

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

ADCETRIS 50 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione.

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 50 mg di brentuximab vedotin.

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

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

Eccipienti con effetti noti:

Ciascun flaconcino contiene circa 13,2 mg di sodio.

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

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione.

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

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

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

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

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

4.2 Posologia e modo di somministrazione

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

Posologia

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

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

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

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

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

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

Aggiustamenti della dose

Neutropenia

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

Tabella 1: Raccomandazioni di dosaggio per la neutropenia

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

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

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

Neuropatia periferica

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

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

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

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

Insufficienza renale

Non sono stati formalmente condotti studi in pazienti con insufficienza renale. Non ci sono ancora dati disponibili da studi in pazienti con insufficienza renale. I pazienti con insufficienza renale devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 5.2).

Insufficienza epatica

Non sono stati formalmente condotti studi in pazienti con insufficienza epatica. Non ci sono ancora dati disponibili da studi in pazienti con insufficienza epatica. I pazienti con insufficienza epatica devono essere monitorati attentamente (vedere paragrafo 5.2).

Pazienti anziani

La sicurezza e l'efficacia nei pazienti anziani di età pari o superiore a 65 anni non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia nei bambini di età inferiore a 18 anni non sono state ancora stabilite. Non ci sono dati disponibili.

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

Modo di somministrazione

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

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

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

4.3 Controindicazioni

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

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

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni di impiego

Leucoencefalopatia multifocale progressiva

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

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

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

Gravi infezioni e infezioni opportunistiche

Gravi infezioni, come polmonite, batteriemia stafilococcica e herpes zoster, e infezioni opportunistiche come polmonite da *pneumocystis jiroveci* e candidosi orale, sono state riferite nei pazienti in trattamento con brentuximab vedotin. I pazienti devono essere attentamente monitorati durante il trattamento, per individuare l'insorgenza di possibili infezioni gravi e opportunistiche.

Reazioni correlate all'infusione

Sono state riferite reazioni all'infusione immediate e tardive, nonché anafilassi.

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

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

Le reazioni correlate all'infusione insorgono con maggiore frequenza e gravità nei pazienti con anticorpi contro brentuximab vedotin (vedere paragrafo 4.8).

Sindrome da lisi tumorale

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

Neuropatia periferica

Il trattamento con brentuximab vedotin può causare neuropatia periferica prevalentemente sensoriale. Sono stati inoltre riferiti casi di neuropatia periferica motoria. Tipicamente la neuropatia periferica indotta da brentuximab vedotin è un effetto dell'esposizione cumulativa a questo medicinale ed è reversibile in gran parte dei casi. Nella popolazione di uno studio di fase 2, al tempo dell'ultima valutazione, la maggioranza dei pazienti (62%) ha avuto un miglioramento o la risoluzione dei sintomi della neuropatia periferica. Per i pazienti in cui è stata riscontrata neuropatia periferica, nel 9% si è avuta l'interruzione del trattamento con brentuximab vedotin, nell'8% è stata riportata riduzione della dose e nel 13% si sono verificati ritardi della somministrazione. I pazienti devono essere monitorati per sintomi di neuropatia, come ipoestesia, iperestesia, parestesia, malessere, sensazione di bruciore, dolore neuropatico e debolezza. Per i pazienti con neuropatia di nuovo esordio o in peggioramento può essere richiesta la posticipazione della somministrazione e la riduzione della dose di brentuximab vedotin, o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Tossicità ematologica

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

Neutropenia febbrile

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

Sindrome di Stevens-Johnson

È stata riferita sindrome di Stevens-Johnson con brentuximab vedotin. In caso di insorgenza di sindrome di Stevens-Johnson, il trattamento con brentuximab vedotin deve essere sospeso e deve essere somministrato un appropriato trattamento medico.

Iperglicemia

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

Insufficienza renale ed epatica

L'esperienza nei pazienti con insufficienza renale ed epatica è limitata. Dall'analisi della farmacocinetica di popolazione emerge che la clearance della MMAE può essere influenzata dall'insufficienza renale moderata e grave e da basse concentrazioni di albumina sierica (vedere paragrafo 5.2).

Contenuto di sodio negli eccipienti

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

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme di interazione

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

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

La co-somministrazione di brentuximab vedotin e rifampicina, un potente induttore del CYP3A4, non ha modificato l'esposizione plasmatica a brentuximab vedotin, tuttavia, ha ridotto l'esposizione alla MMAE del 31% circa.

