

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

▼ Tento léčivý přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili jakákoli podezření na nežádoucí účinky. Podrobnosti o hlášení nežádoucích účinků viz bod 4.8.

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg.

Po rekonstituci (viz bod 6.6) jeden ml obsahuje brentuximabum vedotinum 5 mg.

ADCETRIS je konjugát protilátky a léku skládající se z monoklonální protilátky namířené proti CD30 (rekombinantní chimérický imunoglobulin G1 [IgG1], produkováný technologií rekombinantní DNA v ovariálních buňkách čínského křečička), která je kovalentně vázaná na antimikrotubulovou látku monomethylauristatin E (MMAE).

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 13,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL):

1. po autologní transplantaci kmenových buněk (ASCT) nebo
2. po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.

ADECETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT (viz bod 5.1).

ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (sALCL).

ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s CD30+ kožním T-buněčným lymfomem (CTCL) po nejméně jedné předchozí systémové terapii (viz bod 5.1).

4.2 Dávkování a způsob podání

Brentuximab vedotin má být podáván pod dohledem lékaře se zkušenostmi s podáváním protinádorových léků.

Dávkování

Doporučená dávka je 1,8 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny.

Doporučená počáteční dávka pro opakovanou léčbu pacientů s relabujícím či refrakterním HL nebo sALCL, kteří v minulosti reagovali na léčbu přípravkem ADCETRIS, je 1,8 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Alternativně lze léčbu zahájit poslední tolerovanou dávkou (viz bod 5.1).

Porucha funkce ledvin

Doporučená počáteční dávka u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je 1,2 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Doporučená počáteční dávka u pacientů s poruchou funkce jater je 1,2 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. U pacientů s poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky (viz bod 5.2).

U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg se má pro výpočet dávky použít 100 kg (viz bod 6.6).

Před podáním každé dávky této léčby je třeba zkontrolovat kompletní krevní obraz (viz bod 4.4).

Pacienty je třeba sledovat během infuze a po ní (viz bod 4.4).

Léčba má pokračovat až do progresu onemocnění nebo nepřijatelné toxicity (viz bod 4.4).

Pacienti s relabujícím nebo refrakterním HL nebo sALCL, u kterých se dosáhne stabilizace onemocnění nebo lepšího výsledku, má být podáno minimálně 8 cyklů a maximálně až 16 cyklů (přibližně 1 rok) (viz bod 5.1).

U pacientů s HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT by léčba přípravkem ADCETRIS měla být zahájena po zotavení z ASCT na základě posouzení klinického stavu. Těmto pacientům má být podáno až 16 cyklů (viz bod 5.1).

Pacientům s CTCL má být podáno až 16 cyklů (viz bod 5.1).

Úpravy dávkování

Neutropenie

Pokud se během léčby vyskytne neutropenie, má být řešena odkladem dávky. Příslušná doporučení pro dávkování jsou uvedena v tabulce 1 níže (viz též bod 4.4).

Tabulka 1: Doporučené dávkování při neutropenii

Stupeň závažnosti neutropenie (známky a příznaky [zkrácený popis CTCAE^a])	Úprava dávkovacího schématu
Stupeň 1 (<LLN – 1500/mm ³ <LLN – 1,5 x 10 ⁹ /l) nebo Stupeň 2 (<1500–1000/mm ³ <1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /l)	Pokračovat ve stejné dávce a schématu
Stupeň 3 (<1000–500/mm ³ <1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l) nebo Stupeň 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /l)	Vynechat dávku až do návratu toxicity na ≤ stupeň 2 nebo do výchozího stavu, poté pokračovat v léčbě ve stejné dávce a schématu ^b . U pacientů, u kterých se vyskytla neutropenie stupně 3 nebo stupně 4, zvážit v následujících cyklech podpůrnou léčbu růstovými faktory (G-CSF nebo GM-CSF).

^a. Klasifikace podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) National Cancer Institute (NCI) verze 3.0; viz neutrofilů/granulocyty; LLN = dolní hranice normy

^b. Pacienti s výskytem lymfopenie stupně 3 nebo 4 mohou v léčbě pokračovat bez přerušení.

Periferní neuropatie

Pokud během léčby dojde k výskytu nebo ke zhoršení periferní senzorycké nebo motorické neuropatie, má se postupovat podle příslušných dávkovacích doporučení uvedených v tabulce 2 níže (viz bod 4.4).

Tabulka 2: Doporučené dávkování při nově vzniklé nebo zhoršené periferní senzorycké nebo motorické neuropatii

Závažnost periferní senzorycké nebo motorické neuropatie (známky a příznaky [zkrácený popis CTCAE^a])	Úprava dávky a schématu
Stupeň 1 (parestázie a/nebo ztráta reflexů, bez ztráty funkce)	Pokračovat ve stejné dávce a schématu
Stupeň 2 (narušení funkce, avšak bez narušení aktivit každodenního života) nebo Stupeň 3 (narušení aktivit každodenního života)	Odložit dávku až do návratu toxicity na ≤ stupeň 1 nebo do výchozího stavu, poté v léčbě pokračovat sníženou dávkou 1,2 mg/kg každé 3 týdny
Stupeň 4 (senzorycká neuropatie, která je zneschopňující, nebo motorická neuropatie, která je život ohrožující nebo vede k paralýze)	Přerušit léčbu

^a. Klasifikace podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) National Cancer Institute (NCI) verze 3.0; viz neuropatie: motorická; neuropatie: senzorycká; a neuropatická bolest.

Starší pacienti

Na základě populačních farmakokinetických analýz (viz bod 5.2) a bezpečnostního profilu u starších pacientů, které odpovídají populačním farmakokinetickým analýzám a bezpečnostnímu profilu dospělých pacientů, je doporučené dávkování pro pacienty ve věku 65 let a starší stejné jako u dospělých pacientů.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost u dětí mladších 18 let nebyla dosud stanovena. Údaje, které jsou aktuálně k dispozici, jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování léků.

V neklinických studiích byla pozorována deplece thymu (viz bod 5.3).

Způsob podání

Doporučená dávka přípravku ADCETRIS se podává infuzí v průběhu 30 minut.

Návod k rekonstituci a naředění tohoto léčivého přípravku před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

Brentuximab vedotin se nesmí podávat jako intravenózní bolus. Brentuximab vedotin se má podávat samostatnou intravenózní linkou a nesmí být mísen s jinými léčivými přípravky (viz bod 6.2).

4.3 Kontraindikace

Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

Kombinované použití bleomycinu a brentuximab vedotinu vyvolává plicní toxicitu.

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

U pacientů léčených brentuximab vedotinem může dojít k reaktivaci JC viru (John Cunningham virus, JCV) vedoucí k progresivní multifokální leukoencefalopatii (PML) a úmrtí. PML byla hlášena u pacientů, kteří tuto léčbu dostali po předchozím podání více chemoterapeutických režimů. PML je vzácné demyelinizační onemocnění centrálního nervového systému, které je způsobeno reaktivací latentního JCV, a bývá často fatální.

Pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich neobjeví nové nebo zhoršující se neurologické, kognitivní nebo behaviorální známky nebo příznaky, které by mohly ukazovat na PML. V případě jakéhokoli podezření na PML je třeba podávání brentuximab vedotinu pozastavit. Doporučená vyšetření na PML zahrnují neurologické konzilium, zobrazovací vyšetření mozku magnetickou rezonancí s použitím gadolinia a analýzu mozkomíšního moku na přítomnost DNA JC viru pomocí polymerázové řetězové reakce nebo biopsii mozku s průkazem JCV. Negativní PCR na JC virus nevylučuje PML. Pokud není možné stanovit žádnou alternativní diagnózu, mohou být nezbytná další kontrolní vyšetření a hodnocení. V případě potvrzení diagnózy PML má být podávání brentuximab vedotinu trvale přerušeno.

Lékař má věnovat zvláštní pozornost příznakům ukazujícím na PML, kterých by si pacient nemusel všimnout (např. kognitivní, neurologické nebo psychiatrické příznaky).

Pankreatitida

U pacientů léčených brentuximab vedotinem byla pozorována akutní pankreatitida. Byly hlášeny fatální následky.

Pacienty je nutné pečlivě sledovat s ohledem na novou nebo zhoršující se bolest břicha, která může být projevem akutní pankreatitidy. Vyšetření pacienta má zahrnovat fyzikální vyšetření, laboratorní vyšetření amylázy v séru a lipázy v séru a zobrazení břišní krajiny, například ultrazvukem a jinými vhodnými diagnostickými metodami. Podávání brentuximab vedotinu je nutné pozastavit při jakémkoliv podezření na akutní pankreatitidu. Podávání brentuximab vedotinu je třeba ukončit, pokud se potvrdí diagnóza akutní pankreatitidy.

Pulmonální toxicita

Případy pulmonální toxicity včetně pneumonitidy, intersticiálního plicního onemocnění a syndromu akutní respirační tísně (ARDS), některé s fatálními následky, byly hlášeny u pacientů užívajících brentuximab vedotinu. Přestože nebyla zjištěna příčinná souvislost s brentuximab vedotinem, riziko pulmonální toxicity nelze vyloučit. V případě nových nebo zhoršujících se pulmonálních symptomů (např. kašel nebo dyspnoe) je nutné provést rychlé diagnostické vyšetření a pacienty vhodným způsobem léčit. Zvažte zachování dávkování brentuximab vedotinu během vyhodnocování, dokud nedojde k symptomatickému zlepšení.

Závažné infekce a oportunní infekce

U pacientů léčených brentuximab vedotinem byly hlášeny závažné infekce, jako např. pneumonie, stafylokoková bakteriémie, sepse/septický šok (včetně fatálních dopadů) herpes zoster, reaktivace cytomegaloviru (CMV) a oportunní infekce, jako např. pneumonie vyvolaná *Pneumocystis jiroveci* a orální kandidóza. Pacienty je třeba během léčby pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytnou případné vážné a oportunní infekce.

Reakce související s infuzí

Byly hlášeny okamžité i opožděné reakce související s infuzí (IRR), jakož i anafylaktické reakce.

Pacienty je třeba během infuze i po ní pečlivě sledovat. Při výskytu anafylaktické reakce je třeba podávání brentuximab vedotinu okamžitě a trvale přerušit a poskytnout příslušnou léčbu.

V případě výskytu IRR je třeba infuzi přerušit a zahájit příslušnou léčbu. Po odeznění symptomů je v infuzi možno pokračovat pomalejší rychlostí. Pacienti, u kterých se v minulosti vyskytla IRR, mají být před dalšími infuzemi premedikováni. Premedikace může zahrnovat paracetamol, antihistaminikum a kortikosteroid.

IRR jsou častější a závažnější u pacientů s protilátkami proti brentuximab vedotinu (viz bod 4.8).

Syndrom nádorového rozpadu

U brentuximab vedotinu byl hlášen syndrom nádorového rozpadu (TLS). Riziko syndromu nádorového rozpadu existuje u pacientů s rychle proliferujícím nádorem a vysokou nádorovou zátěží. Tyto pacienty je třeba pečlivě sledovat a postupovat u nich podle doporučených léčebných postupů. Léčba TLS může zahrnovat agresivní hydrataci, monitorování renálních funkcí, korekci elektrolytových abnormalit, léčbu hyperurikemie a podpůrnou péči.

Periferní neuropatie

Léčba brentuximab vedotinem může způsobit periferní neuropatii, a to jak senzoryckou, tak motorickou. Periferní neuropatie vyvolaná brentuximab vedotinem je obvykle následkem kumulativní expozice tomuto léčivému přípravku a ve většině případů je reverzibilní. U většiny pacientů v klinických hodnoceních došlo ke zlepšení nebo vymizení symptomů (viz bod 4.8). Pacienti mají být sledováni, zda se u nich nevyskytnou příznaky neuropatie, jako např. hypestezie, hyperestezie, parestezie, diskomfort, pocit pálení, neuropatická bolest nebo slabost. U pacientů s výskytem nové nebo zhoršující se periferní neuropatie může být nutné odložit podání brentuximab vedotinu a snížit jeho dávku nebo léčbu vysadit (viz bod 4.2).

Hematologické toxicity

Při podávání brentuximab vedotinu se může vyskytnout anémie 3. nebo 4. stupně, trombocytopenie a protrahovaná (≥ 1 týden) neutropenie 3. nebo 4. stupně. Před podáním každé dávky je třeba zkontrolovat kompletní krevní obraz. V případě výskytu neutropenie 3. nebo 4. stupně viz bod 4.2.

Febrilní neutropenie

Při léčbě brentuximab vedotinem byla hlášena febrilní neutropenie (horečka neznámého původu bez klinicky nebo mikrobiologicky dokumentované infekce s absolutním počtem neutrofilů $<1,0 \times 10^9/l$, horečkou $\geq 38,5$ °C; viz CTCAE v3). Před podáním každé dávky této léčby je třeba zkontrolovat kompletní krevní obraz. Pacienty je třeba pečlivě sledovat, zda se u nich nevyskytne horečka, a v případě vzniku febrilní neutropenie u nich postupovat podle doporučených léčebných postupů.

Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Při podávání brentuximab vedotinu byly hlášeny Stevens-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Byly hlášeny případy s následkem smrti. V případě výskytu SJS nebo TEN je třeba léčbu brentuximab vedotinem přerušit a podat příslušnou léčbu.

Gastrointestinální komplikace

U pacientů léčených brentuximab vedotinem byly hlášeny gastrointestinální (GI) komplikace včetně střevní obstrukce, ileu, enterokolitidy, neutropenické kolitidy, eroze, vředu, perforace a krvácení, některé s fatálními následky. V případě nových nebo zhoršení GI symptomů proveďte rychlé diagnostické vyhodnocení a nasad'te vhodnou léčbu.

Hepatotoxicita

U pacientů užívajících brentuximab vedotin byla hlášena hepatotoxicita v podobě zvýšené hladiny alaninaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Vyskytly se také vážné případy jaterní toxicity včetně fatálních následků. Riziko mohou také zvýšit dříve existující jaterní onemocnění, komorbidita a souběžné podávání léků. U pacientů léčených brentuximab vedotinem je třeba před zahájením léčby otestovat a pravidelně kontrolovat jaterní funkce. Pacienti s hepatotoxicitou mohou vyžadovat oddálení, změnu dávkování nebo vysazení léčby brentuximab vedotinem.

Hyperglykemie

Hyperglykemie byla během klinických hodnocení hlášena u pacientů se zvýšeným indexem tělesné hmotnosti (BMI) s diabetem mellitus v anamnéze nebo bez něj. Hladiny glukózy v séru mají však být pečlivě sledovány u každého pacienta, u kterého se vyskytla epizoda hyperglykemie. Podle potřeby má být podávána antidiabetická léčba.

Poruchy funkce ledvin a jater

Zkušenosti u pacientů s poruchami funkce ledvin a jater jsou omezené. Dostupná data naznačují, že clearance MMAE by mohla být ovlivněna těžkou poruchou funkce ledvin, poruchou funkce jater a nízkými koncentracemi albuminu v séru (viz bod 5.2).

CD30+ CTCL

Velikost léčebného účinku u jiných podtypů CD30+ CTCL, než je mycosis fungoides (MF) a primární kožní anaplastický velkobuněčný lymfom (pcALCL), není jasná z důvodu nedostatku spolehlivých důkazů. Ve dvou jednoramenných studiích brentuximab vedotinu fáze II byla aktivita onemocnění prokázána u podtypů Sézaryho syndrom (SS), lymfomatoidní papulóza (LyP) a smíšená histologie CTCL. Tyto údaje naznačují, že účinnost a bezpečnost lze extrapolovat i na další podtypy CTCL CD30+. Nicméně u pacientů s dalšími podtypy CD30+ CTCL je třeba podávat ADCETRIS s opatrností po pečlivém individuálním zvážení možných přínosů a rizik (viz bod 5.1).

Obsah sodíku v pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje maximálně 2,1 mmol (či 47 mg) sodíku v jedné dávce. To je nutné vzít v úvahu u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem sodíku.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Interakce s léčivými přípravky metabolizovanými cestou CYP3A4 (inhibitory/induktory CYP3A4)

Současné podávání brentuximab vedotinu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, zvyšovalo expozici antimikrotubulové látky MMAE o přibližně 73 % a neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. Proto může současné podávání brentuximab vedotinu a silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp zvýšit incidenci neutropenie. V případě výskytu neutropenie viz tabulka 1: Doporučené dávkování při neutropenii (viz bod 4.2).

Současné podávání brentuximab vedotinu s rifampicinem, silným induktorem CYP3A4, neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. I když jsou PK data omezená, zdá se, že současné podávání rifampicinu snížilo koncentrace metabolitů MMAE, které mohly být testovány.

Současné podávání midazolamu, substrátu CYP3A4, s brentuximab vedotinem neměnilo metabolismus midazolamu; proto se neočekává, že by brentuximab vedotin modifikoval expozici lékům, které jsou metabolizovány enzymy CYP3A4.

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

Ženy ve fertilním věku mají během léčby brentuximab vedotinem a ještě 6 měsíců po ukončení terapie používat dvě metody účinné antikoncepce.

Těhotenství

Údaje o podávání brentuximab vedotinu těhotným ženám nejsou k dispozici. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Brentuximab vedotin lze v těhotenství použít pouze tehdy, pokud přínos pro matku převažuje nad možnými riziky pro plod. Pokud těhotná žena potřebuje léčbu, měla by být srozumitelně poučena o potenciálních rizicích pro plod.

Doporučení pro ženy, jejichž partneři jsou léčeni brentuximab vedotinem, viz bod níže týkající se fertility.

Kojení

Údaje o tom, zda se brentuximab vedotin nebo jeho metabolity vylučují do lidského mateřského mléka, nejsou k dispozici.

Riziko pro kojené novorozence / malé děti nelze vyloučit.

Na základě posouzení potenciálního rizika kojení pro dítě a prospěšnosti léčby pro matku je nutno rozhodnout, zda přerušit kojení nebo ukončit/přerušit tuto léčbu.

Fertilita

V neklinických studiích vedla léčba brentuximab vedotinem k testikulární toxicitě a může ovlivnit mužskou fertilitu. U MMAE byly prokázány aneugenní vlastnosti (viz bod 5.3). Proto se mužům léčeným tímto lékem doporučuje nechat si před zahájením léčby zmrazit a uložit vzorky spermatu.

Mužům léčeným tímto lékem se nedoporučuje počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Brentuximab vedotin může mít malý vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil ADCETRISu je založen na dostupných údajích z klinických studií, ze Jmenného patientského programu (NPP, *Named Patient Program*) a z dosavadních postmarketingových zkušeností. Frekvence nežádoucích účinků popsaná níže a v tabulce 3 byla stanovena z výsledků klinických studií.

V souhrnných údajích o přípravku ADCETRIS podávaném jako monoterapie, získaných ze studií HL sALCL a CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 a C25007, viz bod 5.1) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$) infekce, periferní sensorická neuropatie, nauzea, únava, průjem, pyrexie, infekce horních cest dýchacích, neutropenie, vyrážka, kašel, zvracení, artralgie, periferní motorická neuropatie, reakce související s infuzí, pruritus, zácpa, dyspnoe, snížení tělesné hmotnosti, myalgie a bolest břicha.

Závažné nežádoucí účinky léku se vyskytly u 12 % pacientů. Četnost ojedinělých závažných nežádoucích účinků léku byla $\leq 1\%$.

Nežádoucí účinky vedly k ukončení léčby u 24 % pacientů, kteří dostávali brentuximab vedotin.

Údaje o bezpečnosti u pacientů opakovaně léčených přípravkem ADCETRIS (SGN35-006, viz bod 5.1) se shodovaly s údaji o bezpečnosti z kombinovaných pivotních studií fáze 2, s výjimkou periferní motorické neuropatie, u které byl výskyt vyšší (28 % vs. 9 % v pivotních studiích fáze 2), a dosahovaly zejména stupně 2. U pacientů byl rovněž pozorován vyšší výskyt artralgie, anémie 3. stupně a bolesti zad než u pacientů sledovaných v kombinovaných pivotních studiích fáze 2.

Údaje o bezpečnosti u pacientů s relabujícím či refrakterním HL, kteří nepodstoupili autologní transplantaci kmenových buněk a byli léčeni doporučenou dávkou 1,8 mg/kg každé tři týdny v jednoramenné studii fáze 4 (n = 60), byly zvyšující se dávky ve fázi 1 a klinické farmakologické studie (n = 15 pacientů) a v NPP (n = 26 pacientů) (viz bod 5.1) v souladu s profilem bezpečnosti v pivotních klinických studiích.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů databáze MedDRA (viz tabulka 3). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle následujících kategorií frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit).

Tabulka 3: Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS

Třída orgánových systémů	Nežádoucí účinky
Infekce a infestace	
Velmi časté:	Infekce ^a , infekce horních cest dýchacích
Časté:	Herpes zoster, pneumonie, herpes simplex, orální kandidóza
Méně časté:	Pneumonie vyvolaná Pneumocystis jiroveci, stafylokoková bakteriemie, cytomegalovirové infekce nebo reaktivace, sepse/septický šok
Není známo:	Progresivní multifokální leukoencefalopatie
Poruchy krve a lymfatického systému	
Velmi časté:	Neutropenie
Časté:	Anémie, trombocytopenie
Méně časté:	Febrilní neutropenie
Poruchy imunitního systému	
Méně časté:	Anafylaktická reakce
Poruchy metabolismu a výživy	
Časté:	Hyperglykemie
Méně časté:	Syndrom nádorového rozpadu
Poruchy nervového systému	
Velmi časté:	Periferní senzoričká neuropatie, periferní motorická neuropatie
Časté:	Závraťe
Méně časté:	Demyelinizační polyneuropatie
Respirační, hrudní a mediastinální poruchy	
Velmi časté:	Kašel, dyspnoe
Gastrointestinální poruchy	
Velmi časté:	Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, bolest břicha
Méně časté:	Akutní pankreatitida
Poruchy jater a žlučových cest	
Časté:	Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy/ aspartátaminotransferázy (ALT/AST)
Poruchy kůže a podkožní tkáně	
Velmi časté:	Vyrážka ^a , pruritus
Časté:	Alopecie
Méně časté:	Stevens-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza
Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně	
Velmi časté:	Artralgie, myalgie
Časté:	Bolest zad
Celkové poruchy a reakce v místě aplikace	
Velmi časté:	Únava, pyrexie, reakce související s infuzí ^a
Časté:	Zimnice
Vyšetření	
Velmi časté:	Snížení tělesné hmotnosti

^a Představuje souhrn preferovaných termínů.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie

V klinických hodnoceních vedla neutropenie k odložení dávky u 14 % pacientů. Neutropenie 3. stupně byla hlášena u 13 % pacientů a neutropenie 4. stupně u 5 % pacientů. U žádných pacientů nebylo vyžadováno snížení dávky nebo ukončení léčby z důvodu neutropenie.

Při této léčbě může dojít k výskytu závažné a protrahované (≥ 1 týden) neutropenie, což může u pacientů zvýšit riziko rozvinutí závažné infekce. Febrilní neutropenie byla hlášena u < 1 % pacientů (viz bod 4.2).

Medián doby trvání neutropenie 3. nebo 4. stupně u populace z pivotních studií fáze 2 (SG035-0003 a SG035-0004) byl omezený (1 týden); neutropenie 4. stupně trvající ≥ 7 dnů se vyskytla u 2 % pacientů. Méně než polovina pacientů v populaci z pivotních studií fáze 2 s neutropenií 3. nebo 4. stupně měla časově související infekce a většina časově souvisejících infekcí byla 1. nebo 2. stupně.

Závažné infekce a oportunní infekce

V klinických hodnoceních se vyskytly závažné infekce a oportunní infekce u 10 % pacientů, sepse nebo septický šok u < 1 % pacientů. Nejčastěji hlášenými oportunními infekcemi byly herpes zoster a herpes simplex.

Periferní neuropatie

Neuropatie vyvolaná léčbou se v klinických studiích vyskytla u 59 % populace, periferní motorická neuropatie se vyskytla u 14 % pacientů. Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby u 15 % pacientů, ke snížení dávky u 15 % pacientů a k odložení dávky u 17 % pacientů. U pacientů, u kterých se vyskytla periferní neuropatie, činil medián doby nástupu periferní neuropatie 12 týdnů. Medián doby trvání léčby u pacientů, kteří ukončili léčbu, byl 12 cyklů.

Mezi pacienty, u kterých se vyskytla periferní neuropatie v pivotních studiích fáze 2 (SG035-0003 a SG035-0004) a v randomizovaných studiích fáze 3 (SGN35-005 a C25001), se medián doby sledování od ukončení léčby do posledního hodnocení pohyboval mezi 48,9 a 98 týdny. U většiny pacientů (82-85 %), u kterých se vyskytla periferní neuropatie, bylo v době posledního hodnocení zaznamenáno vymizení nebo zlepšení jejich symptomů periferní neuropatie. Medián doby od nástupu do odeznění nebo zlepšení pro všechny příhody se pohyboval mezi 16 a 23,4 týdny.

Mezi pacienty s relabujícím nebo refrakterním HL nebo sALCL, kteří byli opakovaně léčeni brentuximab vedotinem (SGN35-006), došlo také u většiny pacientů (80 %) v době posledního hodnocení ke zlepšení nebo vymizení symptomů periferní neuropatie.

Reakce související s infúzí

Reakce související s infúzí, jako např. bolest hlavy, vyrážka, bolest zad, zvracení, zimnice, nauzea, dušnost, svědění a kašel, byly hlášeny u 13 % pacientů. Byly hlášeny anafylaktické reakce (viz bod 4.4). K příznakům anafylaktické reakce může patřit, mimo jiné, urtikarie, angioedém, hypotenze a bronchospasmus.

