ANHANG I

ZUSAMMENFASSUNG DER MERKMALE DES ARZNEIMITTELS

▼Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab Vedotin.

Nach Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält jeder ml 5 mg Brentuximab Vedotin.

ADCETRIS ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem auf CD30 gerichteten monoklonalen Antikörper (rekombinantes chimäres Immunglobulin G1 [IgG1], das durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird) und dem Antimikrotubuli-Wirkstoff Monomethyl-Auristatin E (MMAE), der kovalent daran gebunden ist.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält etwa 13,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver.

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Brentuximab Vedotin sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Die empfohlene Anfangsdosierung für die Wiederholungsbehandlung von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL, die zuvor schon auf die Behandlung mit ADCETRIS angesprochen haben, beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Alternativ kann die Behandlung mit der zuletzt tolerierten Dosierung begonnen werden (siehe Abschnitt 5.1).

Eingeschränkte Nierenfunktion
Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Eingeschränkte Leberfunktion
Die empfohlene Startdosis bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion beträgt 1,2 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten hinsichtlich auftretender Nebenwirkungen engmaschig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikamentes sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und nach der Infusion (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

Anpassung der Dosierung

Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 1 unten für entsprechende Dosierungsempfehlungen (siehe auch Abschnitt 4.4).

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

Schweregrad der Neutropenie (**Anzeichen und Symptome** [verkürzte Beschreibung nach CTCAE[a]])	**Änderung des Dosierungsschemas**
Grad 1 (< LLN - 1500/mm^3 < LLN - 1,5 x 10^9/l) oder Grad 2 (< 1500 - 1000/mm^3 < 1,5 - 1,0 x 10^9/l)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 3 (< 1.000 - 500/mm^3 < 1,0 - 0,5 x 10^9/l) oder Grad 4 (< 500/mm^3 < 0,5 x 10^9/l)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen[b]. Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine unterstützende Behandlung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden.

a. Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs

b. Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Periphere Neuropathie

Die folgende Tabelle 2 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Abschnitt 4.4).

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (**Anzeichen und Symptome** [verkürzte Beschreibung nach CTCAE[a]])	**Änderung der Dosis und des Zeitplans**
Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)	Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten
Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten) oder Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten)	Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg alle 3 Wochen fortsetzen.
Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)	Behandlung abbrechen

[a.] Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorische und neuropathische Schmerzen.

Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Patientenab einem Alter von 65 und älter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung siehe Abschnitt 6.6.

Brentuximab Vedotin darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. Brentuximab Vedotin muss durch eine dafür reservierte intravenöse Leitung verabreicht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

4.3 Gegenanzeigen

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximab Vedotin verursacht pulmonale Toxizität.

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei mit Brentuximab Vedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latentem JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximab Vedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirn-Biopsie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximab Vedotin Dosen muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose von PML bestätigt wird.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

Pankreatitis

Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurde akute Pankreatitis beobachtet. Über Fälle mit tödlichem Ausgang wurde berichtet.

Patienten sollen engmaschig hinsichtlich neu auftretender oder sich verschlimmernder Schmerzen im Abdomen kontrolliert werden. Diese Schmerzen könnten auf eine akute Pankreatitis hindeuten. Für die Abklärung am Patienten sollten körperliche Untersuchungen, Laboruntersuchungen auf Serumamylase und Serumlipase, und bildgebende Verfahren des Abdomens, solche wie Ultraschall und andere geeignete Untersuchungsmethoden, herangezogen werden. Bei Verdacht auf akute Pankreatitis sollte die Gabe von Brentuximab Vedotin ausgesetzt werden. Wenn sich die Diagnose einer akuten Pankreatitis bestätigt, muss Brentuximab Vedotin abgesetzt werden.

Pulmonale Toxizität

Es wurden Fälle von pulmonaler Toxizität, einschließlich Pneumonie, interstitieller Lungenerkrankung und akutem Atemnot-Syndrom (ARDS), einige mit tödlichem Verlauf, bei Patienten berichtet, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden.
Obwohl ein kausaler Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin nicht gesichert ist, kann das Risiko für eine pulmonale Toxizität nicht ausgeschlossen werden. Im Fall von neu auftretenden oder sich verstärkenden pulmonalen Symptomen (z. B. Husten, Dyspnoe), sollte umgehend eine diagnostische Einschätzung vorgenommen sowie eine angemessene Behandlung von Patienten eingeleitet werden. Es sollte erwogen werden die Dosierung von Brentuximab Vedotin während der Auswertung und bis zur symptomatischen Verbesserung beizubehalten.

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, Sepsis/septischer Schock (inklusive tödlichen Ausgängen) und Herpes zoster sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroverci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig dahingehend überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie anaphylaktische Reaktionen berichtet.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximab Vedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.

Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximab Vedotin treten infusionsbedingte Reaktionen häufiger und in schwererer Ausprägung auf (siehe Abschnitt 4.8).

Tumorlysesyndrom

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumorlast besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.

Periphere Neuropathie

Eine Behandlung mit Brentuximab Vedotin kann eine sowohl sensorische als auch motorische periphere Neuropathie verursachen. Eine durch Brentuximab Vedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel.

Bei den Patienten der Phase-2-Pivotalstudien (SG035-0003 und SG035-0004) betrug die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie 24 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 56 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei einer Mehrzahl (83 %) der Patienten die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 17 % zu einem Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin, bei 13 % zu einer Dosisreduktion und bei 21 % der Patienten wurde die Dosierung verzögert.

Die Häufigkeit der bereits zuvor bestehenden peripheren Neuropathie bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, betrug 48 %. Eine behandlungsbedingte Neuropathie trat bei 69 % der Patienten auf. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung, war bei der Mehrheit der Patienten, die wiederholt behandelt worden waren und bei denen eine behandlungsbedingte periphere Neuropathie (80 %) aufgetreten war, eine Besserung oder Heilung ihrer Symptome der peripheren Neuropathie eingetreten. Periphere Neuropathie führte bei 21 % der erneut behandelten Patienten zum Absetzen und bei 34 % zu einer Dosisanpassung.

Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximab Vedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

Hämatologische Toxizität

Unter Brentuximab Vedotin können Grad 3- oder Grad 4-Anämie, Thrombozytopenie und anhaltende (≥ 1 Woche) Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Wenn sich eine Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie entwickelt, siehe Abschnitt 4.2.

Febrile Neutropenie

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit < 1,0 x 10^9/l neutrophile Granulozyten, Fieber ≥ 38,5 °C; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.

Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse

Unter Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermaler Nekrolyse (TEN) berichtet. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet. Wenn ein SJS oder TEN auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximab Vedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Gastrointestinale Komplikationen

Gastrointestinale (GI) Komplikationen einschließlich gastrointestinaler Obstruktion, Ileus, Enterokolitis, neutropenische Kolitis, Erosionen, Geschwüre, Perforationen und Hämorrhagie, einige mit Todesfolge, wurden bei Patienten, die mit Brentuximab Vedotin behandelt wurden, berichtet. Bei dem Auftreten von neuen oder sich verschlechternden GI-Symptomen sollte umgehend eine diagnostische Auswertung und eine entsprechende Behandlung durchgeführt werden.

Hepatotoxizität

Im Zusammenhang mit Brentuximab Vedotin wurde von einer Hepatotoxizität in Form von erhöhten Alanin-Aminotransferase- (ALT) und Aspartat-Aminotransferase- (AST)-Werten berichtet. Es sind auch schwerwiegende Fälle von Hepatotoxizität, einschließlich Todesfällen, aufgetreten. Vorbestehende Lebererkrankungen, Komorbiditäten und begleitende medikamentöse Behandlung können das Risiko ebenfalls erhöhen. Die Leberfunktion sollte vor dem Beginn einer Behandlung untersucht und bei Patienten, die Brentuximab Vedotin erhalten, regelmäßig überprüft werden. Patienten, bei denen eine Hepatotoxizität auftritt, benötigen eventuell eine Verzögerung der Behandlung, eine Änderung der Dosierung oder einen Abbruch der Behandlung mit Brentuximab Vedotin.