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

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile

Le donne in età fertile devono usare due misure contraccettive efficaci durante e fino a 30 giorni dopo il trattamento con brentuximab vedotin.

Gravidanza

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

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

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

Allattamento

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

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

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

Fertilità

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

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

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

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Brentuximab vedotin è stato studiato come monoterapia in 160 pazienti, in due studi pivotal di fase II (SG035-0003 e SG035-0004) (vedere paragrafo 5.1).

Nei pazienti trattati con questo medicinale sono state segnalate infezioni gravi e opportunistiche (vedere sezione 4.4). Nella popolazione di fase II, il 16% dei pazienti ha manifestato un evento che indicava un'infezione.

Gravi reazioni avverse al farmaco sono state: neutropenia, trombocitopenia, stipsi, diarrea, vomito, febbre, neuropatia periferica motoria e neuropatia periferica sensoriale, iperglicemia, polineuropatia demielinizzante, sindrome da lisi tumorale e sindrome di Stevens-Johnson.

Le reazioni avverse osservate più comunemente nei pazienti sottoposti a questo trattamento sono state: neuropatia periferica sensoriale, affaticamento, nausea, diarrea, neutropenia, vomito, febbre e infezione delle vie respiratorie superiori.

Le reazioni avverse hanno portato alla sospensione del trattamento nel 19% dei pazienti cui è stato somministrato brentuximab vedotin. Gravi reazioni avverse che hanno portato alla sospensione del trattamento in due o più pazienti con linfoma di Hodgkin o linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico sono state neuropatia periferica sensoriale (6%) e neuropatia periferica motoria (2%).

I dati di sicurezza riportati dagli studi di fase 1 di incremento delle dosi e di farmacologia clinica (n=15 pazienti) and dal Named Patient Program (NPP; n= 26 pazienti), in pazienti con HL recidivante o refrattario che non avevano ricevuto un trapianto autologo di cellule staminali (vedere paragrafo 5.1), ed erano stati trattati con la dose raccomandata di 1,8 mg/kg ogni tre settimane, corrispondevano al profilo di sicurezza degli studi clinici pivotal.

Tabella con elenco delle reazioni avverse

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

Tabella 3: Reazioni avverse per ADCETRIS riportate nella popolazione di fase II

Classificazione per sistemi e organi	Reazioni avverse
Infezioni ed infestazioni	
Molto comune:	Infezione ^a
Comune:	Infezione del tratto respiratorio superiore, herpes zoster, polmonite
Non comune:	Candidosi orale, polmonite da <i>pneumocystis jiroveci</i> , batteriemia stafilococcica
Patologie del sistema emolinfopoietico	
Molto comune:	Neutropenia
Comune:	Anemia, trombocitopenia
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	
Comune	Iperglicemia
Non comune:	Sindrome da lisi tumorale*
Patologie del sistema nervoso	
Molto comune:	Neuropatia periferica sensoriale
Comune:	Neuropatia periferica motoria, capogiri, polineuropatia demielinizzante*
Patologie respiratorie, toraciche e mediastiniche	
Comune:	Tosse, dispnea
Patologie gastrointestinali	
Molto comune:	Diarrea, nausea, vomito
Comune:	Stipsi
Patologie della cute e del tessuto sottocutaneo	
Molto comune:	Alopecia, prurito
Comune	rash
Non comune:	Sindrome di Stevens-Johnson*
Patologie del sistema muscoloscheletrico e del tessuto connettivo	
Molto comune:	Mialgia
Comune:	Artralgia, dolore alla schiena
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	
Molto comune:	Affaticamento, febbre, reazioni correlate all'infusione ^b
Comune:	Brividi

*Riferito solo come grave reazione avversa

^a. I termini preferiti segnalati alla voce Infezioni ed infestazioni comprendono infezione del tratto respiratorio superiore, herpes zoster e polmonite.

^b. I termini preferiti associati alle reazioni all'infusione sono stati brividi (4%), nausea, dispnea e prurito (3% ciascuno), e tosse (2%).

Descrizione di reazioni avverse selezionate

Le reazioni avverse che hanno portato a ritardi nelle dosi fino a 3 settimane, in più del 5% dei pazienti, sono state neutropenia (14%) e neuropatia periferica sensoriale (11%).

