitotic (dislocarea rețelei microtuburilor) din celule.

Efectele brentuximab vedotin asupra fertilității masculine și feminine la om nu au fost studiate. Cu toate acestea, rezultatele studiilor cu privire la toxicitatea dozelor repetate la șobolan indică potențialul brentuximab vedotin de a afecta funcția de reproducere și fertilitatea la masculi. Atrofia și degenerarea testiculară au fost parțial reversibile după o perioadă de 16 săptămâni fără tratament.

Brentuximab vedotin a provocat efecte letale embrio-fetale la femelele gestante de șobolan.

În studiile non-clinice, au fost observate reducerea țesuturilor limfoide și reducerea greutateii timusului, în consecvență cu dislocarea farmacologică a microtuburilor provocată de MMAE derivat din brentuximab vedotin.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Acid citric monohidrat (pentru ajustarea pH-ului)
Citrat de sodiu dihidrat (pentru ajustarea pH-ului)
 α,α -Trehaloză dihidrat
Polisorbat 80

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

4 ani.

După reconstituire/diluare, din punct de vedere microbiologic, medicamentul trebuie administrat imediat. Totuși, stabilitatea chimică și fizică în timpul utilizării a fost demonstrată timp de 24 de ore la 2°C-8°C.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C-8°C).

A nu se congela.

A se păstra flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire și diluare a medicamentului, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă tip I, cu dop din cauciuc butilic și sigiliu detașabil din aluminiu/plastic, care conține 50 mg pulbere.

Cutie cu 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Precauții generale

Trebuie luate în considerare procedurile pentru manipularea și eliminarea corespunzătoare a medicamentelor antineoplazice.

Trebuie respectate tehnici aseptice corespunzătoare pe toată durata manipulării acestui medicament.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Fiecare flacon de unică folosință trebuie reconstituit cu 10,5 ml de apă pentru preparate injectabile până la o concentrație finală de 5 mg/ml. Fiecare flacon conține un exces de 10%, rezultând 55 mg de ADCETRIS per flacon și un volum total reconstituit de 11 ml.

1. Se direcționează jetul către peretele flaconului și nu direct pe pulberea sub formă de aglomerat.
2. Se rotește ușor flaconul pentru a ajuta dizolvarea. A NU SE AGITA.
3. Soluția reconstituită în flacon este o soluție cu aspect de la limpede la ușor opalescent, incoloră, cu un pH final de 6,6.
4. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a observa prezența de particule străine și/sau decolorarea. În cazul în care oricare dintre situații se observă, medicamentul trebuie aruncat.

Pregătirea soluției perfuzabile

Cantitatea corespunzătoare de soluție reconstituită ADCETRIS trebuie extrasă din flacon(flacoane) și trebuie adăugată într-o pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se atinge o concentrație finală de 0,4-1,2 mg/ml ADCETRIS. Volumul de solvent recomandat este 150 ml. De asemenea, soluția ADCETRIS deja reconstituită se poate dilua în 5% dextroză injectabilă sau soluție Ringer lactat injectabilă.

Se întoarce punga ușor pentru a se amesteca soluția care conține ADCETRIS. A NU SE AGITA.

Orice parte rămasă în flacon, după retragerea volumului de diluat, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Nu se adaugă alte medicamente în soluția perfuzabilă ADCETRIS preparată sau în setul de perfuzie intravenoasă. Linia de perfuzie trebuie spălată după administrare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), 5% dextroză injectabilă, sau soluție Ringer lactat injectabilă.

După diluare, se administrează imediat perfuzia cu soluție ADCETRIS la viteza de perfuzare recomandată.

Durata totală de păstrare a soluției de la reconstituire la perfuzie nu trebuie să depășească 24 de ore.

Determinarea cantității dozei

Calcul pentru determinarea dozei totale de ADCETRIS (ml) care urmează să fie diluată (vezi pct. 4.2):

$$\frac{\text{Doza de ADCETRIS (mg/kg) x greutatea corporală a pacientului (kg)}}{\text{Concentrația flaconului reconstituit (5 mg/ml)}} = \text{Doza totală de ADCETRIS (ml) care urmează să fie diluată}$$

Notă: Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg. Doza maximă recomandată este 180 mg.