Hyperglykämie

In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Verfügbare Daten ergeben, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei schweren Nierenfunktionsstörungen, Leberfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.2).

Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Eine Dosis enthält maximal 2,1 mmol (47 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzarmer) Diät.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg (CYP3A4-Inhibitoren/Induktoren) metabolisiert werden

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin zusammen mit starken CYP3A4-und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximab Vedotin mit Rifampicin, einem starken CYP3A4-Induktor, veränderte die Plasma-Exposition von Brentuximab Vedotin nicht. Obwohl die PK-Daten nur begrenzt sind, scheint die gleichzeitige Gabe von Rifampicin zu einer reduzierten Plasma-Konzentrationen von nachweisbaren MMAE-Metaboliten zu führen.
Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximab Vedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximab Vedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 6 Monate nach der Behandlung mit Brentuximab Vedotin zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brentuximab Vedotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Brentuximab Vedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Der Abschnitt Fertilität weiter unten enthält Hinweise zur Beratung von Frauen, deren männliche Partner mit Brentuximab Vedotin behandelt werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximab Vedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl das

potentielle Risiko des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximab Vedotin Hodentoxizität und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monate nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brentuximab Vedotin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Das Sicherheitsprofil von ADCETRIS basiert auf den verfügbaren Daten klinischer Studien, dem Named Patient Programm (NPP) und bisherigen Erfahrungen nach der Markteinführung. Die Häufigkeiten der unten und in Tabelle 3 beschriebenen Nebenwirkungen wurden auf Basis der Daten von klinischen Studien bestimmt.
Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit diesem Medikament behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). In der Phase-2-Pivotalstudienpopulation berichteten 17 % der Patienten eine Nebenwirkung, die auf eine Infektion hinwies.

Schwerwiegende Nebenwirkungen in der Phase-2-Pivotalstudienpopulation waren: Neutropenie, Thrombozytopenie, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Fieber, periphere motorische Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie, Hyperglykämie, demyelinisierende Polyneuropathie, Tumorlyse-Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen in der Phase-2-Pivotalstudienpopulation waren: periphere sensorische Neuropathie, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Fieber, Infektionen der oberen Atemwege, Neutropenie und Erbrechen.

In der Phase-2-Pivotalstudienpopulation führten Nebenwirkungen bei 23 % der Patienten, die Brentuximab Vedotin erhielten, zum Abbruch der Behandlung. Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung in zwei oder mehr HL- oder sALCL-Patienten führten, waren periphere sensorische Neuropathie (8 %) und periphere motorische Neuropathie (2 %), demyelinisierende Polyneuropathie (2 %) und die rezidivierende Hodgkin Krankheit (2 %).

Die Sicherheitsdaten bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation und mit einer Behandlung in der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen in der Phase I in Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15 Patienten) sowie bei dem NPP (n = 26 Patienten) (siehe Abschnitt 5.1), entsprachen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig (≥ 1/10); häufig (≥ 1/100, < 1/10);

gelegentlich (≥ 1/1.000, < 1/100); selten (≥ 1/10.000, < 1/1.000); sehr selten (< 1/10.000); nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar).

Tabelle 3: Nebenwirkungen von ADCETRIS

Organklasse	**Nebenwirkungen**
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	
Sehr häufig:	Infektion[a]
Häufig:	Sepsis/septischer Schock, Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster, Pneumonie
Gelegentlich:	Orale Candidiasis, Pneumocystis-jiroveci Pneumonie, Staphylokokken-Bakteriämie
Häufigkeit nicht bekannt:	Progressive multifokale Leukoenzephalopathie
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	
Sehr häufig:	Neutropenie
Häufig:	Anämie, Thrombozytopenie
Häufigkeit nicht bekannt:	Febrile Neutropenie
Erkrankungen des Immunsystems	
Häufigkeit nicht bekannt:	Anaphylaktische Reaktionen
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	
Häufig:	Hyperglykämie
Gelegentlich:	Tumorlyse-Syndrom
Erkrankungen des Nervensystems	
Sehr häufig:	Periphere sensorische Neuropathie
Häufig:	Periphere motorische Neuropathie, Schwindel, demyelinisierende Polyneuropathie
Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums	
Häufig:	Husten, Dyspnoe
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	
Sehr häufig:	Durchfall, Übelkeit, Erbrechen
Häufig:	Verstopfung
Gelegentlich:	Akute Pankreatitis
Leber- und Gallenerkrankungen	
Häufig:	Erhöhte Alanin-Aminotransferase/Aspartat-Aminotransferase (ALT/AST)
Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes	
Sehr häufig:	Haarausfall, Juckreiz
Häufig:	Hautausschlag
Selten:	Stevens-Johnson-Syndrom/Toxisch epidermale Nekrolyse
Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenerkrankungen	
Sehr häufig:	Myalgie
Häufig:	Arthralgie, Rückenschmerzen
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	
Sehr häufig:	Müdigkeit, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen[b]
Häufig:	Schüttelfrost

a. Zu den Begriffen, die unter der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet wurden, gehören Sepsis/septischer Schock, Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Lungenentzündung.

b. Zu den Begriffen, die unter infusionsbedingten Reaktionen berichtet wurden, gehörten Schüttelfrost (4 %), Übelkeit, Atemnot und Juckreiz (je 3 %) und Husten (2 %).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die bei mehr als 5 % der Patienten dazu führten, dass die Verabreichung der nächsten Dosis bis zu 3 Wochen verzögert wurde, waren Neutropenie (14 %) und periphere sensorische Neuropathie (13 %) (siehe Abschnitt 4.2).

Die Nebenwirkung, die bei mehr als 5 % der Patienten zu einer Dosisreduktion führte, war periphere sensorische Neuropathie (9 %). Neunundachtzig Prozent (89 %) der Patienten der Phase 2-Studien blieben während der Behandlung bei der empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende (≥ 1 Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. Die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie war beschränkt (1 Woche); 2 % der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die ≥ 7 Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der pivotalen Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mittlere Nachverfolgungszeit (Median) von Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 48,9 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 83 % der 89 Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, einige der Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Die mittlere Zeit (Median) von Beginn bis zum Verschwinden oder der Verbesserung aller Ereignisse betrug 16 Wochen (Bereich von 0,3 Wochen bis 106,6 Wochen).

PML wurde außerhalb der zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Es wurde über akute Pankreatitis, auch solche mit tödlichem Ausgang, außerhalb der zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet. Eine akute Pankreatitis sollte bei Patienten mit neuen oder sich verstärkenden Schmerzen im Abdomen in Betracht gezogen werden (siehe Abschnitt 4.4).

Anaphylaktische Reaktionen wurden außerhalb der zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.4). Die Symptome einer anaphylaktischen Reaktion können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Febrile Neutropenie wurde außerhalb der zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosiseskalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximab Vedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.