La reazione avversa che ha portato a una riduzione della dose in più del 5% dei pazienti è stata neuropatia periferica sensoriale (8%). Il novanta per cento (90%) dei pazienti negli studi di fase II ha mantenuto la dose raccomandata di 1,8 mg/kg durante il trattamento.

Durante questo trattamento può insorgere neutropenia grave e prolungata (≥ 1 settimana), che può aumentare il rischio di insorgenza di gravi infezioni nei pazienti. La durata mediana della neutropenia di Grado 3 o di Grado 4 è stata limitata (1 settimana); il 2% dei pazienti ha avuto neutropenia di

Grado 4 con durata ≥ 7 giorni. Meno della metà dei pazienti nella popolazione di fase II affetta da neutropenia di Grado 3 o di Grado 4 ha manifestato infezioni opportunistiche, e gran parte di queste sono state di Grado 1 o 2.

Tra i pazienti che hanno manifestato neuropatia periferica, il tempo mediano di follow-up dal termine del trattamento fino all'ultima valutazione è stato di 10 settimane circa. Alla data dell'ultima valutazione, il 62% degli 84 pazienti con neuropatia periferica aveva avuto la risoluzione o il miglioramento di parte dei sintomi di neuropatia periferica. Il tempo mediano dall'esordio alla risoluzione, o al miglioramento, di tutti gli eventi è stato di 6,6 settimane (range: da 0,3 a 54,4 settimane).

È stata riferita leucoencefalopatia multifocale progressiva al di fuori degli studi clinici pivotal di fase II descritti in questo paragrafo (vedere paragrafo 4.4).

È stata riferita anafilassi al di fuori degli studi clinici pivotal di fase II descritti in questo paragrafo. I sintomi di anafilassi possono comprendere, non a titolo esaustivo: orticaria, angioedema, ipotensione e broncospasmo.

È stata riferita neutropenia febbrile al di fuori degli studi clinici pivotal di fase II descritti in questo paragrafo (vedere paragrafo 4.2). Un paziente arruolato in uno studio di fase I di incremento delle dosi ha manifestato neutropenia febbrile di Grado 5 dopo una singola dose di brentuximab vedotin di 3,6 mg/kg.

Immunogenicità

I pazienti con linfoma di Hodgkin o con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivanti o refrattari nei due studi di fase II sono stati testati per la presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin ogni 3 settimane, utilizzando un immunosaggio elettrochemiluminescente ad alta sensibilità. Circa il 35% dei pazienti in questi studi ha sviluppato anticorpi contro brentuximab vedotin. Di questi pazienti, la maggior parte è diventata positiva prima della seconda dose, il 7% risultava persistentemente positivo agli anticorpi anti-terapeutici (ATA), e il 62% dei pazienti ATA-positivi presentava anticorpi neutralizzanti. L'uno (1) per cento dei pazienti ha avuto reazioni avverse da una reazione all'infusione, che hanno portato alla sospensione terapia del trattamento.

La presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin non è stata correlata a riduzioni clinicamente significative dei livelli sierici di brentuximab vedotin, e neppure ad un calo dell'efficacia di brentuximab vedotin. Sebbene la presenza di anticorpi contro brentuximab vedotin non sia necessariamente un predittore dello sviluppo di reazioni correlate all'infusione, è stata riscontrata un'incidenza superiore di reazioni all'infusione nei pazienti persistentemente ATA-positivi (30%), rispetto ai pazienti transitoriamente ATA-positivi (12%) o ai pazienti non ATA-positivi (7%).

4.9 Sovradosaggio

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

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

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

Meccanismo d'azione

Brentuximab vedotin è un anticorpo coniugato a farmaco che rilascia un agente antineoplastico, con conseguente apoptosi cellulare selettiva nelle cellule tumorali che esprimono CD30. Dati non clinici suggeriscono che l'attività biologica di brentuximab vedotin derivi da un processo multistadio. Il legame dell' anticorpo coniugato a farmaco ai CD30 di superficie cellulare avvia l'internalizzazione del complesso formato dall' anticorpo coniugato a farmaco e dal CD30, con successivo spostamento nel comparto liposomiale. All'interno delle cellule si ha rilascio di una singola specie attiva definita, monometilauristatina E (MMAE), tramite scissione proteolitica. Il legame di MMAE alla tubulina interferisce con la rete microtubulare internamente alla cellula, inducendo l'arresto del ciclo cellulare e la morte per apoptosi delle cellule tumorali che esprimono CD30.