Imunogenita

Pacienti v klinických hodnoceních byli pravidelně testováni na přítomnost protilátek proti brentuximab vedotinu za použití senzitivní elektrochemiluminiscenční imunoanalýzy. Byl pozorován vyšší výskyt reakcí souvisejících s infúzí u pacientů s protilátkami proti brentuximab vedotinu oproti pacientům s přechodnou pozitivitou nebo negativitou.

Přítomnost protilátek na brentuximab vedotin nekorelovala s klinicky významným snížením hladin brentuximab vedotinu v séru a nevedla ke snížení účinnosti brentuximab vedotinu. I když přítomnost protilátek na brentuximab vedotin nemusí nutně předpovídat rozvoj IRR, u pacientů s **trvale pozitivními protilátkami proti léku (ADA)** byl pozorován vyšší výskyt IRR než u pacientů s přechodnou ADA pozitivitou a pacientů, kteří na ADA nikdy pozitivní nebyli. Byl zjištěn trend zvýšené clearance brentuximab vedotinu u pediatrických pacientů s potvrzenou pozitivitou na ADA. Žádní pacienti ve věku <12 let (0 z 11) se nestali trvale ADA pozitivními a 2 pacienti ve věku ≥12 let (2 z 23) se stali trvale ADA pozitivními.

Pediatrická populace

Bezpečnost byla hodnocena ve fázi 1/2 studie u pediatrických pacientů ve věku 7–17 let (n=36) s relabujícím nebo refrakterním (r/r) HL a sALCL (viz bod 5.1). V této studii nebyly u 36 pacientů hlášeny žádné nové bezpečnostní obavy.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. **Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V.**

4.9 Předávkování

Neexistuje žádné známé antidotum pro předávkování brentuximab vedotinem. V případě předávkování by pacient měl být pečlivě sledován ohledně výskytu nežádoucích účinků, zvláště neutropenie, a má být podána podpurná léčba (viz bod 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatika; jiná cytostatika; monoklonální protilátky, ATC kód: L01XC12

Mechanismus účinku

Brentuximab vedotin je konjugát protilátka-lék (Antibody-Drug Conjugate, ADC), z něž se uvolňuje cytostatikum, které vyvolává apoptotickou buněčnou smrt selektivně v nádorových buňkách exprimujících CD30. Neklinické údaje naznačují, že biologická aktivita brentuximab vedotinu je dána vícekrokovým procesem. Vazba ADC na CD30 na povrchu buňky spouští internalizaci komplexu ADC-CD30, který je poté transportován do lysozomálního kompartmentu. Uvnitř buňky se proteolytickým štěpením uvolňuje jediná definovaná aktivní látka, MMAE. Navázání MMAE na tubulin narušuje síť mikrotubulů v buňce, indukuje zástavu buněčného cyklu a vede k apoptotické smrti nádorové buňky exprimující CD30.

Klasické HL, sALCL a podtypy CTCL (včetně MF a pcALCL) exprimují CD30 coby antigen na povrchu maligních buněk. Tato exprese je nezávislá na stádiu choroby, linii terapie či transplantačním stavu. Tyto vlastnosti činí CD30 cílem terapeutické intervence. Vzhledem k mechanismu účinku cílenému na CD30 je brentuximab vedotin schopen překonat chemorezistenci, neboť CD30 je konzistentně exprimován u pacientů, kteří jsou rezistentní vůči kombinované chemoterapii bez ohledu na předchozí transplantační stav. Tento mechanismus účinku brentuximab vedotinu cílený na CD30, konzistentní exprese CD30 u klasických HL, sALCL a onemocnění CD30+ CTCL a terapeutická spektra a klinické důkazy u CD30-pozitivních malignit po vícečetných liniích léčby poskytují biologické zdůvodnění pro jeho použití u pacientů s relabujícím a refrakterním klasickým HL, sALCL

po prodělané ASCT nebo bez prodělané ASCT a CD30+ CTCL po nejméně jedné předchozí systémové terapii.

Podíl jiných funkcí souvisejících s protilátkou na mechanismu účinku není vyloučen.

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

Z 52 pacientů, kterým bylo podáváno 1,8 mg/kg brentuximab vedotinu každé 3 týdny v rámci jednoramenné, otevřené, multicentrické studie kardiální bezpečnosti fáze 1, bylo hodnotitelných čtyřicet šest (46) pacientů s hematologickými malignitami exprimujícími CD30. Primárním cílem bylo vyhodnotit účinek brentuximab vedotinu na repolarizaci srdečních komor a předem definovanou primární analýzou byla změna QTc od výchozí hodnoty do různých časových bodů během 1. cyklu.

Horní mez 90% intervalu spolehlivosti (CI) pro průměrný účinek na QTc byla <10 ms v každém časovém bodě po výchozím měření v 1. a 3. cyklu. Tyto údaje ukazují na nepřítomnost klinicky významného prodloužení QT intervalu způsobeného brentuximab vedotinem podávaným v dávce 1,8 mg/kg každé 3 týdny u pacientů s malignitami s expresí CD30.

Klinická účinnost a bezpečnost

Hodgkinův lymfom

Studie SG035-0003

Účinnost a bezpečnost brentuximab vedotinu podávaného v monoterapii byla hodnocena v pilotní otevřené, jednoramenné, multicentrické studii u 102 pacientů s relabujícím nebo refrakterním HL. Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění je uveden v tabulce 4 níže.

Tabulka 4: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 2 u relabujícího nebo refrakterního HL

Charakteristiky pacientů	N = 102
Medián věku, roky (rozmezí)	31 let (15-77)
Pohlaví	48 M (47 %)/54 Ž (53 %)
Výkonnostní stav ECOG	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
Předchozí ASCT	102 (100 %)
Předchozí režimy chemoterapie	3,5 (1–13)
Doba od ASCT do prvního potransplantačního relapsu	6,7 měs. (0–131)
Histologicky potvrzené onemocnění s expresí CD30	102 (100 %)
Charakteristiky onemocnění	
Primárně refrakterní k úvodní léčbě ^a	72 (71 %)
Refrakterní k poslední léčbě	43 (42 %)
B symptomy na začátku léčby	35 (33 %)
Stádium III při počáteční diagnóze	27 (26 %)
Stádium IV při počáteční diagnóze	20 (20 %)

^a Primárně refrakterní HL je definován jako nedosažení kompletní remise při úvodní léčbě nebo progresu do 3 měsíců od ukončení úvodní léčby.

Osmnáct (18) pacientů (18 %) dostalo 16 cyklů brentuximab vedotinu; medián počtu podaných cyklů byl 9 (rozmezí od 1 do 16).

Odpověď na léčbu brentuximab vedotinem byla hodnocena nezávislou komisí (Independent Review Facility, IRF) za použití revidovaných kritérií léčebné odpovědi u maligních lymfomů (Cheson, 2007).

Léčebná odpověď byla hodnocena na základě spirálního CT vyšetření hrudníku, krku, břicha a pánve, vyšetření PET a klinických dat. Hodnocení odpovědi byla prováděna v cyklech 2, 4, 7, 10, 13 a 16, s vyšetřením PET v cyklech 4 a 7.

Poměr objektivní odpovědi (ORR) podle hodnocení IRF činil 75 % (76 ze 102 pacientů v populaci intent-to-treat [ITT]) a zmenšení nádoru bylo dosaženo u 94 % pacientů. Kompletní remise (CR) dosáhlo 33 % (34 ze 102 pacientů v ITT populaci). Medián celkového přežití (OS) je 40,5 měsíce (medián doby sledování (doba do úmrtí nebo posledního kontaktu) od první dávky byl 35,1 měsíce (rozmezí 1,8 až 72,9+ měsíce). Odhadovaná celková míra přežití po 5 letech činila 41 % (95 % CI [31 %, 51 %]). Hodnocení prováděná zkoušejícími se většinou shodovala s nezávislým hodnocením snímků. Z léčených pacientů pak 8 pacientů s léčebnou odpovědí podstoupilo alogenní transplantaci kmenových buněk. Další výsledky účinnosti viz tabulka 5.

Tabulka 5: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem léčených brentuximab vedotinem v dávce 1,8 mg/kg podávaným každé 3 týdny

Nejlepší klinická odpověď (N = 102)	IRF N (%)	95% CI
Poměr objektivní odpovědi (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Kompletní remise (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Parciální remise (PR)	42 (41)	není k dispozici
Poměr kontroly onemocnění (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Doba trvání odpovědi	Medián podle IRF	95% CI
Poměr objektivní odpovědi (CR + PR) ^a	6,7 měsíce	3,6; 14,8
Kompletní remise (CR)	27,9 měsíce	10,8; NE ^b
Celkové přežití	95% CI	
Medián	40,5 měsíce	28,7; 61,9
Odhadovaná 5letá míra celk. přežití	41 %	31 %, 51 %

^a. Rozmezí doby trvání odpovědi (DOR) bylo 1,2+ měsíce až 43+ měsíce a medián doby sledování od první dávky u pacientů, kteří dosáhli objektivní odpovědi (OR) podle IRF, byl 9,0 měsíce.

^b. Nelze určit.

Explorační analýza u jednotlivých pacientů ukázala, že přibližně u 64 % pacientů s HL léčených brentuximab vedotinem v rámci klinické studie SG035-0003 došlo ke zlepšení klinického přínosu na základě delšího přežití bez progresu (PFS) ve srovnání s jejich poslední předchozí linií léčby.

Z 35 pacientů (33 %), kteří měli B symptomy na začátku studie, všechny B symptomy vymizely u 27 pacientů (77 %), a to za medián doby 0,7 měsíce od nasazení brentuximab vedotinu.

Data u pacientů s HL, kteří nejsou kandidáty na transplantaci kmenových buněk (SCT)

Studie C25007

Jednoramenná studie fáze 4 byla provedena u pacientů s relabujícím nebo refrakterním HL (n = 60), kteří dostali alespoň jeden předchozí chemoterapeutický režim a v době začátku léčby brentuximab vedotinem nebyli považováni za kandidáty pro SCT nebo multimodální chemoterapii. Mediánový počet cyklů byl 7 (v rozsahu od 1 do 16 cyklů). Pacienti byli léčeni 1,8 mg/kg brentuximab vedotinem každé 3 týdny. Podle hodnocení IRF činil poměr objektivní odpovědi (ORR) v ITT populaci 50 % (95 % CI, 37; 63 %). Nejlepší celková odpověď CR byla hlášena pro 7 pacientů (12 %); PR byla hlášena pro 23 pacientů (38 %). Mezi těmito 30 pacienty byl medián odezvy, definovaný jako doba od první dávky k nejbližšímu PR nebo CR, šest týdnů (rozmezí činí 5 až 39 týdnů). Medián nejlepší celkové odezvy, definovaný jako doba od první dávky do nejlepší klinické odpovědi v CR nebo PR, byl 11 týdnů (rozmezí činí 5 až 60 týdnů). Dvacet osm pacientů (47%) dostávalo SCT po mediánu léčby 7 cykly (rozmezí činí 4 až 16 cyklů) přípravkem brentuximab vedotin. 32 pacientů (53%), kteří nedostávali následné SCT, dostávali také brentuximab vedotin po mediánu léčby 7 cykly (rozmezí činí 1 až 16 cyklů).

Z 60 pacientů, kteří se zúčastnili této studie, absolvovalo 49 pacientů (82%) >1 předchozí chemoterapeutický režim a 11 pacientů (18%) absolvovalo 1 předchozí chemoterapeutický režim. Dle IRF bylo ORR 51 % (95 % CI [36 %, 66 %]) u pacientů, kteří absolvovali >1 předchozí chemoterapeutický režim, a 45 % (95 % CI [17 %, 77 %]) u pacientů, kteří absolvovali 1 předchozí chemoterapeutický režim. U pacientů, kteří absolvovali >1 předchozí chemoterapeutický režim, byla nejlepší celková odezva na CR hlášena u 6 pacientů (12 %); PR bylo hlášeno u 19 pacientů (39 %). U pacientů, kteří absolvovali 1 předchozí chemoterapeutický režim, bylo CR hlášeno u 1 pacienta (9 %), a PR bylo hlášeno u 4 pacientů (36 %). Ze 49 pacientů, kteří absolvovali >1 cyklus předchozí léčby, dostalo 22 pacientů (45 %) následnou SCT; z 11 pacientů, kteří absolvovali 1 předchozí léčbu, dostalo 6 pacientů (55 %) následnou SCT.

Údaje byly rovněž získány od pacientů (n = 15) ze studií fáze 1 hodnotících zvyšující se dávky a klinických farmakologických studií a od pacientů (n = 26) z NPP s relabujícím či refraktorním HL, kteří neprodělali ASCT a byli léčeni brentuximab vedotinem v dávce 1,8 mg/kg každé tři týdny.

Počáteční charakteristika pacientů vykazovala selhání několika předchozích chemoterapeutických režimů (medián počtu 3 s rozmezím 1 až 7) před prvním podáním brentuximab vedotinu. Padesát devět procent (59 %) pacientů mělo iniciální diagnózu pokročilého onemocnění (stádium III nebo IV).