Stevens-Johnson-Syndrom (SJS) und Toxisch epidermale Nekrolyse (TEN) traten unter Brentuximab Vedotin in klinischen Studien und nach der Markteinführung auf. Über tödliche Ausgänge wurde berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Immunogenität

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL wurden in zwei Phase-2-Pivotalstudien alle 3 Wochen mit einem empfindlichen Elektrochemilumineszenz Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximab Vedotin getestet. Etwa 35 % der Patienten in diesen Studien entwickelten Antikörper gegen Brentuximab Vedotin. Von diesen Patienten wurden die meisten vor der 2. Dosis positiv. 7 % waren dauerhaft positiv auf anti-therapeutische Antikörper (ATA-positiv) und 62 % der ATA-positiven Patienten hatten neutralisierende Antikörper. Bei einem (1) Prozent der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die infusionsbedingten Reaktionen entsprachen und die zum Abbruch der Behandlung führten.

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximab Vedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximab Vedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximab Vedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ATA positiv waren (27 %) im Vergleich zu Patienten, die temporär ATA positiv (12 %) und nie ATA positiv (7 %) waren.

Wiederholungsbehandlung

Eine erneute Behandlung mit ADCETRIS wurde bei 21 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL und bei 8 Patienten mit rezidiviertem sALCL durchgeführt. Die mittlere Anzahl der Zyklen betrug 7 (Bereich 2 - 37 Zyklen) (siehe Abschnitt 5.1). Die Art und Häufigkeit der Nebenwirkungen bei Patienten, die erneut mit ADCETRIS behandelt wurden, entsprach denen, die in den kombinierten Phase-2-Pivotalstudien beobachtet wurden, mit Ausnahme der peripheren motorischen Neuropathie, die eine höhere Häufigkeit (28 % gegenüber 9 % in den Phase-2-Pivotalstudien) aufwies und die in erster Linie Grad 1 oder 2 war. Die Patienten zeigten auch eine höhere Häufigkeit von Gelenkschmerzen, Anämie Grad 3 und Rückenschmerzen im Vergleich zu den Patienten, die in den kombinierten Phase-2-Pivotalstudien beobachtet wurden.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit Brentuximab Vedotin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, überwacht werden und eine unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC12

Wirkmechanismus

Brentuximab Vedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das ein Zytostatikum freisetzt, und selektiv bei CD30 tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die biologische Aktivität von Brentuximab Vedotin auf einem mehrstufigen Prozess beruht. Durch Bindung des ADC an CD30 auf der Zellenoberfläche wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung ein klar definierter aktiver Bestandteil, MMAE, freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird.

Bei klassischem HL und sALCL ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus. Diese Eigenschaften machen aus CD30 ein Ziel für eine therapeutische Intervention. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximab Vedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert

wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximab Vedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem HL und sALCL mit und ohne vorausgegangener autologen Stammzelltransplantation.
Die Beteiligung von anderen Antikörper-assoziierten Funktionen am Wirkmechanismus wurde nicht ausgeschlossen.

Pharmakodynamische Wirkungen

Kardiale Elektrophysiologie

Von 52 Patienten, die alle 3 Wochen 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1-Studie zur kardiologischen Verträglichkeit erhielten, waren sechsundvierzig (46) Patienten mit CD30-exprimierenden malignen hämatologischen Erkrankungen auswertbar. Das primäre Ziel bestand darin, die Wirkung von Brentuximab Vedotin auf die kardiale ventrikuläre Repolarisation zu beurteilen. Die vorher festgelegte primäre Analyse war die QTc-Veränderung vom Ausgangswert gemessen zu mehreren Zeitpunkten in Zyklus 1.

Das obere 90 %-Konfidenzintervall (CI) um die mittlere Wirkung auf QTc betrug zu jedem Messzeitpunkt nach Beginn der Studie in Zyklus 1 und Zyklus 3 < 10 ms. Diese Daten deuten darauf hin, dass Brentuximab Vedotin in einer Dosierung von 1,8 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit CD30-exprimierenden Tumoren keine klinisch relevante QT-Verlängerung verursacht.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Hodgkin-Lymphom

Studie SG035-0003

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie wurde in einer zulassungsrelevanten offenen, einarmigen, multizentrischen Studie bei 102 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL untersucht. Siehe Tabelle 4 unten für eine Zusammenfassung der Baseline Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL

Patientenmerkmale	**n = 102**
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)	31 Jahre (15 - 77)
Geschlecht	48 M (47 %) / 54 W (53 %)
ECOG-Status	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation (ASCT)	102 (100 %)
Vorausgegangene Chemotherapien	3,5 (1 - 13)
Zeit von ASCT bis zum ersten Rezidiv nach der Transplantation	6,7 Mo (0 - 131)
Histologisch gesicherte CD30-exprimierende Krankheit	102 (100 %)
Krankheitsmerkmale	
Primär refraktär nach Erstlinien-Therapie[a]	72 (71 %)
Refraktär nach letzter Therapie	43 (42 %)
Baseline-B-Symptome	35 (33 %)
Stadium III bei Erstdiagnose	27 (26 %)
Stadium IV bei Erstdiagnose	20 (20 %)

[a.] Eine primär refraktäre HL wird definiert als das Nicht-Erreichen einer kompletten Remission oder als Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie.

Achtzehn (18) Patienten (18 %) erhielten 16 Zyklen mit Brentuximab Vedotin, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 9 (Bereich von 1 bis 16).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurde von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF) auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) beurteilt. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT von Thorax, Hals, Abdomen und Becken, mittels PET-Scans und klinischer Daten beurteilt. Das Ansprechen wurde in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Nach der IRF-Beurteilung lag die objektive Ansprechrate (ORR) bei 75 % (76 von 102 Patienten in der Intent-to-Treat [ITT]-Population), und in 94 % der Patienten wurde eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Eine komplette Remission (CR) wurde bei 33 % (34 von 102 Patienten in der ITT-Gruppe) erzielt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 40,5 Monate (die mittlere Beobachtungszeit [Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt] ab der ersten Dosis betrug 35,1 Monate [von 1,8 bis 72,9+ Monate]). Das erwartete Gesamtüberleben nach 5 Jahren lag bei 41 % (95 % CI [31 %, 51 %]). Die Beurteilung der Prüfärzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. 8 der behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 5.

Tabelle 5: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin behandelt wurden

Bestes klinisches Ansprechen (n = 102)	**IRF N (%)**	**95 % CI**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Komplette Remission (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Partielle Remission (PR)	42 (41)	Nicht zutreffend
Gesamtansprechrate (CR + PR + Krankheitsstabilisierung)	98 (96)	90,3; 98,9
Ansprechdauer	**Median nach IRF**	**95 % CI**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)[a]	6,7 Monate	3,6; 14,8
Komplette Remission (CR)	27,9 Monate	10,8; NA[b]
Gesamtüberleben		**95 % CI**
Median	40,5 Monate	28,7; 61,9
Erwartete 5-Jahres-Gesamtüberlebensrate	41 %	31 %, 51 %

a. Die Ansprechdauer lag zwischen 1,2+ Monaten bis 43+ Monaten, und die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten, betrug 9,0 Monate.

b. Nicht abschätzbar.

Eine explorative intraindivduelle Analyse zeigte, dass ungefähr 64 % der HL Patienten, die mit Brentuximab Vedotin innerhalb der klinischen Studie SG035-0003 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangen Therapie.

Von den 35 Patienten (33 %), die zu Beginn der Studie B-Symptome aufwiesen, kam es bei 27 Patienten (77 %) in einer mittleren Zeit von 0,7 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Brentuximab Vedotin zum Verschwinden aller B-Symptome.

Daten von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL, ohne vorherige autologe Stammzelltransplantation, und unter einer Behandlung mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin alle 3 Wochen wurden von Phase I Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15) sowie aus einem NPP (n = 26) gewonnen.

Analyse der Patientenmerkmale ergab ein Versagen von mehreren vorangegangenen Chemotherapien (Median 3 in einem Bereich von 1 - 7) vor der ersten Gabe von Brentuximab Vedotin. Neunundfünfzig Prozent (59 %) der Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Grad III oder IV).