Il HL classico e il sALCL esprimono il CD30 come antigene sulla superficie delle loro cellule maligne. Questa espressione è indipendente dallo stadio della malattia, dalla linea di trattamento o dal trapianto. Questi fattori rendono il CD30 un obiettivo terapeutico. Grazie al meccanismo di azione mirato ai CD30, brentuximab vedotin è in grado di superare la chemioresistenza, poiché il CD30 è espresso in maniera consistente nei pazienti che sono refrattari alla polichemioterapia, indipendentemente da un precedente trapianto. Il meccanismo di azione di brentuximab vedotin mirato ai CD30, la consistente espressione del CD30 per tutta la durata della malattia, HL classico e sALCL, e i relativi spettri terapeutici e l'evidenza clinica nelle due forme maligne CD30 positive a seguito di multiple linee di trattamento forniscono un razionale biologico per il suo uso nei pazienti con HL classico e sALCL recidivante e refrattario con o senza precedente ASCT. Non è stato escluso un contributo da altre funzioni anticorpo-associate al meccanismo d'azione.

Effetti farmacodinamici

Elettrofisiologia cardiaca

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

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

Efficacia clinica

Linfoma di Hodgkin

L'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin in monoterapia sono state valutate in uno studio pivotal in aperto, a braccio singolo, multicentrico (studio SG035-0003), in 102 pazienti con linfoma di Hodgkin recidivante o refrattario. Vedere la Tabella 4 seguente per un riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

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

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

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

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

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

Il tasso di risposta obiettiva (ORR) come da valutazione dell'IRF è stato pari a 75% (76 dei 102 pazienti nel set intent-to-treat [ITT]), ed è stata ottenuta una riduzione del tumore nel 94% dei pazienti. La remissione completa (CR) è stata del 33% (34 dei 102 pazienti nel set ITT). La sopravvivenza globale (OS) mediana è 27,0 mesi (il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, è stato 22,6 mesi). In generale, le valutazioni degli sperimentatori erano coerenti con la revisione indipendente dei referti. Dei pazienti trattati, 7 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali. Per ulteriori risultati di efficacia, vedere la Tabella 5.

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

Migliore risposta clinica (N = 102)	IRF N (%)	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Remissione completa (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Remissione parziale (PR)	42 (41)	NA
Tasso di controllo della malattia (CR + PR + DS)	98 (96)	90,3, 98,9
Durata della risposta	Mediana come da IRF	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR) ^a	6,7 mesi	3,6, 14,8
Remissione completa (CR)	Non raggiunta	10,8, NE ^b
Sopravvivenza globale	IRF	IC 95%
Mediana	27,0 mesi	23,9, NE

^a. Il range per la durata della risposta (DOR) è stato da 1,2+ mesi a 26,1+ mesi, e il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (OR) come da IRF è stato 9,0 mesi.

^b. Non stimabile.

Un'analisi esplorativa intra-paziente, ha mostrato che circa il 60% dei pazienti con HL e sALCL in trattamento con brentuximab vedotin come parte degli studi clinici SG035-0003 e SG035-0004, rispettivamente, ha ottenuto un miglioramento del beneficio clinico, come misurato dalla più lunga sopravvivenza libera da progressione (PFS), rispetto alle più recenti precedenti linee di trattamento.

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

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

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

I risultati di questi studi di fase 1 e dell'esperienza del NPP hanno dimostrato che, in pazienti con HL recidivante o refrattario senza precedente ASCT, risposte clinicamente significative possono essere raggiunte, come evidenziato da una percentuale obiettiva di risposta, valutata dallo sperimentatore, del 54% e una percentuale di completa remissione del 22%, dopo una mediana di 5 cicli di brentuximab vedotin.

Linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico

L'efficacia e la sicurezza di brentuximab vedotin in monoterapia sono state valutate in uno studio in aperto, a braccio singolo, multicentrico (studio SG035-0004), su 58 pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario. Vedere la Tabella 6 seguente per un riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia al basale.