Calcul pentru determinarea numărului total de flacoane ADCETRIS necesare:

$$\frac{\text{Doza totală de ADCETRIS (ml) care urmează să fie administrată}}{\text{Volum total per flacon (10 ml/flacon)}} = \text{Număr de flacoane de ADCETRIS necesare}$$

Tabelul 19: Modele de calcul pentru pacienți cărora li se administrează doza recomandată de 1,8 mg/kg de ADCETRIS pentru greutate corporală între 60 kg și 120 kg

Greutatea pacientului (kg)	Doză totală: greutatea pacientului înmulțită cu doza recomandată [1,8 mg/kg^a]	Volum total care urmează să fie diluat^b = doza totală împărțită la concentrația flaconului reconstituit [5 mg/ml]	Număr de flacoane necesare = volum total care urmează să fie diluat împărțit la volumul total al flaconului [10 ml/flacon]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flacoane
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flacoane
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flacoane
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 flacoane

- Pentru o doză redusă, utilizați 1,2 mg/kg în calcul.
- Se va dilua în 150 ml de solvent și se va administra prin perfuzie intravenoasă timp de 30 de minute o dată la 3 săptămâni.
- Dacă greutatea pacientului este peste 100 kg, în calculul dozei trebuie să intre 100 kg.
- Doza maximă recomandată este 180 mg.

Tabelul 20: Exemple de calcul pentru pacienții cărora li se administrează doza recomandată de 1,2 mg/kg ADCETRIS pentru greutate corporală de la 60 kg la 120 kg în tratament asociat sau dacă este necesară reducerea dozei

Greutatea pacientului (kg)	Doza totală = greutatea pacientului înmulțită cu doza recomandată [1,2 mg/kg^a]	Volumul total care trebuie diluat^b = doza totală împărțită la concentrația flaconului reconstituit [5 mg/ml]	Numărul de flacoane necesare = volumul total care trebuie diluat împărțit la volumul total per flacon [10 ml/flacon]
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 flacoane
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 flacoane
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 flacoane
120 kg ^c	120 mg ^d	24 ml	2,4 flacoane

- Pentru o doză redusă, a se utiliza 0,9 mg/kg pentru calcul.
- A se dilua în 150 ml de solvent și a se administra prin perfuzie intravenoasă în decurs de 30 de minute o dată la 2 săptămâni ca tratament asociat sau o dată la 3 săptămâni, dacă este necesară o doză redusă de monoterapie.
- Dacă greutatea pacientului este mai mare de 100 kg, la calcularea dozei se utilizează greutatea de 100 kg.
- Doza maximă recomandată pentru tratamentul asociat este 120 mg.

Eliminare

ADCETRIS este destinat numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

8. NUMĂRUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/794/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 25 octombrie 2012

Data ultimei reînnoiri a autorizației: 19 septembrie 2019

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

ANEXA II

- A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII
RESPONSABILI PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI
UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE
PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI
EFICACE A MEDICAMENTULUI**
- E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR
POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE
CONDIȚIONATĂ**

A. FABRICANȚII SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANȚII RESPONSABILII PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricanților substanței biologice active

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Elveția

Numele și adresa fabricanților responsabil pentru eliberarea seriei

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

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

Prospectul tipărit al medicamentului trebuie să menționeze numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei respective.

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi Anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD) menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acesteia publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă în raportul beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

E. OBLIGAȚII SPECIFICE PENTRU ÎNDEPLINIREA MĂSURILOR POST-AUTORIZARE ÎN CAZUL AUTORIZĂRII PRIN APROBARE CONDIȚIONATĂ

Aceasta fiind o autorizare prin “aprobare condiționată” și în conformitate cu articolul 14a(4) din Regulamentul (CE) nr. 726/2004, dAPP trebuie să finalizeze, în intervalul de timp specificat, următoarea măsură:

Descriere	Data de finalizare
A efectua un studiu singur-braț la o populație de pacienți similară cu populația LACMs, investigând rata de răspuns, durata răspunsului, rata (a doua) ASCT și datele în subpopulații (inclusiv dar nu neapărat limitate la statusul și vârsta ALK) bazat pe un protocol agreat cu CHMP (Studiul C25006).	Raport final de studiu până în: Q1 2021

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR

CUTIE

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
brentuximab vedotin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(LOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține brentuximab vedotin 50 mg.