Výsledky těchto studií fáze 1 a zkušenosti získané během NPP ukazují, že u pacientů s relabujícím či refraktorním HL, kteří neprodělali ASCT, je možno dosáhnout klinicky významné odpovědi, což prokazuje poměr objektivní odpovědi na léčbu 54 %, hodnoceno zkoušejícím, a poměr kompletní remise 22 % po mediánu 5 cyklů léčby brentuximab vedotinem.

Studie SGN35-005

Účinnost a bezpečnost brentuximab vedotinu byla hodnocena v randomizované, dvojitě zaslepené, placebem kontrolované, dvouramenné multicentrické studii u 329 pacientů s HL při riziku relapsu nebo progresu po ASCT. Ze studie byli vyloučeni pacienti se známým onemocněním mozku / meningeálním onemocněním, včetně PML v anamnéze. Charakteristika pacientů viz tabulka 6. Z těchto 329 pacientů bylo randomizováno 165 pacientů do léčebného ramene a 164 pacienti byli randomizováni do ramene s placebem. V této studii měli pacienti dostat první dávku po zotavení po ASCT (v rozmezí 30–45 dnů po ASCT). Pacienti byli léčeni přípravkem ADCETRIS v dávce 1,8 mg/kg nebo odpovídajícím placebem intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny až v 16 cyklech.

Způsobilí pacienti museli mít alespoň jeden z následujících rizikových faktorů:

- HL, který byl refrakterní vůči léčbě první linie,
- Recidivující nebo progresivní HL, který se vyskytl <12 měsíců od konce léčby první linie,
- Extranodální postižení v době recidivy před ASCT včetně extranodálního šíření tkání mizních uzlin do přilehlých životně důležitých orgánů.

Tabulka 6: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 3 u HL po prodělané ASCT

Charakteristika pacientů	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164
Medián věku, roky (rozmezí)	33 let (18-71)	32 let (18-76)
Pohlaví	76 M (46 %)/89 Ž (54 %)	97 M (59 %)/67 Ž (41 %)
Výkonnostní stav ECOG		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Charakteristiky onemocnění		
Medián počtu předchozích chemoterapeutických režimů (rozmezí)	2 (2-8)	2 (2-7)
Medián doby od diagnózy HL po první dávku (rozmezí)	18,7 měs. (6,1-204,0)	18,8 měs. (7,4-180,8)
Stadium onemocnění při počáteční diagnóze HL		
Stadium I	1 (1 %)	5 (3 %)
Stadium II	73 (44 %)	61 (37 %)
Stadium III	48 (29 %)	45 (27 %)
Stadium IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Není známo	0	2 (1 %)
Stav PET vyšetření před ASCT		
FDG-AVIDNÍ	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIVNÍ	56 (34 %)	57 (35 %)
NEPROVEDENO	45 (27 %)	56 (34 %)
Extranodální postižení v době recidivy před ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
B symptomy ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Nejlepší odpověď na záchrannou léčbu před ASCT ^b		
Kompletní odpověď	61 (37 %)	62 (38 %)
Parciální odpověď	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabilní odpověď	47 (28 %)	46 (28 %)
Stav HL po ukončení první linie standardní chemoterapie ^b		
Refrakterní	99 (60 %)	97 (59 %)
Refrakterní se vyskytl <12 měsíců	53 (32 %)	54 (33 %)
Relaps se objevil >=12 měsíců	13 (8 %)	13 (8 %)

^{a.} U refrakterního onemocnění nebo po progresi nebo relapsu po léčbě první linie.

^{b.} Stratifikační faktory u randomizace.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 7. Primární cílový parametr PFS byl splněn a ukázal rozdíl v mediánu PFS 18,8 měsíců ve prospěch léčebného ramene.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti u pacientů s HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT léčených brentuximab vedotinem v dávce 1,8 mg/kg podávaným každé 3 týdny

	Brentuximab vedotin N = 165	Placebo N = 164	Poměr stratifikovaných rizik
Přežití bez progresu^a	Medián podle IRF		
	42,9 měsíců (95% CI [30,4, 42,9])	24,1 měsíců (95% CI [11,5, -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratifikovaný log-rank test P=0,001
	Medián podle zkoušejících		
	Nedosaženo (95% CI [26,4, -])	15,8 měsíců (95% CI [8,5, -])	0,5 (95% CI [0,36, 0,70]) ^b
Celkové přežití	Počet úmrtí (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67, 1,97])

^a. V době primární analýzy byl medián doby sledování pro obě ramena 30 měsíců [rozmezí, 0 až 50].

^b. Stratifikovaný log-rank test nebyl proveden pro PFS podle zkoušejících.

Byly provedeny analýzy předem specifikovaných podskupin PFS podle IRF na základě nejlepší odpovědi pacientů na záchrannou terapii před ASCT, stav HL po léčbě první linie, podle věku, pohlaví, výchozí tělesné hmotnosti, výchozím výkonnostním stavu ECOG, počtu léčení před ASCT, zeměpisné oblasti, stavu PET vyšetření před ASCT, stavu B symptomu po selhání léčby první linie a stavu extranodálního onemocnění před ASCT. Analýzy ukázaly konzistentní trend ve prospěch pacientů, kteří dostávali brentuximab vedotin, v porovnání s pacienty, kteří dostávali placebo, s výjimkou pacientů ≥ 65 let věku (n=8).

Nebyly pozorovány žádné rozdíly v kvalitě života mezi ramenem s léčebným přípravkem a ramenem s placebem. Analýza využívání zdrojů ve zdravotnictví (Medical resource utilization, MRU) ukázala, že hospitalizace a ambulantní návštěvy, stejně jako pracovní dny / jiné aktivity, které pacienti i pečovatelé zameškali, byly nižší u brentuximab vedotinu v porovnání s placebem u pacientů s HL při zvýšeném riziku relapsu.

Aktualizovaná analýza provedená 3 roky po následné léčbě ukázala neustálé zlepšování PFS (přežití bez progresu) podle IRF (HR = 0,58 [95% CI (0,41; 0,81)]).

Analýzy post-hoc rizikových faktorů

Post-hoc analýzy se prováděly, aby bylo možné vyhodnotit dopad zvýšeného rizika (počet rizikových faktorů) na klinický přínos (tabulka 8). Reprezentativní rizikové faktory pro tyto analýzy byly:

- HL, který se objevil po <12 měsících, nebo HL, který byl refrakterní vůči léčbě první linie,
- Nejlepší odpověď PR nebo SD na poslední záchrannou terapii dle vyšetření CT a/nebo PET,
- Extranodální onemocnění u relapsu před ASCT,
- B symptomy u relapsu před ASCT,
- Dvě nebo více předchozích záchranných terapií.

Výsledky těchto post-hoc analýz naznačují zvýšený klinický přínos pro pacienty se dvěma nebo více rizikovými faktory, ale nenaznačují žádný rozdíl na základě jednotlivých rizikových faktorů. U pacientů s jedním rizikovým faktorem pro relaps nebo progresi nebyl pozorován žádný přínos ohledem na PFS nebo OS.

Tabulka 8: Shrnutí PFS podle IRF a OS podle počtu rizikových faktorů ve studii fáze 3 u HL po ASCT

Přežití bez progresse podle IRF						
	Počet rizikových faktorů = 1		Počet rizikových faktorů ≥ 2		Počet rizikových faktorů ≥ 3	
	Brentuximab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Počet pacientů s progresí onemocnění nebo úmrtím ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Poměr stratifikovaného rizika	1,65 (95% CI [0.60, 4.55]) ^b		0,49 (95% CI [0.34, 0.71])		0,43 (95% CI [0.27, 0.68])	
Celkové přežití						
	Počet rizikových faktorů = 1		Počet rizikových faktorů ≥ 2		Počet rizikových faktorů ≥ 3	
	Brentuximab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuximab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuximab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Počet úmrtí ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Poměr stratifikovaného rizika	7,94 (95% CI [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (95% CI [0,53, 1,67])		0,92 (95% CI [0,45, 1,88])	

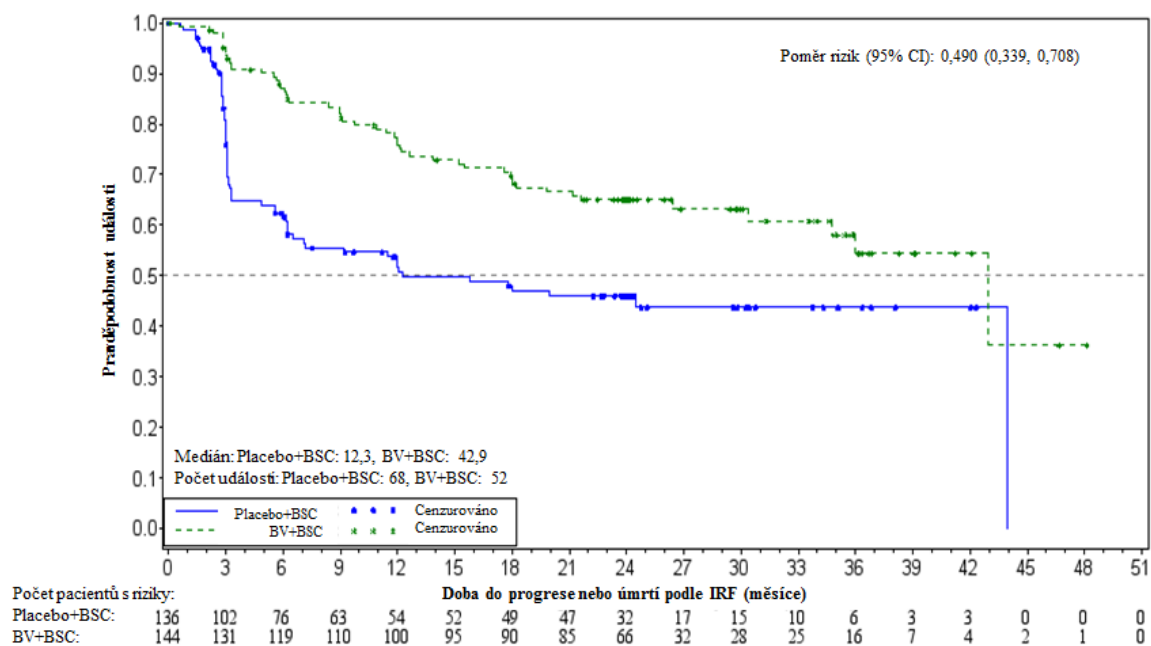
^{a.} Úmrtí bez buď předchozí progresse, nebo více než jedné zmeškané hodnotící návštěvy.

^{b.} Naznačuje výsledky z nestratifikované analýzy.

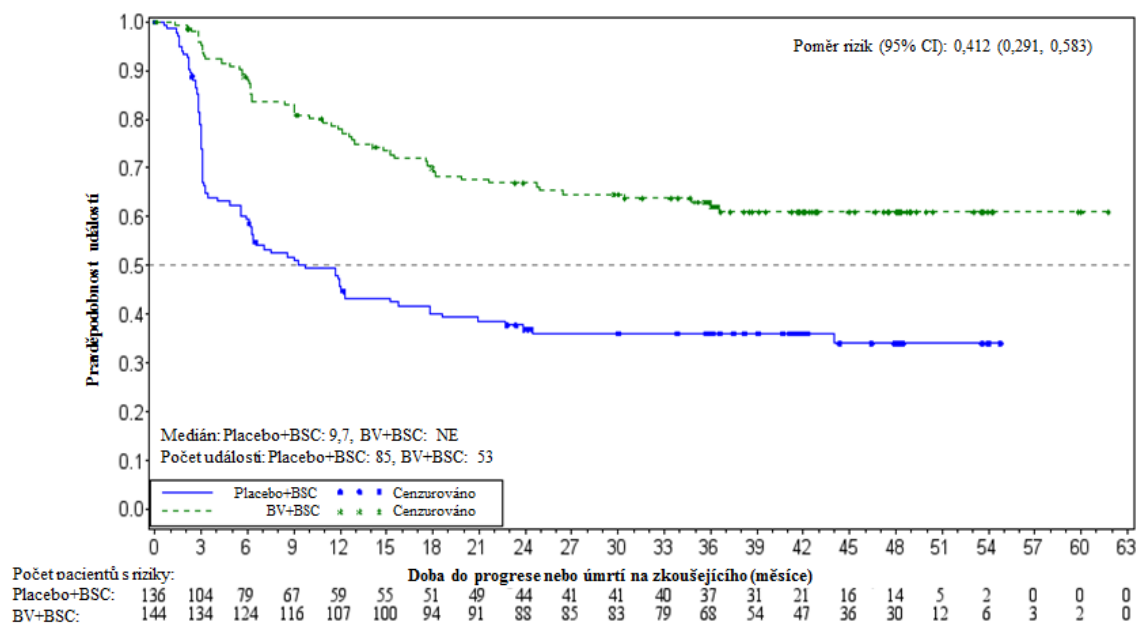
^{c.} Případy jsou úmrtí z jakékoliv příčiny.

V době aktualizované analýzy (3 roky následného sledování) u pacientů se 2 nebo více rizikovými faktory byl poměr rizik pro PSF podle IRF 0,49 (95% CI [0,34, 0,71]) a poměr rizik pro PFS podle zkoušejících byl 0,41 (95% CI [0,29, 0,58]) (viz obrázky 1 a 2).