Die Ergebnisse dieser Phase I Studien und die Erfahrungen aus dem NPP zeigten, dass bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation ein klinisch relevantes Ansprechen erreicht werden kann. Dies wurde durch eine von Studienärzten beurteilte objektive Ansprechrate von 54 % und einer kompletten Remission von 22 % nach im Mittel 5 Zyklen von Brentuximab Vedotin belegt.

<u>Studie SGN35-006 (Studie zur Wiederholungsbehandlung)</u>

Die Wirksamkeit der erneuten Behandlung von Patienten, die zuvor auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin angesprochen hatten (CR oder PR), wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-2-Studie untersucht. Zwanzig Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL erhielten eine Anfangsdosis von 1,8 mg/kg und ein Patient erhielt eine Anfangsdosis von 1,2 mg/kg ADCETRIS, das intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wurde. Die mittlere Anzahl von Zyklen betrug 7 (Bereich 2 – 37 Zyklen). Von den 20 auswertbaren Patienten mit HL, erreichten 6 Patienten (30 %) eine CR und 6 Patienten (30 %) eine PR unter der Wiederholungsbehandlung mit Brentuximab

Vedotin bei einer ORR von 60 %. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 9,2 und 9,4 Monate bei Patienten, die eine OR (CR + PR) bzw. CR erreichten.

Systemisches großzelliges anaplastisches Lymphom

Studie SG035-0004

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximab Vedotin als Monotherapie wurde in einer offenen, einarmigen, multizentrischen Studie bei 58 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL untersucht. Siehe Tabelle 6 unten für eine Zusammenfassung der Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL

Patientenmerkmale	**n = 58**
Mittleres Alter, Jahre (Bereich)	52 Jahre (14 - 76)
Geschlecht	33 M (57 %)/25 W (43 %)
ECOG-Status[a]	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Vorangegangene ASCT	15 (26 %)
Vorausgegangene Chemotherapien (Bereich)	2 (1 - 6)
Histologisch gesicherte CD30-exprimierende Krankheit	57 (98 %)
Anaplastische Lymphom Kinase (ALK)-negative Erkrankung	42 (72 %)
Krankheitsmerkmale	
Primär refraktär für Erstlinien-Therapie[b]	36 (62 %)
Refraktär nach letzter Therapie	29 (50 %)
Rückfall nach der letzten Therapie	29 (50 %)
Baseline-B-Symptome	17 (29 %)
Stadium III bei Erstdiagnose	8 (14 %)
Stadium IV bei Erstdiagnose	21 (36 %)

a. Ein Patient mit einem ECOG-Status von 2, was laut Protokoll nicht erlaubt war, wurde als „Einschlusskriterien nicht erfüllt“ erfasst.
b. Eine primär refraktäre sALCL wird definiert als Nicht-Erreichen einer kompletten Remission oder als Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie.

Die mittlere Zeit zwischen der Erstdiagnose von sALCL bis zur ersten Dosis mit Brentuximab Vedotin betrug 16,8 Monate.

Zehn (10) Patienten (17 %) erhielten 16 Zyklen mit Brentuximab Vedotin, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 7 (Bereich von 1 bis 16).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin wurde von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF) auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) beurteilt. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT von Thorax, Hals, Abdomen und Becken, mittels PET-Scans und klinischer Daten beurteilt. Das Ansprechen wurde in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Die objektive Ansprechrate betrug nach der IRF-Beurteilung 86 % (50 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe). In 59 % (34 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe) wurde eine komplette Remission und in 97 % der Patienten eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Das geschätzte 36-Monats-Gesamtüberleben betrug 63 % [die mittlere Beobachtungszeit (Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt) ab der ersten Dosis betrug 33,4 Monate]. Die Beurteilung der Prüfärzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. Von den behandelten Patienten die auf die Therapie

ansprachen, erhielten 9 eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) und 7 eine autologe Stammzelltransplantation. Für weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 7.

Tabelle 7: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem sALCL bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin behandelt wurden

Bestes klinisches Ansprechen (n = 58)	**IRF N (%)**	**95 % CI**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Komplette Remission (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Partielle Remission (PR)	16 (28)	Nicht zutreffend
Gesamtansprechrate (CR + PR + Krankheitsstabilisierung)	52 (90)	78,8; 96,1
Ansprechdauer	**Median nach IRF**	**95 % CI**
Objektive Ansprechrate (CR + PR)[a]	13,2	5,7; NA[b]
Komplette Remission (CR)	Nicht erreicht	13,0; NA
Gesamtüberleben	**Median**	**95 % CI**
Median	Nicht erreicht[c]	21,3, NA

a. Die Ansprechdauer lag zwischen 0,1+ Monaten bis 21,7+ Monaten, die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 11,8 Monate für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten.

b. Nicht abschätzbar.

c. Das geschätzte 36-Monats-Gesamtüberleben betrug 63 % [die mittlere Beobachtungszeit (Zeit bis zum Tod oder bis zum letzten Kontakt) ab der ersten Dosis betrug 33,4 Monate].

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 69 % der sALCL Patienten, die mit Brentuximab Vedotin innerhalb der klinischen Studie SG035-0004 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangen Therapie.

Von den 17 Patienten (29 %), die zu Beginn der Studie B-Symptome aufwiesen, kam es bei 14 Patienten (82 %) in einer mittleren Zeit von 0,7 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Brentuximab Vedotin zum Verschwinden aller B-Symptome.

Studie SGN35-006 (Studie zur Wiederholungsbehandlung)

Die Wirksamkeit der erneuten Behandlung von Patienten, die zuvor auf die Behandlung mit Brentuximab Vedotin angesprochen hatten (CR oder PR), wurde in einer offenen, multizentrischen Phase-2-Studie untersucht. Sieben Patienten mit rezidiviertem sALCL erhielten eine Anfangsdosis von 1,8 mg/kg und ein Patient erhielt eine Anfangsdosis von 1,2 mg/kg ADCETRIS, das intravenös über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wurde. Die mittlere Anzahl von Zyklen betrug 8,5 (Bereich 2 – 30 Zyklen). Von den 8 sALCL Patienten wurden 3 jeweils zweimal erneut behandelt, in Summe 11 Erfahrungswerte einer Wiederholungsbehandlung. Die erneute Behandlung mit Brentuximab Vedotin führte zu 6 CRs (55 %) und 4 PRs (36 %), bei einer OR von 91 %. Die mittlere Dauer des Ansprechens betrug 8,8 und 12,3 Monate bei Patienten, die eine OR (CR + PR) bzw. CR erreichten.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADCETRIS eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung des Hodgkin-Lymphoms und der Behandlung des anaplastischen großzelligen Lymphoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Brentuximab Vedotin wurde in Phase-1-Studien und in einer populations-pharmakokinetischen Analyse von 314 Patientendaten untersucht. In allen klinischen Studien wurde Brentuximab Vedotin als intravenöse Infusion verabreicht.

Maximale Konzentrationen des Brentuximab Vedotin Antikörper-Drug-Konjugates (ADC) wurden in der Regel am Ende der Infusion oder zu dem Zeitpunkt der Probennahme, der dem Ende der Infusion am nächsten lag, beobachtet. Es wurde ein multiexponentialer Abfall der ADC-Serumkonzentration mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 bis 6 Tagen beobachtet. Die Exposition war in etwa proportional zur Dosis. Bei der Verabreichung von mehreren 3-wöchigen Dosen wurde in Übereinstimmung mit der geschätzten Halbwertszeit nur eine minimale bis keine Akkumulation von ADC beobachtet. Typische C_{max}- und AUC(o-∞) -Werte von ADC nach Gabe einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg in einer Phase-1-Studie betrugen ca. 31,98 µg/ml bzw. 79,41 µg/ml x Tag.