După reconstituire, fiecare flacon conține brentuximab vedotin 5 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Excipienți: Acid citric monohidrat, citrat de sodiu dihidrat, α,α -trehaloză dihidrat, polisorbat 80
Vezi prospectul pentru informații suplimentare

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă.

1 flacon

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare
A se citi prospectul

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)

8. DATA DE EXPIRARE

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider
A nu se congela
A se păstra flaconul în cutie, pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

Pentru o singură utilizare

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/12/794/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE**16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE**

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC:
SN:
NN:

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

ETICHETA FLACONULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

ADCETRIS 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
brentuximab vedotin
utilizare IV

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Pentru administrare intravenoasă după reconstituire și diluare

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

50 mg

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospect: Informații pentru pacient

Adcetris 50 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă brentuximab vedotin

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Puteți să fiți de ajutor raportând orice reacții adverse pe care le puteți avea. Vezi ultima parte de la pct. 4 pentru modul de raportare a reacțiilor adverse.

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este Adcetris și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Adcetris
3. Cum vi se va administra Adcetris
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează Adcetris
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este Adcetris și pentru ce se utilizează

Adcetris conține substanța activă **brentuximab vedotin**, un medicament contra cancerului, care este alcătuit dintr-un anticorp monoclonal legat de o substanță destinată săucidă celulele canceroase. Această substanță este transportată la celulele canceroase de anticorpul monoclonal. Un anticorp monoclonal este o proteină care recunoaște anumite celule canceroase.

Limfomul Hodgkin, limfomul anaplazic cu celule mari sistemic și limfomul cutanat cu celule T sunt tipuri de cancer al leucocitelor.

Limfomul Hodgkin clasic exprimă proteine specifice pe suprafața celulelor, care sunt diferite de limfomul Hodgkin non-clasic.

Adcetris se utilizează pentru tratamentul pacienților cu limfom Hodgkin clasic avansat care nu au fost tratați anterior. Adcetris va fi administrat în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină, care sunt alte medicamente de chimioterapie utilizate pentru tratamentul limfomului Hodgkin.

Adcetris se utilizează singur pentru reducerea posibilității ca limfomul Hodgkin să revină după un transplant autolog de celule stem la pacienții cu anumiți factori de risc.

De asemenea, Adcetris se utilizează singur pentru tratarea limfomului Hodgkin clasic, care:

- a recidivat sau nu a răspuns la un transplant al propriilor dumneavoastră celule stem sănătoase în corpul dumneavoastră (transplant de celule stem autologe) sau
- a recidivat sau nu a răspuns niciodată la cel puțin două tratamente anterioare, și unde nu puteți primi combinație suplimentară de tratament împotriva cancerului sau beneficia de un transplant de celule stem autologe.

Limfomul anaplazic cu celule mari sistemic este un tip de limfom non-Hodgkin care se găsește în nodulii limfatici și/sau în alte părți ale corpului.

Adcetris se utilizează pentru tratamentul pacienților cu limfom anaplazic cu celule mari sistemic care nu au fost tratați anterior. Adcetris vă va fi administrat în asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison care sunt alte medicamente citostatice utilizate pentru tratamentul acestor boli.

De asemenea, Adcetris se utilizează pentru tratarea limfomului anaplastic cu celule mari sistemic care:

- nu au răspuns la alte tipuri de tratamente împotriva cancerului, sau
- au recidivat după tratament anterior împotriva cancerului.

Limfom cutanat cu celule T este un cancer al unui anumit tip de celule albe din sânge numite „celule T”, care afectează în principal pielea. Adcetris se utilizează pentru tratarea limfom cutanat cu celule T în cazul în care la suprafața celulelor este prezent un tip specific de proteină.

Adcetris se utilizează pentru tratarea limfomului cutanat cu celule T la pacienții cărora li s a administrat anterior cel puțin un medicament antineoplazic care circulă prin fluxul sanguin.