Obrázek 1: Kaplan-Meierův graf PFS podle IRF u pacientů s ≥ 2 rizikovými faktory



Obrázek 2: Kaplan-Meierův graf PFS na zkoušejícího u pacientů s ≥ 2 rizikovými faktory



Studie SGN35-006 (studie opakované léčby)

Účinnost opakované léčby u pacientů, kteří v minulosti reagovali (CR nebo PR) na léčbu brentuximab vedotinem, byla hodnocena v otevřené multicentrické studii fáze II. Dvaceti pacientům s relabujícím nebo refrakterním HL byla podána počáteční dávka 1,8 mg/kg a jednomu pacientovi počáteční dávka 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS intravenózní infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Medián počtu podaných cyklů byl 7 (rozmezí od 2 do 37). Z 20 hodnotitelných pacientů s HL opakovaně léčených brentuximab vedotinem dosáhlo 6 pacientů (30 %) kompletní remise a 6 pacientů (30 %) parciální remise, na ORR 60 %. Medián doby trvání odpovědi byl 9,2 a 9,4 měsíce u pacientů, kteří dosáhli OR (CR+PR) a CR, v tomto pořadí.

Studie SG035-0004

Účinnost a bezpečnost brentuximab vedotinu jako jediné účinné látky byla hodnocena v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii u 58 pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL. Shrnutí výchozích charakteristik pacientů a onemocnění viz Tabulka 9 níže.

Tabulka9: Shrnutí výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 2 relabujícího nebo refrakterního sALCL

Charakteristika pacientů	N = 58
Medián věku, roky (rozmezí)	52 let (14-76)
Pohlaví	33M (57 %)/25Ž (43 %)
Výkonnostní stav ECOG ^a	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Před ASCT	15 (26 %)
Předchozí režimy chemoterapie (rozmezí)	2 (1-6)
Histologicky potvrzené onemocnění s expresí CD30	57 (98 %)
Anaplastická lymfomová kináze (ALK)-negativní onemocnění	42 (72 %)
Charakteristika onemocnění	
Primárně refrakterní na léčbu první linie ^b	36 (62 %)
Refrakterní na poslední léčbu	29 (50 %)
Relabující vůči poslední léčbě	29 (50 %)
Výchozí B symptomy	17 (29 %)
Stádium III při počáteční diagnóze	8 (14 %)
Stádium IV při počáteční diagnóze	21 (36 %)

- a. Jeden pacient měl výchozí stav ECOG 2, což bylo protokolem zakázáno, a je to zachyceno jako Nespĺňuje kritéria pro zařazení.
- b. Primární refrakterní sALCL je definován jako neschopný dosáhnout kompletní remise vůči nebo s progresí do 3 měsíců po ukončení léčby první linie.

Medián doby od počáteční diagnózy sALCL po první dávku brentuximab vedotinu byl 16,8 měsíců.

Deset (10) pacientů (17 %) dostalo 16 cyklů brentuximab vedotinu; medián počtu podaných cyklů byl 7 (rozmezí 1 až 16).

Odpověď na léčbu brentuximab vedotinem byla hodnocena nezávislou komisí (Independent Review Facility, IRF) za použití revidovaných kritérií léčebné odpovědi u maligních lymfomů (Cheson, 2007). Léčebná odpověď byla hodnocena na základě spirálního CT vyšetření hrudníku, krku, břicha a pánve, vyšetření PET a klinických dat. Hodnocení odpovědi byla prováděna v cyklech 2, 4, 7, 10, 13 a 16, s vyšetřením PET v cyklech 4 a 7.

Poměr objektivní odpovědi (ORR) podle hodnocení IRF činil 86 % (50 z 58 pacientů v populaci intent-to-treat [ITT]) a zmenšení nádoru (jakéhokoli stupně) bylo dosaženo u 97 % pacientů. Odhadovaná doba celkového přežití po 5 letech byla 60 % (95% CI [47 %, 73 %]) (medián doby sledování (doba do úmrtí nebo posledního kontaktu) od první dávky byl 71,4 měsíců. Hodnocení prováděna zkoušejícími se většinou shodovala s nezávislým hodnocením snímků. Z léčených pacientů pak 9 pacientů s léčebnou odpovědí podstoupilo alogenní transplantaci kmenových buněk (SCT) a dalších 9 pacientů s léčebnou odpovědí podstoupilo autologní SCT. Další výsledky účinnosti viz tabulka 10 a obrázek 3.

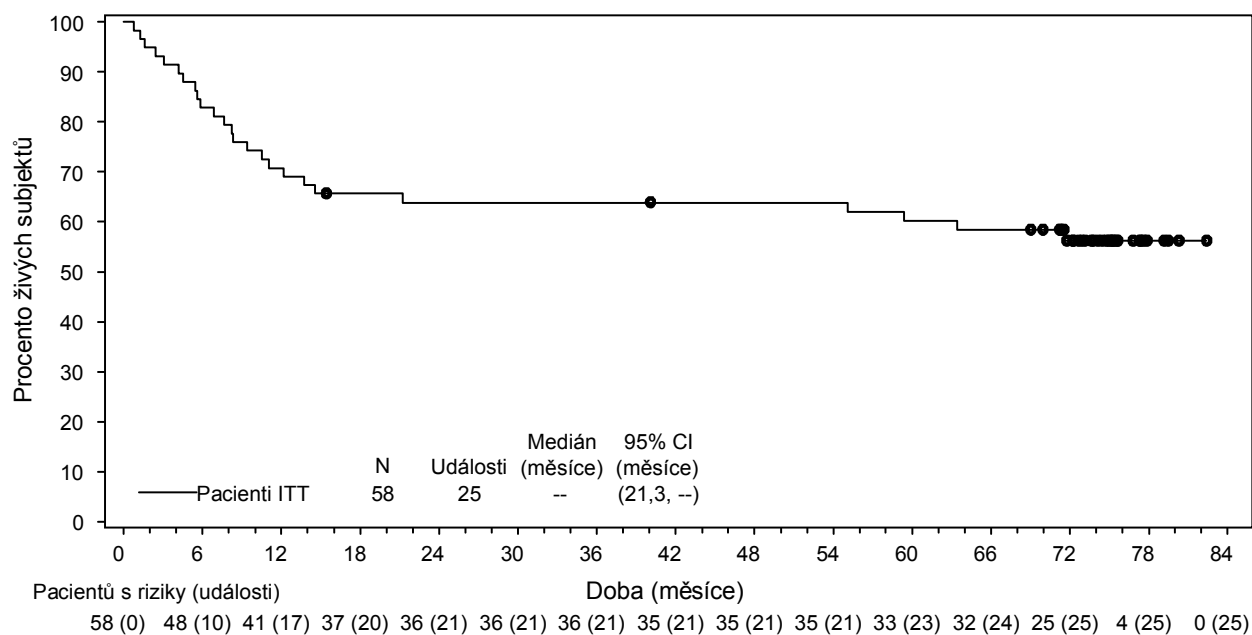
Tabulka 10: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL, kterým bylo podáváno 1,8 mg/kg brentuximab vedotinu každé 3 týdny

Nejlepší klinická odpověď (N = 58)	IRF N (%)	95% CI
Poměr objektivní (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Kompletní remise (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Parciální remise (PR)	16 (28)	NA
Poměr kontroly onemocnění (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8, 96,1
Trvání odpovědi	Medián podle IRF	95% CI
Objektivní odpověď (CR + PR) ^a	13,2	5,7, 26,3
Kompletní remise (CR)	26,3	13,2, NE ^b
Přežití bez progresse	Medián podle IRF	95% CI
Medián	14,6	6,9, 20,6
Celkové přežití	Medián	95% CI
Medián	Nedosaženo	21,3, NE ^b

^a Rozmezí doby trvání odpovědi (DOR) bylo 0,1 měsíce až 39,1+ měsíce a medián doby sledování od první dávky u pacientů, kteří dosáhli objektivní odpovědi (OR) podle IRF, byl 15,5 měsíců.

^b Nelze určit.

Obrázek 3: Kaplan-Meierův graf OS



Explorační analýza u jednotlivých pacientů ukázala, že přibližně u 69 % pacientů s aALCL léčených brentuximab vedotinem v rámci klinické studie SG035-0004 došlo ke zlepšení klinického přínosu na základě delšího přežití bez progresse (PFS) ve srovnání s jejich poslední předchozí linií léčby.

Ze 17 pacientů (29 %), kteří měli B symptomy na začátku studie, u 14 pacientů (82 %) všechny B symptomy vymizely za medián doby 0,7 měsíce od nasazení brentuximab vedotinu.

Studie SGN35-006 (studie opakované léčby)

Účinnost opakované léčby u pacientů, kteří v minulosti reagovali (CR nebo PR) na léčbu brentuximab vedotinem, byla hodnocena v otevřené multicentrické studii fáze 2. Sedmi pacientům s relabujícím sALCL byla podána počáteční dávka 1,8 mg/kg a jednomu pacientovi počáteční dávka 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS intravenózní infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny. Medián počtu podaných cyklů byl 8,5 (rozmezí od 2 do 30). Z 8 pacientů s sALCL byli 3 pacienti opakovaně léčeni dvakrát a dostali celkem 11 opakovaných léčeb. Výsledkem opakované léčby brentuximab vedotinem bylo

6 pacientů CR (55 %) a 4 pacienti PR (36 %), na ORR 91 %. Medián doby trvání odpovědi byl 8,8 a 12,3 měsíce u pacientů, kteří dosáhli OR (CR+PR) a CR, v tomto pořadí.

Kožní T-buněčný lymfom

Studie C25001

Účinnost a bezpečnost brentuximab vedotinu podávaného v monoterapii byla hodnocena v pivoťní otevřené, randomizované, multicentrické studii fáze 3 u 128 pacientů s histologicky potvrzeným CD30+ CTCL. Pozitivita CD30 byla definována jako ≥ 10 % cílových lymfoidních buněk vykazujících membránové, cytoplazmatické a/nebo Golgiho barvení na základě imunohistochemického testu (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pacienti s diagnózou mycosis fungoides [MF] nebo primárního kožního anaplastického velkobuněčného lymfomu [pcALCL] byli pokládáni za způsobilé pro zařazení do studie. Pacienti byli rozděleni podle těchto typů onemocnění a randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď brentuximab vedotinem, nebo přípravkem methotrexát nebo bexaroten dle volby lékaře. Pacienti s pcALCL podstoupili buď předchozí radiační terapii, nebo nejméně jednu předchozí systémovou terapii a pacienti s MF podstoupili nejméně jednu předchozí systémovou terapii. Pacienti se souběžnou diagnózou systémového ALCL, Sézaryho syndromu a jiného ne Hodgkinského lymfomu (kromě lymfomatoidní papulózy [LyP]) byli z této studie vyloučeni. Pacienti byli léčeni brentuximab vedotinem v dávce 1,8 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny až v 16 cyklech nebo přípravkem dle volby lékaře po dobu až 48 týdnů. Medián počtu podaných cyklů činil v rameni s brentuximab vedotinem přibližně 12 cyklů. V rameni s léčbou dle volby lékaře činil medián doby trvání léčby (počet cyklů) u pacientů, kterým byl podáván bexaroten, přibližně 16 týdnů (5,5 cyklů) a u pacientů, kterým byl podáván methotrexát, 11 týdnů (3 cykly). V tabulce 11 je uveden souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění.

Tabulka 11: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii CTCL fáze 3 (ITT populace)

Charakteristiky pacientů	Brentuximab vedotin N = 64	Volba lékaře (methotrexát nebo bexaroten) N = 64
Medián věku (rozmezí)	62 let (22-83)	58,5 let (22-83)
Pacienti ≥ 65 let n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Pohlaví n (%)	33 M (52 %)/31 Ž (48 %)	37 M (58 %)/27 Ž (42 %)
Výkonnostní stav ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Charakteristiky onemocnění		
Medián počtu předchozích terapií (rozmezí)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Medián počtu terapií cílených na kůži (rozmezí)	1 (0-6)	1 (0-9)
Medián počtu systémových terapií (rozmezí)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Časná (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Pokročilá (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Pouze kůže	9 (56)	11 (73)
Extrakutánní onemocnění	7 (44)	4 (27)

^a Jeden pacient v každém rameni měl neúplné referenční údaje a není do tabulky zahrnut

Nejčastějšími předchozími terapiemi cílenými na kůži v ITT populaci byly radioterapie (64 %), fototerapie (48 %) a lokální steroidy (17 %). Nejčastějšími předchozími systémovými terapiemi v ITT populaci byly chemoterapie (71 %), imunoterapie (43 %) a bexaroten (38 %).