Tabella 6: Riassunto delle caratteristiche dei pazienti e della patologia nello studio di fase II sul linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario al basale

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

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

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

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

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

Il tasso obiettivo di risposta (ORR) valutato dall'IRF è stato dell'86% (50 dei 58 pazienti nel set ITT). La remissione completa è stata del 59% (34 dei 58 pazienti nel set ITT) ed è stata ottenuta una riduzione del tumore nel 97% dei pazienti. La sopravvivenza globale stimata a 12 mesi era 70% (il tempo mediano di follow-up dalla prima dose è stato 14,7 mesi). In generale, le valutazioni degli sperimentatori corrispondevano alla revisione indipendente dei referti. Dei pazienti trattati, 7 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto allogenico di cellule staminali, e 7 pazienti che avevano avuto risposta al trattamento sono stati successivamente sottoposti ad un trapianto autologo di cellule staminali. Per gli ulteriori risultati di efficacia, vedere la Tabella 7.

Tabella 7: Risultati di efficacia nei pazienti con linfoma anaplastico a grandi cellule sistemico recidivante o refrattario trattati con 1,8 mg/kg di brentuximab vedotin ogni 3 settimane

Migliore risposta clinica (N = 58)	IRF N (%)	IC 95%
Tasso di risposta obiettiva (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Remissione completa (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Remissione parziale (PR)	16 (28)	NA
Tasso di controllo della malattia (CR + PR + DS)	52 (90)	78,8, 96,1
Durata della risposta	Mediana come da IRF	IC 95%
Risposta obiettiva (CR + PR) ^a	13,2	5,7, NE ^b
Remissione completa (CR)	Non raggiunta	13,0, NE
Sopravvivenza globale	IRF	IC 95%
Mediana	Non raggiunta ^c	NE, NE

^a. Il range per la durata della risposta (DOR) è andato da 0,1+ mesi a 21,7+ mesi, e il tempo mediano di follow-up dalla prima dose, per i pazienti che hanno raggiunto una risposta obiettiva (OR) secondo l'IRF è stato di 11,8 mesi.

^b. Non stimabile.

^c. La sopravvivenza globale stimata a 12 mesi è stata del 70% (il tempo mediano di follow-up dalla prima dose è stato di 14,7 mesi).

Un'analisi esplorativa intra-pazienti ha mostrato che circa il 60% dei pazienti con HL e sALCL in trattamento con brentuximab vedotin come parte degli studi clinici SG035-0003 e SG035-0004, rispettivamente ha ottenuto un miglioramento del beneficio clinico, come misurato dalla più lunga sopravvivenza libera da progressione (PFS), rispetto alle più recenti precedenti linee di trattamento.

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

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

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

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

5.2 Proprietà farmacocinetiche

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

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

La MMAE è il principale metabolita di brentuximab vedotin. I valori mediani di C_{max} , AUC e T_{max} per MMAE dopo una singola dose di 1,8 mg/kg dell'anticorpo coniugato a farmaco, in uno studio di fase I, sono stati rispettivamente circa 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml al giorno e 2,09 giorni. L'esposizione alla MMAE diminuisce in seguito a dosi multiple, con circa il 50-80% della esposizione della prima dose osservata per le dosi successive

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

Distribuzione

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

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

Metabolismo

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

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

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

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

Eliminazione

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

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

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

Farmacocinetica in popolazioni speciali

Dall'analisi della farmacocinetica di popolazione emerge che la concentrazione basale di albumina sierica rappresentava una covariata significativa della clearance di MMAE. L'analisi ha indicato che la clearance di MMAE è stata 2 volte inferiore nei pazienti con basse concentrazioni di albumina sierica <3.0 g/dl, rispetto ai pazienti con concentrazioni di albumina sierica che rientravano nel range normale.

Insufficienza epatica

Il fegato rappresenta un'importante via di eliminazione del metabolita attivo MMAE immodificato. I dati farmacocinetici in pazienti con insufficienza epatica sono limitati.

Insufficienza renale

Il rene è una via di escrezione del metabolita attivo MMAE immodificato. Dall'analisi della farmacocinetica di popolazione è emerso che la clearance di MMAE poteva essere influenzata da un'insufficienza renale moderata e grave. La clearance di MMAE si è ridotta di circa due volte nei pazienti con grave insufficienza renale (clearance della creatinina <30 ml/min).

Pazienti anziani

Studi clinici di brentuximab vedotin non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti con età uguale o maggiore di 65 anni per poter stabilire eventuali variazioni nella risposta, rispetto ai pazienti di età più giovane.

Popolazione pediatrica

Studi clinici di brentuximab vedotin non hanno incluso un numero sufficiente di pazienti di età inferiore a 18 anni per poter stabilire eventuali variazioni nel profilo farmacocinetico, rispetto ai pazienti adulti.