2. Ce trebuie să știți înainte să vi se administreze Adcetris

NU utilizați Adcetris

- dacă sunteți alergic la brentuximab vedotin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerat la punctul 6).
- dacă luați în prezent bleomicină, un medicament împotriva cancerului

Atenționări și precauții

Când vi se administrează prima oară acest medicament și în timpul tratamentului, spuneți medicului dumneavoastră:

- dacă aveți o stare de confuzie, tulburări de gândire, pierdere a memoriei, vedere încețoșată sau pierdere vederii, rezistență scăzută, senzație sau control scăzut într-un braț sau un picior, o schimbare a mersului sau pierdere a echilibrului, întrucât acestea pot fi simptome ale unei afecțiuni a creierului, gravă și posibil letală, cunoscută sub numele de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP). Dacă aveți aceste simptome înainte de tratamentul cu acest medicament, spuneți imediat medicului dumneavoastră despre orice schimbări ale acestor simptome. De asemenea, trebuie să informați partenerul sau persoanele care au grijă de dumneavoastră despre tratamentul dumneavoastră, având în vedere că aceștia pot observa simptome de care dumneavoastră nu sunteți conștient
- dacă aveți durere la nivelul abdomenului severă și persistentă, cu sau fără greață și vărsături, pentru că acestea pot fi semnele de boală a unei afecțiuni grave și potențial letale, cunoscută ca pancreatită (inflamația pancreasului)
- dacă aveți dificultate în respirație sau tuse, nou apărute sau agravate, întrucât este posibil ca acestea să fie simptome ale unei complicații pulmonare grave și care poate pune viața în pericol (toxicitate pulmonară)
- dacă luați sau ați luat anterior medicamente care pot afecta sistemul dumneavoastră imunitar, cum sunt medicamentele imunosupresoare sau tratamentul de chimioterapie
- dacă aveți sau credeți că aveți o infecție. Unele infecții pot fi grave și se pot datora virusurilor, bacteriilor sau altor cauze care pot pune viața în pericol
- dacă manifestați un șuierat în timpul respirației (respirație grea)/dificultate în respirație, urticarie, mâncărime sau umflături (semne ale unei reacții datorate perfuziei). Pentru informații mai detaliate, vezi „Reacții datorate perfuziei” la punctul 4
- dacă aveți vreo problemă cu schimbarea sensibilității pielii, mai ales la nivelul mâinilor și picioarelor, cum sunt senzație de amorțeală, furnicături, senzație de arsură, durere, disconfort sau slăbiciune (neuropatie)
- dacă aveți dureri de cap, vă simțiți obosit, aveți amețeli, sunteți palid (anemie) sau aveți hemoragie neobișnuită sau vânătăi sub piele, hemoragie mai lungă decât de obicei după ce vi s-a luat sânge sau sângerare a gingiilor (trombocitopenie)

- dacă manifestați frisoane sau tremurați sau vă este cald; trebuie să vă luați temperatura, deoarece puteți avea febră. Febra asociată cu un număr mic de celule albe din sânge poate fi un semn al unei infecții grave
- dacă aveți amețeli, urinări scăzute, stare de confuzie, vărsături, greață, umflături, respirație sacadată sau tulburări ale ritmului inimii (aceasta poate fi o complicație care vă poate pune viața în pericol, cunoscută sub numele de sindrom de liză tumorală)
- dacă manifestați simptome asemănătoare gripei, urmate de o erupție pe piele dureroasă, roșie sau purpurie, care se răspândește și formează bășici, inclusiv descumamarea pielii pe suprafețe mari, care poate pune viața în pericol (aceasta poate fi o reacție gravă la nivelul pielii, cunoscută sub numele de sindromul Stevens-Johnson și necroliză epidermică toxică)
- dacă aveți dureri stomacale, greață, vărsături, constipație nou apărute sau agravate, întrucât este posibil ca acestea să fie simptome ale unei complicații stomacale sau intestinale grave și care poate pune viața în pericol (complicații gastrointestinale)
- dacă rezultatele testelor hepatice sunt anormale, întrucât este posibil ca acest lucru să fie legat de o leziune hepatică gravă și care poate pune viața în pericol (toxicitate hepatică). O boală hepatică și alte afecțiuni medicale care este posibil să fi fost prezente înainte de a începe administrarea Adcetris, precum și unele medicamente pe care le luați în prezent ar putea crește riscul de leziune hepatică
- dacă vă simțiți obosit, aveți urinări frecvente, sete crescută, apetit crescut cu pierdere în greutate neintenționată, sau iritabilitate (hiperglicemie)
- dacă aveți probleme cu rinichii sau ficatul

Medicul dumneavoastră va efectua analize de sânge regulate, pentru a se asigura că administrarea acestui medicament prezintă siguranță pentru dumneavoastră.