Primárním cílovým parametrem byl výskyt objektivní odpovědi trvající nejméně 4 měsíce (ORR4)(trvání od první odpovědi do poslední odpovědi ≥ 4 měsíce) stanovený nezávislým posouzením globálního skóre odpovědi (GRS), které se skládá z posouzení kůže (pomocí nástroje modified Severity Weighted Assessment Tool [mSWAT], posuzováno jednotlivými zkoušejícími), radiografického vyšetření uzlin a viscerálních orgánů a detekce cirkulujících Sézaryho buněk (Olsen 2011). V tabulce 12 jsou uvedeny výsledky ORR4 a další klíčové sekundární cílové parametry.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti u pacientů s CTCL léčených brentuximab vedotinem v dávce 1,8 mg/kg, podávaným každé 3 týdny (ITT populace)

	Brentuximab vedotin (N=64)	Volba lékaře (methotrexát nebo bexaroten) N=64
Výskyt objektivní odpovědi trvající nejméně 4 měsíce (ORR4) podle IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Procentuální rozdíl (95% CI)		43,8 (29,1, 58,4)
Hodnota p		<0,001
Úplná odpověď (CR) podle IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Procentuální rozdíl (95% CI)		14,1 (-4,0, 31,5)
Korigovaná hodnota p ^a		0,0046
Přežití bez progresu (PFS) podle IRF		
Medián (měsíce)	16,7	3,5
Poměr rizik		0,270
95% CI		(0,17, 0,43)
Korigovaná hodnota p ^a		<0,001

^a. Vypočteno na základě vážené Holmovy metody

Byly provedeny analýzy předem specifikovaných podskupin ORR4 podle IRF na základě podtypu CTCL pacientů, léčby dle volby lékaře, výchozího stavu ECOG, věku, pohlaví a zeměpisné oblasti. Analýzy ukázaly konzistentní trend ve prospěch pacientů, kteří dostávali brentuximab vedotin, v porovnání s pacienty, kteří dostávali léčbu dle volby lékaře. ORR4 činil 50 a 75 % v rameni s brentuximab vedotinem ve srovnání s 10,2 %, respektive 20 % v případě MF, respektive pcALCL

Mezi léčebnými rameny nebyly pozorovány žádné významné rozdíly v kvalitě života (posuzováno na základě pětidimenzionálního dotazníku EuroQol [EQ-5D] a Funkčního hodnocení léčby nádorového onemocnění – obecné [FACT-G]).

Účinnost a bezpečnost přípravku ADCETRIS byla hodnocena ve dvou doplňkových otevřených studiích u 108 pacientů s relabujícím CD30+ CTCL bez ohledu na úroveň exprese CD30 (včetně pacientů s MF a pcALCL i pacientů s SS, LyP a smíšenou histologií CTCL). Pacienti byli léčeni přípravkem ADCETRIS v dávce 1,8 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny až v 16 cyklech. Výsledky bezpečnosti a účinnosti v těchto studiích byly v souladu s výsledky studie C25001. Celkový výskyt odpovědi u MF byl 54-66 %; pcALCL, 67 %; SS, 50 %; LyP, 92 %; a smíšené CTCL histologie, 82-85 %.

Pediatrická populace

Bezpečnostní, farmakokinetická a protinádorová aktivita brentuximab vedotinu u 36 pediatrických pacientů (ve věku 7–17 let) s r/r HL a sALCL (děti ve věku 7–11 let, n=12 a dospívající ve věku 12 až 17 let, n=24) byla hodnocena ve fázi 1/2 otevřené, multicentrické studie monoterapie se zvyšováním dávek (C25002). Fáze 1 studie hodnotila bezpečnostní profil (viz bod 4.8), stanovila pediatrickou maximální tolerovanou dávku (MTD) a/nebo doporučila dávku pro fázi 2 (RP2D) a hodnotila

farmakokinetiku brentuximab vedotinu (viz bod 5.2). Fáze 1 zahrnovala 3 pacienty s r/r HL léčené 1,4 mg/kg a 9 pacientů (7 r/r HL a 2 sALCL) léčené 1,8 mg/kg. MTD nebyla dosažena. RP2D byla stanovena na 1,8 mg/kg. Po dobu studie bylo celkem 16 pacientů s r/r HL a 17 pacientů s r/r sALCL, z nichž 10 bylo s první recidivou, léčeno 1,8 mg/kg brentuximab vedotinu. Celkový výskyt odpovědi (ORR) na nezávislou komisi (IRF) byl analyzován v obou fázích studie na RP2D. Z těchto 33 pacientů, kteří dostávali RP2D, bylo 32 vyhodnotitelných na odpověď. ORR byla 47 % u pacientů s r/r HL, u nichž byla odpověď vyhodnotitelná, 53 % u pacientů s r/r sALCL a 60 % u pacientů s sALCL s první recidivou. Osm pacientů s HL a 9 pacientů s sALCL dostávalo SCT po léčbě brentuximab vedotinem.

Evropská agentura pro léčivé přípravky udělila odklad povinnosti předložit výsledky studií s přípravkem ADCETRIS u jedné nebo více podskupin pediatrické populace v léčbě Hodgkinova lymfomu a v léčbě anaplastického velkobuněčného lymfomu (informace o použití u dětí viz bod 4.2).

Tento léčivý přípravek byl registrován postupem tzv. podmíněného schválení. Znamená to, že jsou očekávány další důkazy o jeho přínosech.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tento souhrn údajů o přípravku bude podle potřeby aktualizován.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Farmakokinetika brentuximab vedotinu byla hodnocena ve studiích fáze 1 a v populační farmakokinetické analýze údajů od 314 pacientů. Ve všech klinických hodnoceních byl brentuximab vedotin podáván jako intravenózní infuze.

Maximální koncentrace konjugátu protilátka-lék (ADC) brentuximab vedotinu byly obvykle pozorovány na konci infuze nebo v časovém bodě odběru vzorku nejbližší ke konci infuze. Byl pozorován multiexponenciální pokles sérových koncentrací ADC s terminálním poločasem přibližně 4 až 6 dnů. Hodnoty expozice byly přibližně úměrné dávce. Při více dávkách podávaných každé 3 týdny byla pozorována minimální nebo nebyla pozorována žádná akumulace ADC, což je v souladu s odhadem terminálního poločasu. Typická hodnota C_{max} a AUC pro ADC po jednorázové dávce 1,8 mg/kg ve studii fáze 1 činila přibližně 31,98 $\mu\text{g/ml}$ a 79,41 $\mu\text{g/ml} \times \text{den}$, v tomto pořadí.

Hlavním metabolitem brentuximab vedotinu je MMAE. Medián C_{max} , AUC a T_{max} pro MMAE po jednorázové dávce 1,8 mg/kg ADC ve studii fáze 1 činil přibližně 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x den a 2,09 dne, v tomto pořadí. Po více dávkách brentuximab vedotinu se hodnoty expozice MMAE snižovaly; při dalších dávkách byly zaznamenány hodnoty ve výši přibližně 50 % až 80 % hodnoty expozice při první dávce. MMAE je dále metabolizován především na stejně silný metabolit, avšak jeho expozice je o řád nižší, než je expozice MMAE. Proto je nepravděpodobné, že by měl nějaký podstatný přínos k systémovým účinkům MMAE.

V prvním cyklu byla vyšší expozice MMAE spojena se snížením absolutního počtu neutrofilů.

Distribuce

Podíl MMAE navázaného na plazmatické proteiny z lidského séra *in vitro* se pohyboval mezi 68 – 82 %. Není pravděpodobné, že by MMAE vytěsňoval léky vysoce vázané na proteiny nebo byl jimi vytěsňován. MMAE je substrátem P-gp *in vitro* a při klinických koncentracích není inhibitorem P-gp.

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu u člověka pro ADC činil přibližně 6 – 10 l. Na základě odhadu populační farmakokinetiky byl typický zdánlivý distribuční objem (VM a VMP) MMAE 7,37 l a 36,4 l, v tomto pořadí.

Biotransformace

Předpokládá se, že ADC je katabolizován jako protein a jeho jednotlivé aminokyseliny jsou recyklovány nebo eliminovány.

Údaje *in vivo* u zvířat a člověka naznačují, že je metabolizována pouze malá frakce MMAE uvolněného z brentuximab vedotinu. Hladiny metabolitů MMAE v lidské plazmě nebyly měřeny. Bylo prokázáno, že alespoň jeden metabolit MMAE je aktivní *in vitro*.

MMAE je substrátem CYP3A4 a možná CYP2D6. Údaje *in vitro* ukazují na to, že metabolismus MMAE, ke kterému dochází, probíhá především prostřednictvím oxidace pomocí CYP3A4/5. Studie *in vitro* používající lidské jaterní mikrozomy ukazují na to, že MMAE inhibuje pouze CYP3A4/5, a to při mnohem vyšších koncentracích, než byly koncentrace dosažené v rámci klinické aplikace. MMAE neinhibuje jiné izoformy.

MMAE neindukoval žádné hlavní enzymy CYP450 v primárních kulturách lidských hepatocytů.

Eliminace

ADC je eliminován katabolismem, s typickými odhadnutými hodnotami CL a poločasu 1,457 l/den a 4 – 6 dnů, v tomto pořadí.

Eliminace MMAE byla omezena rychlostí jeho uvolňování z ADC, přičemž hodnoty typické zdánlivé CL a poločasu MMAE byly 19,99 l/den a 3 – 4 dny, v tomto pořadí.

Byla provedena studie exkrece u pacientů, kteří dostali dávku 1,8 mg/kg brentuximab vedotinu. Přibližně 24 % celkového MMAE podaného jako složka ADC během infuze brentuximab vedotinu bylo vyloučeno jak do moči, tak do stolice, v průběhu 1 týdne. Přibližně 72 % vyloučeného MMAE bylo nalezeno ve stolici. Menší množství MMAE (28 %) bylo vyloučeno močí.

Farmakokinetika u zvláštních populací

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že výchozí sérová koncentrace albuminu byla významnou kovariancí clearance MMAE. Analýza ukázala, že clearance MMAE byla 2x nižší u pacientů s nízkými koncentracemi albuminu v séru <3,0 g/dl ve srovnání s pacienty s koncentracemi albuminu v séru v normálním rozmezí.

Porucha funkce jater

Studie hodnotila farmakokinetiku brentuximab vedotinu a MMAE po podání 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS pacientům s mírnou (Child-Pugh A; n=1), středně těžkou (Child-Pugh B; n=5) a těžkou (Child-Pugh C; n=1) poruchou funkce jater. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí jater se expozice účinkům MMAE u pacientů s poruchou funkce jater zvýšila přibližně 2,3krát (90% CI 1,27–4,12x).

Porucha funkce ledvin

Studie hodnotila farmakokinetiku brentuximab vedotinu a MMAE po podání 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS pacientům s mírnou (n=4), středně těžkou (n=3) a těžkou (n=3) poruchou funkce ledvin. Ve srovnání s pacienty s normální funkcí ledvin se expozice účinkům MMAE u pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu < 30 ml/min) zvýšila přibližně 1,9krát (90 % CI 0,85–4,21x). U pacientů s mírnou nebo středně těžkou poruchou funkce ledvin nebyly pozorovány žádné účinky.

Starší pacienti

Populační farmakokinetika brentuximab vedotinu byla zkoumána v několika studiích a zahrnovala údaje 380 pacientů do věku 87 let (34 pacientů ≥ 65 -<75 a 17 pacientů ≥ 75 let). Byl zkoumán vliv věku na farmakokinetiku a bylo zjištěno, že není významným kovariátem (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Farmakokinetika brentuximab vedotinu ADC a MMAE po 30minutové intravenózní infuzi BV podávané při 1,4 mg/kg nebo 1,8 mg/kg každé 3 týdny byla vyhodnocena ve fázi 1/2 klinického hodnocení u 36 pediatrických pacientů (ve věku 7–17 let) s r/r HL a sALCL (děti ve věku 7–11 let, n=12 a dospívající ve věku 12 až 17 let, n=24) (viz bod 5.1). Hodnota C_{max} pro ADC byla obvykle pozorována na konci infuze nebo u vzorků nejbližší ke konci infuze. Multiexponenciální pokles koncentrací séra ADC byl pozorován s terminálním poločasem přibližně 4 až 5 dní. Expozice byly u studijní populace přibližně úměrné dávce s trendem pozorovaným pro nižší expoziční ADC při nižším věku / tělesné hmotnosti. Medián ADC pro AUC u dětí a dospívajících z této studie byl přibližně o 14 % a 3 % nižší než u dospělých pacientů, v tomto pořadí, zatímco hodnoty expoziční MMAE byly o 53 % nižší a 13 % vyšší než u dospělých pacientů, v tomto pořadí. Medián C_{max} a AUC pro ADC po jednorázové dávce 1,8 mg/kg byly 29,8 $\mu\text{g/ml}$ a 67,9 $\mu\text{g}^* \text{den/ml}$, v tomto pořadí, u pacientů ve věku <12 let a 34,4 $\mu\text{g/ml}$ a 77,8 $\mu\text{g}^* \text{den/ml}$, v tomto pořadí, u pacientů ve věku ≥ 12 let. Medián C_{max} , AUC, a T_{max} MMAE po jednorázové dávce 1,8 mg/kg byly 3,73 ng/ml, 17,3 ng*den/ml, a 1,92 dne, v tomto pořadí, u pacientů ve věku <12 let a 6,33 ng/ml, 42,3 ng* den/ml a 1,82 dne, v tomto pořadí, u pacientů ve věku ≥ 12 let. Byl zjištěn trend zvýšené clearance brentuximab vedotinu u pediatrických pacientů s potvrzenou pozitivitou na ADA. Žádní pacienti ve věku <12 let (0 z 11) se nestali trvale ADA pozitivními a 2 pacienti ve věku ≥ 12 let (2 z 23) se stali trvale ADA pozitivními.