5.3 Dati preclinici di sicurezza

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

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

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

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

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

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

6.2 Incompatibilità

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

6.3 Periodo di validità

3 anni.

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

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C-8°C).

Non congelare.

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

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

6.5 Natura e contenuto del contenitore

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

Confezione da 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Precauzioni generali

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

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

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino monouso deve essere ricostituito con 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili, fino a una concentrazione finale di 5 mg/ml.

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

Preparazione della soluzione per infusione

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

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

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

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

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

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

Calcolo della dose:

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

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

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

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

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

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

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

- Per una dose ridotta, usare 1,2 mg/kg per il calcolo.
- Da diluire in 150 ml di diluente e somministrare come infusione endovenosa nell'arco di 30 minuti ogni 3 settimane.
- Se il peso corporeo del paziente supera 100 kg, si devono considerare 100 kg per il calcolo della dose.
- La dose massima raccomandata è 180 mg.

Smaltimento

ADCETRIS è esclusivamente monouso.

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

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych
Londra
WC2B 4AE
Regno Unito

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

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

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

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E
PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI**

- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI
UTILIZZO**

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

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORE RESPONSABILE DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.
Via Crosa 86
IT-28065 Cerano (NO)
Italia

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E DI UTILIZZO

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

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

Sistema di farmacovigilanza

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve assicurare che il sistema di farmacovigilanza presentato nel modulo 1.8.1 dell'autorizzazione all'immissione in commercio, esista e sia operativo prima e durante la commercializzazione del medicinale.

Piano di gestione del rischio (*Risk Management Plan, RMP*)

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività descritte nel piano di farmacovigilanza, come concordato nel Risk Management Plan presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in qualsiasi successivo aggiornamento del RMP approvato dal comitato per i medicinali per uso umano (*Committee for Medicinal Products for Human Use, CHMP*).

In accordo con la linea guida del CHMP sui "Sistemi di gestione del rischio per i medicinali per uso umano", il RMP aggiornato deve essere presentato insieme al successivo rapporto periodico di aggiornamento sulla sicurezza (*Periodic Safety Update Report, PSUR*).

Inoltre, il RMP aggiornato deve essere presentato:

- quando si ricevono nuove informazioni che possano avere impatto sulle specifiche di sicurezza, sul piano di farmacovigilanza o sulle attività di minimizzazione del rischio in vigore
- entro 60 giorni dal raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio)
- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali.

• **CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

Non pertinente.

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

La presente autorizzazione all'immissione in commercio è definita "condizionata", pertanto ai sensi dell'articolo 14(7) del Regolamento (EC) No 726/2004, il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve completare, entro il termine stabilito, le seguenti attività:

Descrizione	Termine
Deve essere fornito un ulteriore follow up della sopravvivenza globale dei pazienti inclusi nello studio SG035-0003 e nello studio SG035-004, inclusa una sottoanalisi dei pazienti ≥ 100 kg. I dati devono essere presentati nel contesto di controlli storici.	I report annuali dello studio SG035-003 fino al 2015 o quando i dati sulla sopravvivenza globale sono sufficientemente maturi (almeno il 50% di eventi OS osservati), quale dei due si verifichi prima. I report annuali dello studio SG035-004 fino al 2016 o quando i dati sulla sopravvivenza globale sono sufficientemente maturi (almeno il 50% di eventi OS osservati), quale dei due si verifichi prima.
Deve essere effettuato uno studio di sicurezza post-autorizzazione (PASS) in entrambe le popolazioni di pazienti studiati nel HL e sALCL (n=500) incluso un numero sufficiente di pazienti sALCL (ad es. almeno n=50, Stdio MA25101).	Report sull'analisi ad interim: 30/04/2016 Report finale dello studio: 31/12/2018
Effettuare uno studio a braccio singolo in una popolazione di pazienti simile alla popolazione sALCL per indagare il tasso di risposta, la durata della risposta, la percentuale del (secondo) ASCT e i dati nelle sottopopolazioni (incluse ma non necessariamente limitate allo stato ALK e all'età) sulla base di un protocollo concordato con il CHMP (Studio C25006).	Deposito del protocollo entro: 4Q 2012 Report finale dello studio: 1Q 2016
Effettuare uno studio a braccio singolo su una popolazione r/r HL non elegibile ad ASCT per indagare il tasso di risposta, PFS, OS, la proporzione di pazienti che accedono al trapianto e la sicurezza (n=circa 60 pazienti) sulla base di un protocollo concordato con il CHMP	Deposito del protocollo entro: 1Q 2013 Report finale dello studio entro: 2Q 2016