MMAE ist der Hauptmetabolit von Brentuximab Vedotin. Die mittleren Werte für C_{max}, AUC (o-∞) und T_{max} von MMAE nach Gabe einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg ADC in einer Phase-1-Studie betrugen ca. 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x Tag bzw. 2,09 Tage. Die MMAE-Exposition nahm nach mehreren Dosen von Brentuximab Vedotin ab, dabei wurden bei nachfolgenden Dosen etwa 50 % bis 80 % der Exposition nach der ersten Dosis beobachtet. MMAE wird weiter zu einem gleichermaßen wirksamen Metaboliten umgewandelt. Die Exposition des Metaboliten ist jedoch um eine Größenordnung geringer als die von MMAE. Daher ist es unwahrscheinlich, dass er einen wesentlichen Einfluss auf den systemischen Effekt von MMAE hat.

Im ersten Zyklus wurde eine höhere MMAE Exposition von einem Rückgang der absoluten Neutrophilenanzahl begleitet.

Verteilung

In vitro wurde MMAE zu 68 – 82 % an humane Plasmaproteine gebunden. Es ist unwahrscheinlich, dass MMAE stark proteingebundene Arzneimittel verdrängt oder von diesen aus der Bindung verdrängt wird. In vitro war MMAE ein Substrat von P-gp und in klinischen Konzentrationen kein Inhibitor von P-gp.

Beim Menschen lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen des ADC im Steady-State bei etwa 6 - 10 l. Basierend auf populationspharmakokinetischen Schätzungen betrugen das typische zentrale und periphere Verteilungsvolumenvon MMAE 7,37 l bzw. 36,4 l.

Biotransformation

Der Immunglobulinanteil des ADC wird voraussichtlich als Protein abgebaut, und die Aminosäure-Komponenten werden wiederverwendet oder ausgeschieden.

In-vivo-Daten bei Tieren und Menschen weisen darauf hin, dass nur ein Bruchteil des von Brentuximab Vedotin freigesetzten MMAE metabolisiert wird. Die Konzentrationen der MMAE-Metaboliten wurden in humanem Plasma nicht gemessen. Es wurde gezeigt, dass mindestens ein Metabolit von MMAE *in vitro* aktiv ist.

MMAE ist ein Substrat von CYP3A4 und möglicherweise von CYP2D6. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass MMAE hauptsächlich durch Oxidation durch CYP3A4/5 metabolisiert wird. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Leber-Mikrosomen deuten darauf hin, dass MMAE CYP3A4/5 nur in Konzentrationen hemmt, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erzielten Konzentrationen liegen. MMAE hemmt keine anderen Isoformen.

MMAE induzierte in Primärkulturen von menschlichen Hepatozyten keine wichtigen CYP450-Enzyme.

Elimination

Das ADC wird mit einer geschätzten typischen CL und Halbwertzeit von 1,457 l/Tag bzw. 4 - 6 Tagen eliminiert.

Die Elimination von MMAE wird durch seine Freisetzung aus dem ADC limitiert, die geschätzte typische apparente CL und Halbwertzeit von MMAE betrug 19,99 l/Tag bzw. 3 - 4 Tage.

Bei Patienten, die eine Dosis von 1,8 mg/kg Brentuximab Vedotin erhielten, wurde eine Ausscheidungsstudie durchgeführt. Ungefähr 24 % des gesamten MMAE, das als Teil des ADC während einer Brentuximab Vedotin-Infusion zugeführt wird, konnte über einen Zeitraum von 1 Woche im Urin und in den Faeces wiedergefunden werden. Hiervon wurden ungefähr 72 % des MMAE in den Faeces nachgewiesen. Ein geringerer Anteil an MMAE (28 %) wurde im Urin ausgeschieden.

Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Serum-Albumin-Konzentration vor der Verabreichung von Brentuximab Vedotin eine signifikante Kovariable der MMAE-Clearance darstellt. Die Analyse ergab, dass die MMAE-Clearance bei Patienten mit niedrigen Serum-Albumin-Konzentrationen < 3,0 g/dl zweimal niedriger war als bei Patienten mit Serum-Albumin Konzentrationen im Normalbereich.

Eingeschränkte Leberfunktion

In einer Studie wurde die PK von Brentuximab Vedotin und MMAE nach Verabreichung von 1,2 mg/kg ADCETRIS an Patienten mit leichter (Child-Pugh A; n = 1), mittelschwerer (Child-Pugh B; n = 5) und schwerer (Child-Pugh C; n=1) Leberfunktionsstörung untersucht. Verglichen mit Patienten mit normaler Leberfunktion, stieg die MMAE Exposition etwa um das 2,3-Fache (90 % CI 1,27 - 4,12-fach) bei Patienten mit Leberfunktionsstörung.

Eingeschränkte Nierenfunktion

In einer Studie wurde die PK von Brentuximab Vedotin und MMAE nach Verabreichung von 1,2 mg/kg ADCETRIS an Patienten mit leichter (n = 4), mittelschwerer (n = 3) und schwerer (n = 3) Nierenfunktionsstörung untersucht. Verglichen mit Patienten mit normaler Nierenfunktion, stieg die MMAE Exposition etwa um das 1,9-Fache (90 % CI 0,85 – 4,21-fach) bei Patienten mit schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance < 30 ml/min). Es wurden keine Effekte bei Patienten mit leichter oder mittelschwerer Nierenfunktionsstörung beobachtet.

Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter teil, um bestimmen zu können, ob sich diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich verhalten.

Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Brentuximab Vedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von unter 18 Jahren teil, um bestimmen zu können, ob sich ihr PK-Profil von erwachsenen Patienten unterscheidet.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einem *In-vivo*-Knochenmark-Mikrokerntest bei Ratten wurde nachgewiesen, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der pharmakologischen

Wirkung von MMAE auf den mitotischen Spindelapparat (Unterbrechung des Mikrotubuli-Netzes) in den Zellen.

Die Auswirkungen von Brentuximab Vedotin auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht im Menschen untersucht. Allerdings weisen die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Ratten, denen wiederholt Dosen von Brentuximab Vedotin verabreicht wurden, auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit hin. Testikuläre Atrophie und Degeneration waren nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Phase teilweise reversibel.

Brentuximab Vedotin verursachte Embryo-fetale Letalität bei trächtigen weiblichen Ratten.

In präklinischen Studien wurden lymphoide Depletion und ein verringertes Gewicht des Thymus beobachtet, was durch die pharmakologische Störung der Mikrotubuli verursacht durch das aus Brentuximab Vedotin freigesetzte MMAE erklärt werden kann.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat
Natriumcitratdihydrat
α, α-Trehalosedihydrat
Polysorbat 80

6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung bei 2 - 8 °C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2 - 8 °C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas Durchstechflasche mit Butyl-Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit Kunststoffkappe, die 50 mg Pulver enthält.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Vorschriften für die sachgerechte Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel ist eine aseptische Vorgehensweise einzuhalten.

Anleitung zur Rekonstitution

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml rekonstituiert werden. Jede Durchstechflasche enthält eine 10 %ige Überfüllung, resultierend in 55 mg ADCETRIS pro Durchstechflasche und einer Gesamtrekonstitutionsmenge von 11 ml.

1. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt in den Kuchen oder das Pulver.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung mit einem End-pH von 6,6.
4. Die rekonstituierte Lösung muss visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Sollte eines von beiden festgestellt werden, muss das Arzneimittel verworfen werden.