Adcetris împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Acestea includ medicamente din plante și alte medicamente pe care le puteți obține fără prescripție medicală.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dumneavoastră și partenerul dumneavoastră trebuie să utilizați două metode eficiente de contracepție în timpul tratamentului cu acest medicament. Femeile trebuie să continue să folosească metode de contracepție timp de 6 luni după ultima doză de Adcetris.

Nu trebuie să utilizați acest medicament dacă sunteți gravidă, cu excepția cazului în care dumneavoastră și medicul dumneavoastră decideți că beneficiul pentru dumneavoastră depășește riscul posibil pentru copilul nenăscut.

Este important să-i spuneți medicului dumneavoastră, înainte și în timpul tratamentului, dacă sunteți gravidă, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă.

Dacă alăptați, trebuie să discutați cu medicul dumneavoastră dacă ar trebui să vi se administreze acest medicament.

Bărbații tratați cu acest medicament sunt sfătuiți să recurgă la congelarea și păstrarea de mostre de spermă înainte de tratament. Bărbații sunt sfătuiți să nu procreze în timpul tratamentului cu acest medicament și o perioadă de până la 6 luni de la ultima doză din acest medicament.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Tratamentul dumneavoastră poate influența capacitatea dumneavoastră de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Dacă nu vă simțiți bine în timpul tratamentului, atunci nu conduceți vehicule și nu folosiți utilaje.

Adcetris conține sodiu

Acest medicament conține 13,2 mg sodiu (componenta principală din sarea de gătit/ de masă) în fiecare flacon. Aceasta este echivalentă cu 0,7% din consumul maxim zilnic de sodiu recomandat pentru un adult.

3. Cum vi se va administra Adcetris

Dacă aveți orice întrebări cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului sau asistentei medicale care vă administrează perfuzia.

Doză și frecvență

Doza acestui medicament depinde de greutatea dumneavoastră corporală.

- Doza uzuală de Adcetris în asociere cu doxorubicină, vinblastină și dacarbazină este de 1,2 mg/kg administrate o dată la 2 săptămâni timp de 6 luni.
- Doza uzuală de Adcetris în asociere cu ciclofosamidă, doxorubicină și prednison este de 1,8 mg/kg administrate o dată la 3 săptămâni timp de aproximativ 4-6 luni.

Vezi prospectele acestor medicamente administrate în asociere cu Adcetris pentru informații suplimentare privind utilizarea și efectele lor. După prima doză de Adcetris în asociere cu chimioterapie, medicul dumneavoastră vă poate da de asemenea un medicament care va ajuta la prevenirea apariției sau la reducerea severității neutropeniei (scăderea numărului de globule albe din sânge), care poate crește riscul de infecții. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți probleme la rinichi sau la ficat, deoarece este posibil ca acesta să vă reducă doza inițială sau să nu vă recomande Adcetris.

Doza uzuală de Adcetris administrat singur este de 1,8 mg/kg, administrat o dată la 3 săptămâni timp de nu mai mult de un an. Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza inițială la 1,2 mg/kg dacă aveți probleme cu rinichii sau cu ficatul.

Adcetris este destinat a fi administrat numai adulților. Nu este destinat administrării la copii și adolescenți.

Cum se administrează Adcetris

Acest medicament vi se administrează în venă (intravenos) ca perfuzie. Vi se administrează de medicul dumneavoastră sau de asistenta medicală timp de 30 de minute. Medicul dumneavoastră sau asistenta medicală vă va monitoriza în timpul și după perfuzie.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la utilizarea acestui medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră.

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele.

Reacții datorate perfuziei

Medicamentele de acest tip (anticorpi monoclonali) pot provoca reacții datorate perfuziei, cum sunt:

- o erupție piele
- respirație sacadată
- dificultăți de respirație

- tuse
- o apăsare în piept
- febră
- durere de spate
- frisoane
- dureri de cap
- senzație de rău (greață) sau stare de rău (vărsături).

Reacțiile datorate perfuziei la acest medicament pot afecta peste 1 din 10 oameni.