ALLEGATO III
ETICHETTATURA E FOGLIO ILLUSTRATIVO

A. ETICHETTATURA

INFORMAZIONI DA APPORRE SUL CONFEZIONAMENTO SECONDARIO

CONFEZIONE ESTERNA

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

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

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

Ogni flaconcino contiene 50 mg di brentuximab vedotin

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

3. ELENCO DEGLI ECCIPIENTI

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

4. FORMA FARMACEUTICA E CONTENUTO

Polvere per concentrato per soluzione per infusione
1 flaconcino

5. MODO E VIA(E) DI SOMMINISTRAZIONE

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

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

Tenere fuori dalla vista e dalla portata dei bambini.

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

8. DATA DI SCADENZA

Scad.

9. PRECAUZIONI PARTICOLARI PER LA CONSERVAZIONE

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

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

Esclusivamente monouso

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

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.
61 Aldwych,
Londra
WC2B 4AE
Regno Unito

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

EU/0/00/000/000

13. NUMERO DI LOTTO

Lotto

14. CONDIZIONE GENERALE DI FORNITURA

Medicinale soggetto a prescrizione medica.

15. ISTRUZIONI PER L'USO

16. INFORMAZIONI IN BRAILLE

Giustificazione per non apporre il Braille accettata

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

ETICHETTA DEL FLACONCINO

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

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

2. MODO DI SOMMINISTRAZIONE

Per uso endovenoso dopo ricostituzione e diluizione

3. DATA DI SCADENZA

Scad.

4. NUMERO DI LOTTO

Lotto

5. CONTENUTO IN PESO, VOLUME O UNITÀ

50 mg

6. ALTRO

B. FOGLIO ILLUSTRATIVO

Foglio illustrativo: informazioni per il paziente

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

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

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

Contenuto di questo foglio:

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

1. Che cos'è Adcetris e a che cosa serve

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

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

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

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

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

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

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

2. Cosa deve sapere prima che le venga somministrato Adcetris

Non usi Adcetris

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

Avvertenze e precauzioni

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

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

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

Altri medicinali e Adcetris

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

Gravidanza, allattamento e fertilità

Lei e il/la suo/a partner dovete usare due misure contraccettive efficaci durante il trattamento con questo medicinale. Le donne devono continuare ad usare contraccezione per 30 giorni dopo l'ultima dose di Adcetris.

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

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

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

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

Guida di veicoli e utilizzo di macchinari

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

Adcetris contiene sodio

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

3. Come viene somministrato Adcetris

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

Dose e frequenza

La dose di questo medicinale dipende dal suo peso corporeo. La dose raccomandata di Adcetris è 1,8 mg/kg, somministrata una volta ogni 3 settimane per non più di un anno.

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

Come viene somministrato Adcetris

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

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

4. Possibili effetti indesiderati

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

Reazioni correlate all'infusione

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

- eruzione cutanea
- respiro corto
- difficoltà respiratorie
- senso di oppressione toracica
- febbre
- mal di schiena.

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

In generale, questi tipi di reazioni si verificano in un periodo compreso fra qualche minuto e diverse ore dal termine dell'infusione. Tuttavia, possono insorgere anche varie ore dopo il termine dell'infusione, ma questo non è comune. Tali reazioni correlate all'infusione possono essere gravi, o persino fatali.