Zubereitung der Infusionslösung

Die entsprechende Menge an rekonstituiertem ADCETRIS muss aus der/den Durchstechflasche(n) entnommen und in einen Infusionsbeutel mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion gegeben werden, um eine Endkonzentration von 0,4 - 1,2 mg/ml ADCETRIS zu erreichen. Das empfohlene Volumen des Verdünnungsmittels beträgt 150 ml. Bereits rekonstituiertes ADCETRIS kann auch in 5 %-Dextrose zur Injektion oder in Ringer-Laktat-Injektionslösung verdünnt werden.

Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die ADCETRIS-Lösung zu mischen. NICHT SCHÜTTELN.

Nach der Entnahme der zu verdünnenden Menge muss der nicht verwendete Inhalt der Durchstechflasche entsprechende den nationalen Richtlinien entsorgt werden.

Zu der vorbereiteten ADCETRIS-Infusionslösung oder dem intravenösen Infusionsset dürfen keine anderen Arzneimitteln hinzugefügt werden. Die Infusionsleitung muss nach der Verabreichung mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion, 5 %-Dextrose-Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung gespült werden.

Nach dem Verdünnen sollte die ADCETRIS-Lösung sofort mit der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit infundiert werden.

Die Zeitspanne zwischen der Rekonstitution bis zur Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten.

Bestimmung der Dosis:

Berechnung der gesamten ADCETRIS-Dosis (ml), die weiter verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS Dosis (mg/kg) x Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche (5 mg/ml)}} = \text{ADCETRIS Gesamtdosis (ml), die weiter verdünnt werden muss}$$

Hinweis: Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden. Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

Berechnung der Zahl der benötigten ADCETRIS Durchstechflaschen:

$$\frac{\text{ADCETRIS Gesamtdosis (ml), die verabreicht werden soll}}{\text{Gesamtvolumen pro Durchstechflasche (10 ml/Durchstechflasche)}} = \text{Anzahl der benötigten Durchstechflaschen}$$

Tabelle 8: Beispielberechnungen für Patienten mit einem Gewicht von 60 kg bis 120 kg, die die empfohlene Dosis von 1,8 mg/kg ADCETRIS erhalten.

Gewicht des Patienten (kg)	**Gesamtdosis = Gewicht des Patienten multipliziert mit der empfohlenen Dosis [1,8 mg/kg[a]]**	**Zu verdünnendes Gesamtvolumen[b] = Gesamtdosis geteilt durch die Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche [5 mg/ml]**	**Anzahl der benötigten Durchstechflaschen = Zu verdünnendes Gesamtvolumen geteilt durch das Gesamtvolumen pro Durchstechflasche [10 ml/Durchstechflasche]**
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 Durchstechflaschen
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 Durchstechflaschen
100 kg	*180 mg*	*36 ml*	*3,6 Durchstechflaschen*
120 kg[c]	*180 mg[d]*	*36 ml*	*3,6 Durchstechflaschen*

a. Für eine reduzierte Dosis verwenden Sie 1,2 mg/kg für die Berechnungen.
b. In 150 ml Verdünnungslösung verdünnen und alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreichen.
c. Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden.
d. Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

Entsorgung

ADCETRIS ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.
Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/794/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der ersten Erteilung: 25. Oktober 2012
Datum der Verlängerung der Zulassung: 10. September 2015

10. STAND DER INFORMATION

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

ANHANG II

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DIE FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH SIND

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

A. HERSTELLER DES WIRKSTOFFS/DER WIRKSTOFFE BIOLOGISCHEN URSPRUNGS UND HERSTELLER, DER (DIE) FÜR DIE CHARGENFREIGABE VERANTWORTLICH IST (SIND)

Name und Anschrift der Hersteller des Wirkstoffs biologischen Ursprungs

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
Vereinigtes Königreich

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

Name und Anschrift der Hersteller, die für die Chargenfreigabe verantwortlich sind

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straβe 25
A-4020 Linz
Österreich

Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italien

In der Druckversion der Packungsbeilage des Arzneimittels müssen Name und Anschrift des Herstellers, der für die Freigabe der betreffenden Charge verantwortlich ist, angegeben werden.

B. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE ABGABE UND DEN GEBRAUCH

Arzneimittel auf eingeschränkte ärztliche Verschreibung (siehe Anhang I: Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels, Abschnitt 4.2).

C. SONSTIGE BEDINGUNGEN UND AUFLAGEN DER GENEHMIGUNG FÜR DAS INVERKEHRBRINGEN

- **Regelmäßig aktualisierte Unbedenklichkeitsberichte**

Die Anforderungen an die Einreichung von regelmäßig aktualisierten Unbedenklichkeitsberichten für dieses Arzneimittel sind in der nach Artikel 107 c Absatz 7 der Richtlinie 2001/83/EG vorgesehenen und im europäischen Internetportal für Arzneimittel veröffentlichten Liste der in der Union festgelegten Stichtage (EURD-Liste) - und allen künftigen Aktualisierungen - festgelegt.

D. BEDINGUNGEN ODER EINSCHRÄNKUNGEN FÜR DIE SICHERE UND WIRKSAME ANWENDUNG DES ARZNEIMITTELS

- **Risikomanagement-Plan (RMP)**

Der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen führt die notwendigen, im vereinbarten RMP beschriebenen und in Modul 1.8.2 der Zulassung dargelegten Pharmakovigilanzaktivitäten

und Maßnahmen sowie alle künftigen vom Ausschuss für Humanarzneimittel (CHMP) vereinbarten Aktualisierungen des RMP durch.

Ein aktualisierter RMP ist einzureichen

- nach Aufforderung durch die Europäische Arzneimittel-Agentur;
- jedes Mal wenn das Risikomanagement-System geändert wird, insbesondere infolge neuer eingegangener Informationen, die zu einer wesentlichen Änderung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses führen können oder infolge des Erreichens eines wichtigen Meilensteins (in Bezug auf Pharmakovigilanz oder Risikominimierung).

E. SPEZIFISCHE VERPFLICHTUNG ZUM ABSCHLUSS VON MASSNAHMEN NACH DER ZULASSUNG UNTER „BESONDEREN BEDINGUNGEN“

Da dies eine Zulassung unter „Besonderen Bedingungen“ ist und gemäß Artikel 14 Absatz 7 der Verordnung (EC) Nr 726/2004, muss der Inhaber der Genehmigung für das Inverkehrbringen innerhalb des festgelegten Zeitrahmens, die folgenden Maßnahmen abschließen:

Beschreibung	**Fällig am**
Weitere Ergebnisse aus der Nachverfolgung zum Gesamtüberleben der in Studie SG035-004 aufgenommenen Patienten einschließlich einer Untergruppen-Analyse der Patienten ≥ 100 kg sollen vorgelegt werden. Die Daten sollen im Vergleich zu historischen Kontrollen präsentiert werden.	Jährliche Berichte zu SG035-004 bis 2016, oder bis die Daten zum Gesamtüberleben (OS) ausreichend aussagekräftig sind (mindestens 50 % beobachtetes OS), je nachdem was zuerst zutrifft.
Eine nicht-interventionelle Sicherheitsstudie nach der Zulassung (PASS) in beiden untersuchten HL und sALCL Patientenpopulationen (n=500) soll durchgeführt werden und eine ausreichende Anzahl von sALCL Patienten einschließen (d.h. mindestens n=50, Studie MA25101).	Studienabschlussbericht: 31/12/2018
Es soll eine einarmige Studie in einer ähnlichen Patientenpopulation wie der sALCL Population durchgeführt werden und die Ansprechrate, Ansprechdauer, Rate einer (zweiten) ASCT und Daten in Subpopulationen (einschließlich aber nicht notwendigerweise auf ALK Status und Alter beschränkt) unter Verwendung des mit dem CHMP vereinbarten Prüfplans (Studie C25006) untersucht werden.	Studienabschlussbericht bis: 1. Qu. 2021
Es soll eine einarmige Studie an der r/r HL Population die nicht für eine ASCT in Frage kommt durchgeführt und die Ansprechrate, progressionsfreies Überleben (PFS), Gesamtüberleben (OS), Anteil der Patienten die einer Transplantation zugeführt werden, und die Sicherheit (n = ca. 60 Pat.) unter Verwendung des mit dem CHMP vereinbarten Prüfplans untersucht werden.	Studienabschlussbericht bis: 2. Qu. 2017

ANHANG III

ETIKETTIERUNG UND PACKUNGSBEILAGE

A. ETIKETTIERUNG

ANGABEN AUF DER ÄUSSEREN UMHÜLLUNG

UMKARTON

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Brentuximab Vedotin

2. WIRKSTOFF(E)

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab Vedotin.