În general, aceste tipuri de reacții apar în decurs de câteva minute până la câteva ore după terminarea perfuziei. Totuși, acestea se pot manifesta o perioadă de mai multe ore după terminarea perfuziei, dar acest lucru este mai puțin frecvent. Aceste reacții datorate perfuziei (cunoscute și ca reacții anafilactice) pot fi grave și chiar letale. Nu se cunoaște cât de frecvent reacțiile datorate perfuzării acestui medicament sunt grave sau letale.

Vi se pot administra alte medicamente, cum sunt:

- antihistaminice, corticosteroizi sau paracetamol
- pentru a vă ajuta la reducerea oricărei reacții menționate mai sus, dacă s-a manifestat deja când vi s-a administrat acest tip de medicament.

În cazul în care credeți că ați avut anterior o reacție similară, spuneți medicului dumneavoastră ÎNAINTE de a vi se administra acest medicament.

Dacă manifestați reacții datorate perfuziei (precum cele descrise anterior), medicul dumneavoastră poate întrerupe administrarea acestui medicament și poate începe tratamentul de susținere.

Dacă este reluată perfuzia dumneavoastră, medicul dumneavoastră poate crește intervalul de timp în care aceasta este administrată, pentru ca dumneavoastră să puteți să o tolerați mai bine.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă observați oricare dintre următoarele simptome, deoarece unele dintre acestea pot fi semne ale unei afecțiuni grave sau posibil letale:

- simptome de leucoencefalopatie multifocală progresivă (LMP), cum sunt stare de confuzie, tulburări de gândire, pierdere a memoriei, vedere încețoșată sau pierderea vederii, rezistență scăzută, senzație sau control scăzut într-un braț sau un picior, o schimbare a mersului sau pierdere a echilibrului (pentru mai multe informații, vezi pct. 2) (afectează mai puțin de 1 persoană din 100)
- simptome de inflamație a pancreasului (pancreatită), de exemplu durere severă și persistentă la nivelul abdomenului, cu sau fără greață și vărsături (poate afecta până la 1 persoană din 100).
- dificultate în respirație sau tuse (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- simptome asemănătoare gripei, urmate de o erupție dureroasă pe piele, roșie sau purpurie, care se răspândește și formează bășici, inclusiv descuamarea pielii pe suprafețe mari (poate afecta până la o persoană din 100)
- o schimbare a simțului tactil sau a sensibilității, mai ales la nivelul pielii, senzație de amorțeală, furnicături, disconfort, senzație de arsură, slăbiciune sau durere la nivelul mâinilor sau picioarelor (neuropatie; poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- senzație de slăbiciune (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- constipație (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- diaree, vărsături (poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)
- frisoane sau tremurături (poate afecta până la 1 persoană din 10)
- senzație de oboseală, urinări frecvente, sete crescută, apetit crescut cu pierdere în greutate neintenționată și iritabilitate (acestea pot fi semne de hiperglicemie, care poate afecta până la 1 persoană din 10)
- hemoragie neobișnuită sau vânătăi sub piele, hemoragie mai lungă decât de obicei după ce vi s-a luat sânge sau sângerarea gingiilor (acestea pot fi semne de trombocitopenie, care poate afecta până la 1 persoană din 10)
- dureri de cap, amețeli, sunteți palid (acestea pot fi semne de anemie, care poate afecta mai mult de 1 persoană din 10)

Puteți avea următoarele reacții adverse:

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu Adcetris administrat singur:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- nivel scăzut al numărului de celule albe din sânge
- infecție la nivelul căilor respiratorii superioare
- scădere în greutate
- infecție
- greață
- dureri abdominale
- mâncărime
- durere musculară
- dureri articulare sau articulații dureroase, umflate

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- pneumonie
- pete dureroase, reliefate, de culoare bej-galben, în interiorul gurii (afte)
- nivel scăzut al numărului de trombocite din sânge
- amețelă
- bășici care pot forma crustă sau coajă
- nivel crescut al zahărului în sânge
- creștere a valorilor enzimelor hepatice
- cădere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- sindrom de liză tumorală – o afecțiune care vă poate pune viața în pericol, în care puteți avea amețeli, urinări scăzute, stare de confuzie, vărsături, greață, umflături, respirație sacadată sau tulburări ale ritmului inimii
- infecție nouă sau recurentă cu cytomegalovirus (CMV)
- o infecție a sângelui (septicemie) și/sau șoc septic (o formă de septicemie care pune viața în pericol)
- sindromul Stevens-Johnson și necroliza epidemică toxică – o afecțiune rară, gravă, în care ați putea manifesta simptome asemănătoare gripei, urmate de o erupție dureroasă pe piele, roșie sau purpurie, care se răspândește și formează bășici, inclusiv descuamarea pielii pe suprafețe mari
- valori scăzute ale numărului de globule albe din sânge, însoțite de febră
- deteriorare a nervilor și a stratului care acoperă nervii (polineuropatie demielinizantă)