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Mikronukleární studie *in vivo* s kostní dření potkanů prokázala, že MMAE má aneugenní vlastnosti. Tyto výsledky jsou v souladu s farmakologickým účinkem MMAE na mitotický aparát (narušení mikrotubulové sítě) v buňkách.

Účinky brentuximab vedotinu na mužskou a ženskou fertilitu nebyly studovány. Nicméně výsledky studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů naznačují, že brentuximab vedotin má potenciál narušit samčí reprodukční funkci a fertilitu. Testikulární atrofie a degenerace byly částečně reverzibilní po 16týdenním období bez léčby.

Brentuximab vedotin vedl k embryonální/fetální letalitě u březích samic potkanů.

V neklinických studiích byla pozorována lymfoidní deplece a snížená hmotnost thymu, což je konzistentní s farmakologickým narušením mikrotubulů způsobeným MMAE uvolněným z brentuximab vedotinu.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové
Dihydrát natrium-citrátu
Dihydrát trehalosy
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky kromě přípravků uvedených v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po rekonstituci/naředění má být přípravek z mikrobiologického hlediska použit okamžitě. Nicméně chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě

2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte injekční lahvičku v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání tohoto léčivého přípravku po jeho rekonstituci a naředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička ze skla třídy I s pryžovou butylovou zátkou a hliníkovým/plastovým odtrhovacím uzávěrem, obsahující 50 mg prášku.

Balení s 1 injekční lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

Je třeba zvážit postupy pro správné zacházení s protinádorovými léky a jejich likvidaci.

Po celou dobu zacházení s tímto léčivým přípravkem je třeba dodržovat správnou aseptickou techniku.

Návod na rekonstituci

Obsah jedné injekční lahvičky k jednorázovému použití musí být rekonstituován s 10,5 ml vody na injekci na výslednou koncentraci 5 mg/ml. Jedna injekční lahvička obsahuje 10% navýšení objemu, což poskytuje 55 mg přípravku ADCETRIS v jedné injekční lahvičce a celkový rekonstituovaný objem 11 ml.

1. Nasměrujte proud vody na stěnu injekční lahvičky, nikoli přímo na koláč nebo na prášek.
2. Jemně s injekční lahvičkou zatočte, aby se napomohlo rozpuštění. NEPROTŘEPÁVEJTE.
3. Rekonstituovaný roztok v lahvičce je čirý až lehce opalescentní, bezbarvý roztok s výsledným pH 6,6.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není zabarven. V případě přítomnosti zabarvení nebo cizích částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Příprava infuzního roztoku

Odpovídající množství rekonstituovaného přípravku ADCETRIS je třeba odebrat z injekční lahvičky (lahviček) a přidat do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) tak, aby bylo dosaženo výsledné koncentrace 0,4 – 1,2 mg/ml přípravku ADCETRIS. Doporučený objem ředícího roztoku je 150 ml. Již rekonstituovaný ADCETRIS lze též naředit do 5% injekčního roztoku glukózy nebo laktátového Ringerova injekčního roztoku.

Vak jemně obraťte, aby se roztok obsahující ADCETRIS promíchal. NEPROTŘEPÁVEJTE.

Jakékoli množství, které zbude v lahvičce po natažení objemu na ředění, musí být zlikvidováno v souladu s místními požadavky.

Do připraveného infuzního roztoku přípravku ADCETRIS nebo intravenózního infuzního setu nepřidávejte jiné léčivé přípravky. Po podání by infuzní linka měla být propláchnuta injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), 5% injekčním roztokem glukózy nebo laktátovým Ringerovým injekčním roztokem.

Po nařazení roztok přípravku ADCETRIS ihned aplikujte infuzí za použití doporučené rychlosti infuze.

Celková doba uchování roztoku od rekonstituce do infuze by neměla přesáhnout 24 hodin.

Stanovení velikosti dávky:

Výpočet pro stanovení celkové dávky přípravku ADCETRIS (ml) k dalšímu nařazení (viz bod 4.2):

$$\frac{\text{Dávka ADCETRISu (mg/kg)} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg)}}{\text{Koncentrace rekonstituovaného roztoku v lahvičce (5 mg/ml)}} = \text{Celková dávka ADCETRISu (ml) k dalšímu nařazení}$$

Poznámka: U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg se má pro výpočet dávky použít 100 kg. Maximální doporučená dávka je 180 mg.

Výpočet pro stanovení celkového potřebného počtu injekčních lahviček přípravku ADCETRIS:

$$\frac{\text{Celková podávaná dávka ADCETRISu (ml)}}{\text{Celkový objem v jedné lahvičce (10 ml/lahvička)}} = \text{Potřebný počet lahviček ADCETRISu}$$

Tabulka 13: Příklady výpočtů pro pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí od 60 kg do 120 kg, kterým je podávána doporučená dávka 1,8 mg/kg přípravku ADCETRIS

Hmotnost pacienta (kg)	Celková dávka = hmotnost pacienta vynásobená doporučenou dávkou [1,8 mg/kg ^a]	Celkový objem k nařazení ^b = celková dávka vydělená koncentrací rekonstituovaného roztoku [5 mg/ml]	Potřebný počet lahviček = celkový objem k nařazení vydělený celkovým objemem v jedné lahvičce [10 ml/lahvička]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 lahviček
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 lahviček
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 lahviček
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 lahviček

- Pro sníženou dávku pro výpočet použijte 1,2 mg/kg.
- Ředí se ve 150 ml ředidla a podává se intravenózní infuzí trvající 30 minut každé 3 týdny.
- U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg se má pro výpočet dávky použít 100 kg.
- Maximální doporučená dávka je 180 mg.

Likvidace

ADCETRIS je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO(A)

EU/1/12/794/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 10. listopadu 2017

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY VÝROBCI
ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA
BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO
PŘÍPRAVKU**
- E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT
POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU
REGISTRACI PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCI BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCI ODPOVĚDNÍ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
Velká Británie

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švýcarsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

V příbalové informaci k léčivému přípravku musí být uveden název a adresa výrobce odpovědného za propouštění dané šarže.

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti**

Požadavky pro předkládání pravidelně aktualizovaných zpráv o bezpečnosti pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

- **Plán řízení rizik (RMP)**

Držitel rozhodnutí o registraci uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení význačného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle článku 14(7) nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

Popis	Termín splnění
Poskytnutí výsledků probíhající neintervenční poregistrační studie bezpečnosti (PASS) prováděné v populacích pacientů s HL a sALCL (studie MA25101).	Závěrečná zpráva ze studie: 31/12/2020
Provést jednoramennou studii v obdobné populaci pacientů sALCL se zaměřením na četnost odpovědi, délku trvání odpovědi, četnost (další) ASCT a údaje v subpopulacích (včetně, avšak nevyhnutelně omezené na stav ALK a věk) na základě přijatého protokolu CHMP (studie C25006).	Závěrečná zpráva ze studie: 1. Q. 2021

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Brentuximabum vedotinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg

Po rekonstituci jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 5 mg/ml

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Pomocné látky: Monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, dihydrát trehalosy, polysorbát 80

Dále viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění
Přečtěte si příbalovou informaci

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

Uchovávejte injekční lahvičku v původním balení, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

Pouze pro jednorázové použití

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

Dybendal Alle 10

2630 Taastrup

Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/794/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

15. NÁVOD K POUŽITÍ**16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU**

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

**MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU
OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE**

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
Brentuximabum vedotinum
i.v. podání

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Adcetris 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok brentuximabum vedotinum

▼ Tento přípravek podléhá dalšímu sledování. To umožní rychlé získání nových informací o bezpečnosti. Můžete přispět tím, že nahlásíte jakékoli nežádoucí účinky, které se u Vás vyskytnou. Jak hlásit nežádoucí účinky je popsáno v závěru bodu 4.

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je Adcetris a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Adcetris používat
3. Jak se Adcetris podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak Adcetris uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je Adcetris a k čemu se používá

Adcetris obsahuje léčivou látku **brentuximab vedotin**, protinádorový lék, který se skládá z monoklonální protilátky navázané na látku určenou k ničení nádorových buněk. Monoklonální protilátka tuto látku dopravuje do nádorových buněk. Monoklonální protilátka je bílkovina, která rozpoznává určité nádorové buňky.

Adcetris se používá k léčbě klasického Hodgkinova lymfomu, který:

- se vrátil po infuzi Vašich vlastních zdravých kmenových buněk do Vašeho těla (autologní transplantace kmenových buněk) nebo na ni nereagoval; nebo
- se vrátil po alespoň dvou předchozích protinádorových terapiích nebo na ně vůbec nereagoval, a další kombinovaná protinádorová terapie již není ve Vašem případě možná nebo není možné, abyste podstoupil(a) autologní transplantaci kmenových buněk.

Klasický Hodgkinův lymfom vykazuje na buněčném povrchu specifické bílkoviny, které se liší od neklasického Hodgkinova lymfomu.

Adcetris se také používá ke snížení pravděpodobnosti návratu klasického Hodgkinova lymfomu po autologní transplantaci kmenových buněk u pacientů s určitými rizikovými faktory.

Adcetris se používá k léčbě systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu, který se nachází v lymfatických uzlinách a/nebo jiných částech Vašeho těla, který:

- nereagoval na jiné typy protinádorové léčby nebo
- se vrátil po předchozí protinádorové léčbě.

Jak Hodgkinův lymfom, tak systémový anaplastický velkobuněčný lymfom jsou druhy nádorového onemocnění bílých krvinek.

Adcetris se používá k léčbě kožního T-buněčného lymfomu (CTCL) u pacientů, kteří již podstoupili léčbu nejméně jedním přípravkem, jenž prochází krevním řečištěm.

CTCL je nádorové onemocnění určitého typu bílých krvinek nazývaných „T-buňky“, které postihuje především kůži. Adcetris se používá k léčbě CTCL v případech, kdy je na povrchu buněk přítomen určitý typ bílkoviny.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Adcetris používat

NEPOUŽÍVEJTE Adcetris, jestliže:

- jste alergický(á) na brentuximab vedotin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- v současné době používáte bleomycin, protinádorový lék.

Upozornění a opatření

Při prvním podání tohoto přípravku a během průběhu léčby svého lékaře informujte, jestliže:

- se u Vás vyskytne zmatenost, poruchy myšlení, ztráta paměti, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, snížená síla, snížená schopnost ovládnání nebo čítí v jedné horní nebo dolní končetině, změna způsobu chůze nebo ztráta rovnováhy, jelikož to mohou být příznaky závažného a potenciálně smrtelného onemocnění mozku známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pokud tyto příznaky máte před zahájením léčby tímto přípravkem, informujte ihned svého lékaře o jakýchkoli změnách těchto příznaků. Informujte také o Vaší léčbě svého partnera/partnerku nebo ošetřovatele, protože si mohou všimnout příznaků, kterých si nejste vědom(a).
- trpíte silnou a přetrvávající bolestí břicha s pocitem na zvracení a zvracením či bez nich, protože se může jednat o příznaky závažného a potenciálně smrtelného onemocnění známého jako pankreatitida (zánět slinivky břišní).
- trpíte novou nebo zhoršující se dušností nebo kašlem, protože se může jednat o příznaky závažné plicní komplikace (plicní toxicity), která může vést k úmrtí.
- používáte nebo jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou působit na imunitní systém, jako např. chemoterapeutika nebo imunosupresiva.
- máte nebo se domníváte, že máte, infekci. Některé infekce mohou být závažné a mohou být způsobeny virem, bakteriemi nebo jinými příčinami, které mohou být život ohrožující.
- se u Vás objeví hvízdavý zvuk při dýchání (sípání) / dýchací potíže, kopřivka, svědění nebo otok (známky reakce na infuzi). Podrobnější informace viz „Reakce na infuzi“ v bodě 4.
- máte jakékoli potíže spojené se změnou citlivosti kůže, zejména na rukou nebo chodidlech, jako např. znecitlivění, mravenčení a pocit pálení, bolest, nepříjemný pocit nebo slabost (neuropatie).
- máte bolesti hlavy, cítíte se unavený(á), máte závratě, bledou pokožku (anémie) nebo neobvyklé krvácení nebo tvorba modřin, krvácení po odběru krve, které trvá déle než obvykle, nebo krvácení z dásní (trombocytopenie).
- se u Vás objeví zimnice nebo třesavka nebo je Vám horko; změřte si teplotu, protože byste mohl(a) mít horečku. Horečka spolu s nízkým počtem bílých krvinek může být známkou závažné infekce.
- se u Vás vyskytnou závratě, snížená tvorba moči, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otok, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu (může se jednat o potenciálně život ohrožující komplikaci známou jako syndrom nádorového rozpadu).
- zaznamenáte příznaky podobné chřipce následované bolestivou červenou nebo nafialovělou vyrážkou, která se šíří a vytváří puchýře, včetně rozsáhlého odlučování kůže, které může být život ohrožující (může se jednat o závažnou kožní reakci známou jako Stevens-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu).
- zaznamenáte novou nebo zhoršující se bolest žaludku, pocit na zvracení, zvracení, zácpu, protože se může jednat o příznaky závažné žaludeční a střevní komplikace (gastrointestinální komplikace), která může vést k úmrtí.
- máte abnormální výsledky jaterních testů, což může souviset se závažným poškozením jater (hepatotoxicitou), které může vést k úmrtí. Onemocnění jater a další zdravotní potíže, které mohly existovat předtím, než jste začal(a) užívat přípravek Adcetris, a některé léky, které užíváte v současné době, mohou zvýšit riziko poškození jater.