Nach Rekonstitution enthält jede Durchstechflasche 5 mg/ml Brentuximab Vedotin.

3. SONSTIGE BESTANDTEILE

Sonstige Bestandteile: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitratdihydrat, α,α-Trehalosedihydrat, Polysorbat 80.
Zu weiteren Informationen siehe Packungsbeilage.

4. DARREICHUNGSFORM UND INHALT

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
1 Durchstechflasche

5. HINWEISE ZUR UND ART(EN) DER ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung
Packungsbeilage beachten.

6. WARNHINWEIS, DASS DAS ARZNEIMITTEL FÜR KINDER UNZUGÄNGLICH AUFZUBEWAHREN IST

Arzneimittel für Kinder unzugänglich aufbewahren.

7. WEITERE WARNHINWEISE, FALLS ERFORDERLICH

8. VERFALLDATUM

Verwendbar bis:

9. BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE AUFBEWAHRUNG

Im Kühlschrank lagern.
Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

10. GEGEBENENFALLS BESONDERE VORSICHTSMASSNAHMEN FÜR DIE BESEITIGUNG VON NICHT VERWENDETEM ARZNEIMITTEL ODER DAVON STAMMENDEN ABFALLMATERIALIEN

Nur zum Einmalgebrauch.

11. NAME UND ANSCHRIFT DES PHARMAZEUTISCHEN UNTERNEHMERS

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

12. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/794/001

13. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. B.:

14. VERKAUFSABGRENZUNG

Verschreibungspflichtig.

15. HINWEISE FÜR DEN GEBRAUCH

16. ANGABEN IN BLINDENSCHRIFT

Der Begründung, keine Angaben in Blindenschrift aufzunehmen, wird zugestimmt.

MINDESTANGABEN AUF KLEINEN BEHÄLTNISSEN

ETIKETT DURCHSTECHFLASCHE

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS SOWIE ART(EN) DER ANWENDUNG

ADCETRIS 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Brentuximab Vedotin
i.v. Anwendung

2. HINWEISE ZUR ANWENDUNG

Zur intravenösen Anwendung nach Rekonstitution und Verdünnung.

3. VERFALLDATUM

Verw. bis:

4. CHARGENBEZEICHNUNG

Ch. B.:

5. INHALT NACH GEWICHT, VOLUMEN ODER EINHEITEN

50 mg

6. WEITERE ANGABEN

B. PACKUNGSBEILAGE

Gebrauchsinformation: Information für Patienten

Adcetris 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung
Brentuximab Vedotin

▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Sie können dabei helfen, indem Sie jede auftretende Nebenwirkung melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Ende Abschnitt 4.

Lesen Sie die gesamte Packungsbeilage sorgfältig durch, bevor Sie mit der Anwendung dieses Arzneimittels beginnen, denn sie enthält wichtige Informationen.
- Heben Sie die Packungsbeilage auf. Vielleicht möchten Sie diese später nochmals lesen.
- Wenn Sie weitere Fragen haben, wenden Sie sich an Ihren Arzt.
- Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Siehe Abschnitt 4.

Was in dieser Packungsbeilage steht

1. Was ist Adcetris und wofür wird es angewendet?
2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Adcetris verabreicht wird?
3. Wie wird Adcetris verabreicht?
4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?
5. Wie ist Adcetris aufzubewahren?
6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

1. Was ist Adcetris und wofür wird es angewendet?

Adcetris enthält den Wirkstoff **Brentuximab Vedotin**, ein Mittel zur Krebsbehandlung, bestehend aus einem monoklonalen Antikörper, an dem eine Substanz gebunden ist, die Krebszellen abtöten soll. Diese Substanz wird durch den monoklonalen Antikörper in die Krebszellen eingeschleust. Ein monoklonaler Antikörper ist ein Protein, das bestimmte Krebszellen erkennt.

Adcetris wird angewendet, um klassisches Hodgkin-Lymphom zu behandeln, das:
- nach einer Infusion Ihrer eigenen gesunden Stammzellen in den Körper (autologe Stammzelltransplantation) wieder aufgetreten ist oder auf diese nicht angesprochen hat, oder
- nach mindestens zwei vorangegangenen Behandlungen wieder aufgetreten ist oder auf diese nie angesprochen hat und Sie weder eine kombinierte Krebs-Behandlung noch eine autologe Stammzelltransplantation erhalten können.

Beim klassischen Hodgkin-Lymphom kommen auf der Zelloberfläche spezifische Proteine vor, die beim nicht-klassischen Hodgkin-Lymphom nicht vorkommen.

Adcetris wird angewendet, um systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom, das in Ihren Lymphknoten und/oder in anderen Teilen des Körpers vorkommt, zu behandeln, das:
- nicht auf andere Arten von Krebsbehandlungen angesprochen hat, oder
- nach einer vorangegangenen Krebsbehandlung wieder aufgetreten ist.

Hodgkin-Lymphom und das systemische anaplastische großzellige Lymphom sind beides Arten von Krebserkrankungen der weißen Blutkörperchen.

2. Was sollten Sie beachten, bevor Ihnen Adcetris verabreicht wird?

Adcetris darf NICHT angewendet werden,

- wenn Sie allergisch gegen Brentuximab Vedotin oder einen der in Abschnitt 6. genannten sonstigen Bestandteile dieses Arzneimittels sind.
- wenn Sie momentan mit Bleomycin, einem Anti-Krebs-Mittel, behandelt werden.

Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen

Wenn Sie das Medikament das erste Mal erhalten und auch während der Behandlung, informieren Sie bitte Ihren Arzt, falls