Următoarele reacții adverse au fost raportate cu Adcetris administrat în asociere cu medicamente de chimioterapie:

Reacții adverse foarte frecvente (pot afecta mai mult de 1 persoană din 10)

- nivel scăzut al numărului de globule albe din sânge
- nivel scăzut al numărului de trombocite din sânge
- nivel scăzut al numărului de globule albe din sânge, însoțit de febră
- infecție la nivelul căilor respiratorii superioare
- scădere în greutate
- infecție
- greață
- durere abdominală
- cădere neobișnuită a părului sau subțiere a firului de păr
- dureri musculare
- dureri articulare sau articulații umflate și dureroase
- amețelă
- scăderea apetitului alimentar
- incapacitatea de a dormi
- dureri osoase

- bășici care pot forma crustă sau coajă

Reacții adverse frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 10)

- o infecție a sângelui (sepsis) și/sau șoc septic (o formă de sepsis care pune viața în pericol); pneumonie
- dureri sau inflamații în interiorul gurii
- pete dureroase, reliefate, de culoare bej-galben, în interiorul gurii (afte)
- mâncărimi
- nivel crescut al zahărului în sânge
- creșterea valorilor enzimelor hepatice

Reacții adverse mai puțin frecvente (pot afecta până la 1 persoană din 100)

- sindrom de liză tumorală – o afecțiune care vă poate pune viața în pericol, în care puteți avea amețeli, frecvență scăzută a urinării, stare de confuzie, vărsături, greață, umflături, dificultăți de respirație sau tulburări ale ritmului inimii.
- sindrom Stevens-Johnson – o afecțiune rară, gravă, în care ați putea manifesta simptome asemănătoare gripei, urmate de o erupție dureroasă pe piele, roșie sau purpurie, care se răspândește și formează bășici, inclusiv descuamarea pielii pe suprafețe mari
- infecție nouă sau recurentă cu citomegalovirus (CMV)

Dacă sunteți un pacient mai vârstnic (≥ 65 ani), este posibil să manifestați reacții adverse grave mai frecvent.

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul sistemului național de raportare, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează Adcetris

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și cutie după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis: A se păstra la frigider (2 °C-8 °C). A nu se congela.
A se păstra flaconul în cutia originală, pentru a fi protejat de lumină.

Soluție reconstituită/diluată: Se utilizează imediat sau se păstrează la frigider (2 °C-8 °C) și se utilizează în decurs de 24 de ore.

Nu utilizați acest medicament dacă observați prezența de particule sau decolorare înainte de administrare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Medicul sau asistenta medicală va elimina acest medicament. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține Adcetris

- Substanța activă este brentuximab vedotin. Fiecare flacon conține brentuximab vedotin 50 mg.

- După reconstituire, fiecare ml de soluție conține Adcetris 5 mg.
- Celelalte componente sunt acid citric monohidrat, citrat de sodiu dihidrat, α,α -trehaloză dihidrat și polisorbitat 80. Vezi punctul 2 pentru informații suplimentare despre sodiu.

Cum arată Adcetris și conținutul ambalajului

Adcetris este o pulbere sau un aglomerat de culoare albă până la aproape albă pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă, disponibilă într-un flacon de sticlă.

Fiecare cutie de Adcetris conține un flacon.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danemarca

Fabricantul

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

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

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) 0800 825 3325
gr.info@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

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
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Vistor hf.
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

Norge

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

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

Acest prospect a fost revizuit în

Acest medicament a primit „aprobare condiționată”. Aceasta înseamnă că sunt așteptate date suplimentare referitoare la acest medicament.

Agenția Europeană pentru Medicamente va revizui cel puțin o dată pe an informațiile noi privind acest medicament și acest prospect va fi actualizat, după cum va fi necesar.