- se cítíte unavený(á), často močíte, máte zvýšený pocit žízně, zvýšenou chuť k jídlu s neúmyslnou ztrátou tělesné hmotnosti nebo trpíte podrážděností (hyperglykemie).
- máte potíže s ledvinami nebo játry.

Váš lékař bude provádět pravidelná vyšetření krve za účelem zajistit, že Vám tento přípravek může být bezpečně podáván.

Další léčivé přípravky a Adcetris

Informujte svého lékaře o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a), nebo pokud začnete užívat nové léky. A to včetně rostlinných léků a jiných léků, které jsou dostupné bez lékařského předpisu.

Těhotenství, kojení a plodnost

Během Vaší léčby tímto přípravkem musíte Vy a Váš partner / Vaše partnerka používat dvě metody účinné antikoncepce. Ženy musí v používání antikoncepce pokračovat po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku Adcetris.

Pokud jste těhotná, používejte tento přípravek pouze tehdy, pokud jste Vy a Váš lékař dospěli k rozhodnutí, že přínos pro Vás převažuje nad potenciálním rizikem pro nenarozené dítě.

Je důležité, abyste před léčbou a během ní svého lékaře informovala, pokud jste těhotná, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět.

Pokud kojíte, poraďte se se svým lékařem, zda by Vám tento přípravek měl být podáván.

Mužům léčeným tímto lékem se doporučuje nechat si před zahájením léčby zmrazit a uložit vzorky spermatu. Mužům se nedoporučuje počít dítě během léčby tímto přípravkem a po dobu 6 měsíců po poslední dávce přípravku.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Vaše léčba může mít vliv na Vaši schopnost řídit a obsluhovat stroje. Pokud se během léčby necítíte dobře, neřídte a neobsluhujte stroje.

Adcetris obsahuje sodík

Tento přípravek obsahuje maximálně 2,1 mmol (tj. 47 mg) sodíku v jedné dávce. To je nutné vzít v úvahu u pacientů dodržujících dietu s omezeným příjmem sodíku.

3. Jak se Adcetris podává

Máte-li jakékoli otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se lékaře nebo zdravotní sestry, kteří Vám podávají infuzi.

Dávka a frekvence

Dávka tohoto přípravku závisí na Vaší tělesné hmotnosti. Obvyklá počáteční dávka přípravku Adcetris je 1,8 mg/kg, podávaná jednou za 3 týdny po dobu nepřesahující jeden rok. Pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo jater, Váš lékař může snížit Vaši počáteční dávku na 1,2 mg/kg.

Adcetris se má podávat pouze dospělým. Není určen k použití u dětí.

Jak se Adcetris podává

Tento přípravek Vám bude podáván do žíly (intravenózně) jako infuze. Bude Vám podán Vaším lékařem nebo zdravotní sestrou v průběhu 30 minut. Váš lékař nebo zdravotní sestra na Vás budou dohlížet během a po ukončení infuze.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se užívání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře.

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého.

Reakce na infuzi

Léky tohoto typu (monoklonální protilátky) mohou vyvolat reakce na infuzi, jako jsou např.:

- vyrážka
- dušnost
- dýchací potíže
- kašel
- svírání na hrudi
- horečka
- bolest zad
- zimnice
- bolest hlavy
- nevolnosti (pocit na zvracení) nebo zvracení.

Reakce na infuzi tohoto přípravku postihují více než 1 osobu z 10.

Tyto typy reakcí se většinou objeví do několika minut až několika hodin po ukončení infuze. Mohou se však rozvinout za více než několik hodin po ukončení infuze, i když to je méně časté. Tyto reakce na infuzi mohou být závažné nebo i smrtelné (známé jako anafylaktická reakce). Není známo, jak často jsou reakce na infuzi tohoto léčivého přípravku závažné nebo smrtelné.

Mohou Vám být podány další léky, jako např.

- antihistaminika, kortikosteroidy nebo paracetamol,
- ke zmírnění některých z výše uvedených reakcí, pokud se u Vás již takové reakce při podání tohoto typu přípravku vyskytly.

Pokud se domníváte, že se u Vás v minulosti vyskytla podobná reakce, sdělte to svému lékaři **PŘEDTÍM**, než Vám bude tento přípravek podán.

Pokud se u Vás vyskytnou reakce na infuzi (jak je uvedeno výše), Váš lékař podávání tohoto přípravku zastaví a zahájí podpůrnou léčbu.

Pokud bude Vaše infuze znovu zahájena, Váš lékař může prodloužit dobu, během které je Vám infuze podávána, abyste ji mohl(a) lépe snášet.

Ihned informujte svého lékaře, pokud si všimnete jakýchkoli z následujících příznaků, protože některé z nich mohou být známkami závažného onemocnění, které může vést k úmrtí:

- příznaky progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) jako např. zmatenost, poruchy myšlení, ztráta paměti, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, snížená síla, snížená schopnost ovládnání nebo cítit v jedné horní nebo dolní končetině, změna způsobu chůze nebo ztráta rovnováhy (podrobnější informace viz bod 2) (postihují méně než 1 osobu ze 100).
- příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida), jako je silná a přetrvávající bolest břicha s pocitem na zvracení a zvracením či bez nich (postihuje méně než 1 osobu ze 100).
- dušnost nebo kašel (postihují více než 1 osobu z 10)

- příznaky podobné chřipce následované bolestivou červenou nebo nafialovělou vyrážkou, která se šíří a vytváří puchýře, včetně rozsáhlého odlučování kůže (postihuje méně než 1 osobu ze 100).
- změna vnímání nebo citlivosti, zejména na kůži, necitlivost, mravenčení, nepříjemný pocit a pocit pálení, slabost nebo bolest v ruce nebo nohu (neuropatie, postihuje více než 1 osobu z 10)
- pocit slabosti (postihuje více než 1 osobu z 10)
- zácpa (postihuje více než 1 osobu z 10)
- průjem, zvracení (postihuje více než 1 osobu z 10)
- zimnice nebo třesavka (postihuje méně než 1 osobu z 10)
- pocit únavy, časté močení, zvýšený pocit žízně, zvýšená chuť k jídlu s neúmyslnou ztrátou tělesné hmotnosti a podrážděnost (mohou to být známky hyperglykemie, která postihuje méně než 1 osobu z 10)
- neobvyklé krvácení nebo tvorba modřin, krvácení po odběru krve, které trvá déle než obvykle, nebo krvácení z dásní (mohou to být známky trombocytopenie, která postihuje méně než 1 osobu z 10)
- bolesti hlavy, máte závratě, bledou pokožku (mohou to být známky anémie, která postihuje méně než 1 osobu z 10)

Mohou se u Vás vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Velmi časté nežádoucí účinky (postihují více než 1 osobu z 10)

- snížený počet bílých krvinek
- infekce horních cest dýchacích
- snížení tělesné hmotnosti
- infekce
- pocit na zvracení
- bolest břicha
- svědění
- svalová bolest
- bolest kloubů nebo bolestivé, oteklé klouby

Časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 osobu z 10)

- pneumonie
- bolestivé krémově žluté vyvýšené skvrny v ústech (moučnivka)
- snížený počet krevních destiček
- závrať
- puchýře, na kterých se mohou vytvářet krusty nebo strupy
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zvýšení hodnot jaterních enzymů
- neobvyklé vypadávání nebo řídnutí vlasů

Méně časté nežádoucí účinky (postihují méně než 1 osobu ze 100)

- Syndrom nádorového rozpadu – potenciálně život ohrožující stav, při kterém se u Vás mohou vyskytnout závratě, snížená tvorba moči, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otok, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu.
- nová nebo opakující se cytomegalovirová (CMV) infekce
- infekce v krvi (seps) a/nebo septický šok (život ohrožující druh seps)
- Stevens-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza – vzácné, závažné onemocnění, při kterém se u Vás mohou objevit příznaky podobné chřipce následované bolestivou červenou nebo nafialovělou vyrážkou, která se šíří a vytváří puchýře, včetně rozsáhlého odlučování kůže.
- snížená hladina bílých krvinek s horečkou
- poškození nervů a nervových obalů (demyelinizační polyneuropatie)

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím [národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak Adcetris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičce za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička: Uchovávejte v chladničce (2 °C – 8 °C). Chraňte před mrazem. Uchovávejte injekční lahvičku v původním obalu, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Rekonstituovaný/ naředěný roztok: Použijte okamžitě nebo uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) a použijte do 24 hodin.

Nepoužívejte tento přípravek, pokud si před podáním všimnete jakýchkoli cizích částic nebo nežádoucího zbarvení.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Tento přípravek zlikviduje lékař nebo zdravotní sestra. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co Adcetris obsahuje

- Léčivou látkou je brentuximabum vedotinum. Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg. Po rekonstituci jeden ml roztoku obsahuje 5 mg přípravku Adcetris.
- Dalšími složkami jsou monohydrát kyseliny citronové, dihydrát natrium-citrátu, dihydrát trehalosy a polysorbát 80. Další informace týkající se sodíku viz bod 2.

Jak Adcetris vypadá a co obsahuje toto balení

Adcetris je bílý až téměř bílý koláč nebo prášek pro koncentrát pro infuzní roztok dodávaný ve skleněné injekční lahvičce.

Jedno balení přípravku Adcetris obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dánsko

Výrobce

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

Delpharm Novara S.r.l.
Via Crosa, 86
Cerano, 28065
Itálie

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

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 14 99 00
spain@takeda.com

France

Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Tomuto léčivému přípravku bylo uděleno tzv. podmíněné schválení. Znamená to, že informace o tomto přípravku budou přibývat.

Evropská agentura pro léčivé přípravky nejméně jednou za rok vyhodnotí nové informace o tomto léčivém přípravku a tato příbalová informace bude podle potřeby aktualizována.

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky: <http://www.ema.europa.eu/>

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Návod k rekonstituci

Obsah jedné injekční lahvičky k jednorázovému použití musí být rekonstituován s 10,5 ml vody na injekci na výslednou koncentraci 5 mg/ml. Jedna injekční lahvička obsahuje 10% navýšení objemu, což poskytuje 55 mg přípravku Adcetris v jedné injekční lahvičce a celkový rekonstituovaný objem 11 ml.

1. Nasměřujte proud vody na stěnu injekční lahvičky, nikoli přímo na koláč nebo prášek.
2. Jemně s injekční lahvičkou zatočte, aby se napomohlo rozpuštění. NEPROTŘEPÁVEJTE.
3. Rekonstituovaný roztok v lahvičce je čirý až lehce opalescentní, bezbarvý roztok s výsledným pH 6,6.
4. Rekonstituovaný roztok je třeba vizuálně zkontrolovat, zda neobsahuje cizí částice nebo není zabarven. V případě přítomnosti zabarvení nebo cizích částic musí být rekonstituovaný roztok zlikvidován.

Příprava infuzního roztoku

Odporující množství rekonstituovaného přípravku Adcetris je třeba odebrat z injekční lahvičky (lahviček) a přidat do infuzního vaku obsahujícího injekční roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%) tak, aby bylo dosaženo výsledné koncentrace 0,4 – 1,2 mg/ml přípravku Adcetris.

Doporučený objem ředidla je 150 ml.

Již rekonstituovaný Adcetris lze též naředit do 5% injekčního roztoku glukózy nebo laktátového Ringerova injekčního roztoku.

Vak jemně obraťte, aby se roztok obsahující Adcetris promíchal. **NEPROTŘEPÁVEJTE.**

Jakékoli množství, které zůstane v lahvičce po natažení objemu na ředění, musí být zlikvidováno v souladu s místními požadavky.

Do připraveného infuzního roztoku přípravku Adcetris nebo intravenózního infuzního setu nepřidávejte jiné léčivé přípravky. Po podání má být infuzní linka propláchnuta injekčním roztokem chloridu sodného 9 mg/ml (0,9%), 5% injekčním roztokem glukózy nebo laktátovým Ringerovým injekčním roztokem.

Po naředění roztok přípravku Adcetris ihned aplikujte infuzi za použití doporučené rychlosti infuze.

Celková doba uchovávání roztoku od rekonstituce do infuze nemá přesáhnout 24 hodin.

Likvidace

Adcetris je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.