Le potrebbero essere somministrati altri medicinali, come

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

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

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

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

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

- Sintomi di una leucoencefalopatia multifocale progressiva, come confusione, difficoltà di concentrazione, perdita di memoria, vista offuscata o perdita della vista, spossatezza, minore controllo o sensibilità in un braccio o in una gamba, cambiamenti nell'andatura, o perdita di equilibrio (per informazioni più dettagliate, vedere paragrafo 2). Questo disturbo non è comune nelle persone in trattamento con questo medicinale
- variazioni nei livelli di sensazione o sensibilità, particolarmente della pelle, intorpidimento, formicolio, malessere, sensazione di bruciore, debolezza o dolore delle mani o dei piedi (neuropatia; interessa più di 1 persona su 10)
- senso di debolezza (interessa più di 1 persona su 10)
- stipsi (interessa meno di 1 persona su 10)
- diarrea, vomito (interessa più di 1 persona su 10)
- brividi o tremiti (interessano meno di 1 persona su 10)
- sensazione di stanchezza, urina frequente, aumento della sete, aumento dell'appetito con perdita di peso non intenzionale e irritabilità (possono essere segni di iperglicemia, che interessa meno di 1 persona su 10)
- sanguinamento inconsueto o comparsa di lividi sotto la pelle, sanguinamento più lungo del normale dopo i prelievi di sangue, o sanguinamento delle gengive (possono essere segni di trombocitopenia, che interessa meno di 1 persona su 10)
- mal di testa, capogiri, pallore (possono essere segni di anemia, che interessa meno di 1 persona su 10)

Lei potrebbe avere i seguenti effetti indesiderati:

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

- ridotto livello di globuli bianchi
- infezione
- nausea
- prurito
- perdita o diradamento inconsueto di capelli
- dolore muscolare

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

- tosse; infezione del tratto respiratorio superiore; polmonite
- riduzione del livello di piastrine
- capogiri

- dolore articolare o articolazioni dolenti e gonfie
- vesciche, che possono diventare croste o escare
- aumento del livello di zucchero nel sangue

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

- **Sindrome da lisi tumorale** - un disturbo potenzialmente fatale, che può causare capogiri, diminuzione dell'urina, confusione, vomito, nausea, gonfiore, respiro corto o disturbi del ritmo del cuore
- **sindrome di Stevens-Johnson** - un raro disturbo grave che può causare sintomi simil-influenzali seguiti da un'eruzione cutanea dolorosa, rossa o violacea, che si diffonde con la comparsa di vesciche
- comparsa di placche dolenti, in rilievo, di color giallo-crema all'interno della bocca (candidosi)

Se si manifesta un qualsiasi effetto indesiderato, compresi quelli non elencati in questo foglio, si rivolga al medico.

5. Come conservare Adcetris

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

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

Flaconcino non aperto: Conservare in frigorifero (2°C-8°C). Non congelare.

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

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

Non usi questo medicinale se nota la presenza di materiale particellare o scolorimento prima della somministrazione.

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

6. Contenuto della confezione e altre informazioni

Cosa contiene Adcetris

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

Descrizione dell'aspetto di Adcetris e contenuto della confezione

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

Ogni confezione di Adcetris consiste di un singolo flaconcino.

Titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.

61 Aldwych
Londra
WC2B 4AE
Regno Unito

Produttore

Takeda Italia Farmaceutici S.p.A.
Via Crosa, 86
Cerano, 28065
Italia

Questo foglio illustrativo è stato aggiornato il MM/AAAA.

A questo medicinale è stata rilasciata un'approvazione condizionata. Ciò significa che devono essere forniti ulteriori dati su questo medicinale.

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

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

Le informazioni seguenti sono destinate esclusivamente agli operatori sanitari:

Istruzioni per la ricostituzione

Ogni flaconcino monouso deve essere ricostituito con 10,5 ml di acqua per preparazioni iniettabili fino a una concentrazione finale di 5 mg/ml.

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

Preparazione della soluzione per infusione

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

Il volume di diluizione raccomandato è 150 ml.

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

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

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

Non aggiungere alcun altro medicinale alla soluzione per infusione di Adcetris preparata, o al set di infusione endovenosa. La linea di infusione deve essere lavata dopo la somministrazione, con una

soluzione di sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) per preparazioni iniettabili, destrosio 5% per preparazioni iniettabili, o Ringer lattato per preparazioni iniettabili.

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

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

Smaltimento

Adcetris è esclusivamente monouso.

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

ALLEGATO IV

**CONCLUSIONI SULLA CONCESSIONE DI UNA AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE
IN COMMERCIO CONDIZIONATA PRESENTATA DALL'AGENZIA EUROPA DEI
MEDICINALI**

Conclusioni presentate dall'Agenzia Europea dei Medicinali su:

- **Autorizzazione all'immissione in commercio condizionata**

Il CHMP, avendo preso in considerazione la domanda, è dell'opinione che il rapporto rischio/beneficio sia favorevole per raccomandare la concessione dell'autorizzazione all'immissione in commercio condizionata come ulteriormente spiegato nell'European Public Assessment Report.