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente <http://www.ema.europa.eu>

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății:

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Eliminare

Adcetris este destinat numai pentru o singură utilizare.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Instrucțiuni pentru reconstituire

Fiecare flacon de unică folosință trebuie reconstituit cu 10,5 ml de apă pentru preparate injectabile pentru o concentrație finală de 5 mg/ml. Fiecare flacon conține un exces de 10%, rezultând 55 mg de Adcetris per flacon și un volum total reconstituit de 11 ml.

1. Se direcționează jetul către peretele flaconului și nu direct pe pulberea sub formă de aglomerat.
2. Se rotește ușor flaconul pentru a ajuta dizolvarea. A NU SE AGITA.
3. Soluția reconstituită în flacon este o soluție cu aspect de la limpede la ușor opalescent, incoloră, cu un pH final de 6,6.
4. Soluția reconstituită trebuie inspectată vizual pentru a observa prezența de particule străine și/sau decolorarea. În cazul în care oricare dintre situații se observă, medicamentul trebuie aruncat.

Pregătirea soluției perfuzabile

Cantitatea corespunzătoare de soluție reconstituită Adcetris trebuie extrasă din flacon (flacoane) și trebuie adăugată într-o pungă de perfuzie care conține soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), pentru a se atinge o concentrație finală de 0,4-1,2 mg/ml Adcetris. Volumul de solvent recomandat este 150 ml. De asemenea, soluția Adcetris deja reconstituită se poate dilua în 5% dextroză injectabilă sau soluție Ringer lactat injectabilă.

Se întoarce punga ușor pentru a se amesteca soluția care conține Adcetris. A NU SE AGITA.

Orice parte rămasă în flacon, după retragerea volumului de diluat, trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

Nu se adaugă alte medicamente în soluția perfuzabilă Adcetris preparată sau în setul de perfuzie intravenoasă. Linia de perfuzie trebuie spălată după administrare cu soluție injectabilă de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%), 5% dextroză injectabilă, sau soluție Ringer lactat injectabilă.

După diluare, se administrează imediat perfuzia cu soluție Adcetris la viteza de perfuzare recomandată.

Durata totală de păstrare a soluției de la reconstituire la perfuzie nu trebuie să depășească 24 de ore.

ANEXA IV

**CONCLUZII ȘTIINȚIFICE ȘI MOTIVE PENTRU MODIFICAREA CONDIȚIILOR
AUTORIZAȚIEI/AUTORIZAȚIILOR DE PUNERE PE PIAȚĂ**

Concluzii științifice

Având în vedere raportul de evaluare al PRAC cu privire la raportul final al studiului PASS neintervențional impus pentru medicamentul/medicamentele menționat(e) mai sus, concluziile științifice ale CHMP sunt următoarele:

În prezent, în Rezumatul caracteristicilor produsului la pct. 4.8 sunt descrise următoarele cu privire la profilul de siguranță în cazul pacienților vârstnici tratați cu brentuximab vedotin în monoterapie: „Profilul de siguranță la pacienții vârstnici a fost în concordanță cu cel al pacienților adulți”. Pe baza informațiilor furnizate de DAPP, această frază nu este considerată adecvată. S-a dovedit că incidențele pneumoniei, neutropeniei febrile și neutropeniei au fost în mod considerabil diferite pentru pacienții cu vârsta ≥ 65 ani comparativ cu pacienții cu vârsta < 65 ani. În plus, după cum menționează și DAPP, vârsta înaintată este un factor de risc important pentru apariția neutropeniei și a neutropeniei febrile, printre altele.

Prin urmare, luând în considerare datele disponibile cu privire la raportul final al studiului PASS, PRAC consideră că modificările aduse informațiilor referitoare la medicament au fost justificate.

CHMP este de acord cu concluziile științifice formulate de PRAC.

Motive pentru modificarea condițiilor autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață

Pe baza concluziilor științifice pentru rezultatele studiului asupra medicamentului/medicamentelor menționate mai sus, CHMP consideră că raportul beneficiu--risc pentru acest medicament/aceste medicamente este neschimbat, sub rezerva modificărilor propuse pentru informațiile referitoare la medicament.

CHMP consideră că trebuie modificate condițiile autorizăției/autorizațiilor de punere pe piață ale medicamentului/medicamentelor menționat(e) mai sus.