- bei Ihnen Verwirrung, Denkstörungen, Gedächtnisverlust, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens, verminderte Kraft, verringerte Kontrolle oder Empfindungen in einem Arm oder Bein, eine Änderung in der Art zu gehen oder ein Verlust des Gleichgewichts auftritt, da dies möglicherweise Symptome einer ernsten und potenziell tödlichen Hirnerkrankung sein könnten, die als progressive multifokale Leukenzephalopathie (PML) bekannt ist. Wenn Sie diese Symptome schon vor der Behandlung mit diesem Medikament hatten, informieren Sie sofort Ihren Arzt über alle Änderungen dieser Symptome. Sie sollten auch Ihren Partner oder Pflegepersonal über Ihre Behandlung informieren, da sie Symptome bemerken können, die Ihnen möglicherweise nicht bewusst sind.
- Sie starke und anhaltende Bauchschmerzen haben, die mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen auftreten können. Diese Bauchschmerzen können Anzeichen einer schweren und möglicherweise tödlich verlaufenden Entzündung der Bauchspeicheldrüse (Pankreatitis) sein.
- Sie eine neu auftretende oder sich verstärkende Kurzatmigkeit oder Husten haben, da dies Symptome einer schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Lungenkomplikation (pulmonale Toxizität) sein können.
- Sie Medikamente, die Ihr Immunsystem beeinflussen können einnehmen oder eingenommen haben, wie Chemotherapeutika oder Immunsuppressiva.
- Sie eine Infektion haben, oder denken eine zu haben. Einige Infektionen können schwerwiegend sein und durch Viren, Bakterien oder andere Ursachen verursacht werden, die lebensbedrohlich sein können.
- bei Ihnen ein pfeifendes Atemgeräusch (Keuchen)/Atemnot, Nesselsucht, Juckreiz oder Schwellungen (Anzeichen einer Infusionsreaktion) auftreten. Nähere Informationen finden Sie unter „Infusionsreaktionen“ in Abschnitt 4.
- bei Ihnen irgendwelche Probleme auftreten, die mit einer Änderung der Sensibilität der Haut, vor allem an den Händen oder Füßen, wie zum Beispiel Taubheitsgefühl, Kribbeln, ein brennendes Gefühl, Schmerzen, Unwohlsein oder Schwäche (Neuropathie) einhergehen.
- bei Ihnen Kopfschmerzen, Müdigkeit, Schwindelgefühl, Blässe (Blutarmut), oder ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse unter der Haut auftreten, oder Sie nach einer Blutabnahme länger als gewöhnlich bluten, oder wenn Sie unter Zahnfleischblutungen leiden (Thrombozytopenie).
- Sie Schüttelfrost haben oder Zittern, oder Ihnen warm ist. In diesen Fällen sollten Sie Ihre Temperatur messen, da Sie Fieber haben könnten. Fieber bei einer gleichzeitig niedrigen Anzahl weißer Blutkörperchen kann ein Zeichen einer schweren Infektion sein.
- bei Ihnen Schwindel, verringertes Wasserlassen, Verwirrtheit, Erbrechen, Übelkeit, Schwellungen, Kurzatmigkeit, oder Herzrhythmusstörungen auftreten (dies kann auf eine potenziell lebensbedrohliche Komplikation, das sogenannte Tumorlysesyndrom, hinweisen).
- bei Ihnen grippeähnliche Symptome auftreten, auf die ein schmerzhafter roter oder violetter Hautausschlag folgt, der sich ausdehnt und Blasen bildet, inklusive ausgedehnter Ablösung der Haut, die lebensbedrohlich sein kann (dies kann auf eine schwere Hautreaktion, das sogenannte Stevens-Johnson-Syndrom und eine Toxisch epidermale Nekrolyse, hinweisen).
- Sie neue oder sich verstärkende Magenschmerzen, Übelkeit, Erbrechen, Verstopfung haben, da dies Symptome einer schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Magen- oder Darmkomplikation (gastrointestinale Komplikationen) sein können.
- Sie ungewöhnliche Ergebnisse des Lebertests haben, da diese auf einen schwerwiegenden und möglicherweise tödlichen Leberschaden (Hepatotoxizität) hinweisen können. Eine

Lebererkrankung und andere Erkrankungen, die Sie bereits vor Beginn der Behandlung mit Adcetris hatten sowie auch Arzneimittel die Sie momentan einnehmen, können das Risiko einer Lebererkrankung erhöhen.
- Sie sich müde fühlen, häufig Wasserlassen müssen, unter vermehrtem Durst, gesteigertem Appetit mit ungewolltem Gewichtsverlust oder Reizbarkeit leiden (Hyperglykämie).
- Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.

Ihr Arzt wird regelmäßige Blutuntersuchungen durchführen, um sicherzustellen, dass für Sie der Erhalt des Medikaments sicher ist.

Anwendung von Adcetris zusammen mit anderen Arzneimitteln

Informieren Sie Ihren Arzt, wenn Sie andere Arzneimittel einnehmen, kürzlich andere Arzneimittel eingenommen haben oder beabsichtigen, andere Arzneimittel einzunehmen. Dies gilt auch, wenn es sich um pflanzliche oder nicht verschreibungspflichtige Arzneimittel handelt.

Schwangerschaft, Stillzeit und Fortpflanzungsfähigkeit

Sie und Ihr Partner müssen während der Zeit der Behandlung mit diesem Arzneimittel zwei wirksame Methoden zur Empfängnisverhütung anwenden. Frauen müssen die Empfängnisverhütung bis 6 Monate nach der letzten Dosis von Adcetris weiterführen.

Sie sollten dieses Arzneimittel nicht anwenden, wenn Sie schwanger sind, es sei denn, Sie und Ihr Arzt entscheiden, dass der Nutzen für Sie das potenzielle Risiko für das ungeborene Kind überwiegt.

Es ist wichtig, Ihren Arzt vor und während der Behandlung zu informieren, wenn Sie schwanger sind, glauben schwanger zu sein, oder eine Schwangerschaft planen.

Wenn Sie stillen, sollten Sie mit Ihrem Arzt besprechen, ob Sie dieses Arzneimittel erhalten sollten.

Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern wird empfohlen, während der Behandlung mit diesem Arzneimittel und bis zu 6 Monaten nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

Verkehrstüchtigkeit und Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Die Behandlung kann Ihre Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen beeinträchtigen. Lenken Sie kein Fahrzeug und bedienen Sie keine Werkzeuge oder Maschinen, wenn Sie sich während der Behandlung unwohl fühlen.

Adcetris enthält Natrium

Eine Dosis enthält maximal 2,1 mmol (47 mg) Natrium pro Dosis. Wenn Sie eine kochsalzarme Diät einhalten müssen, sollten Sie dies berücksichtigen.

3. Wie wird Adcetris verabreicht?

Wenn Sie irgendwelche Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie den Arzt oder die Pflegekraft, der/die Ihnen die Infusion verabreicht.

Dosierung und Anwendungshäufigkeit

Die Dosierung dieses Arzneimittels hängt von Ihrem Körpergewicht ab. Die normale Startdosis von Adcetris beträgt 1,8 mg/kg, einmal alle 3 Wochen für nicht länger als ein Jahr. Ihr Arzt kann Ihre Startdosis auf 1,2 mg/kg verringern, wenn Sie Nieren- oder Leberprobleme haben.

Adcetris darf nur Erwachsenen verabreicht werden. Es ist nicht für die Anwendung bei Kindern bestimmt.

Wie wird Adcetris verabreicht?

Dieses Medikament wird Ihnen als Infusion in eine Vene (intravenös) gegeben. Es wird von Ihrem Arzt oder einer Pflegekraft über 30 Minuten verabreicht. Ihr Arzt oder Pflegekraft wird Sie während und nach der Infusion überwachen.

Wenn Sie Fragen zur Anwendung des Arzneimittels haben, fragen Sie Ihren Arzt.

4. Welche Nebenwirkungen sind möglich?

Wie alle Arzneimittel kann auch dieses Arzneimittel Nebenwirkungen haben, die aber nicht bei jedem auftreten müssen.

Infusionsreaktionen

Arzneimittel dieser Art (monoklonale Antikörper) können Infusionsreaktionen verursachen, wie:
- Hautausschlag.
- Kurzatmigkeit.
- Atembeschwerden.
- Engegefühl in der Brust.
- Fieber.
- Rückenschmerzen.

Infusionsreaktionen auf dieses Medikament treten bei mehr als 1 von 10 Personen auf.

Im Allgemeinen treten diese Reaktionen innerhalb von Minuten bis einige Stunden nach Beendigung der Infusion auf. Sie können sich jedoch auch mehr als einige Stunden nach Beendigung der Infusion entwickeln, auch wenn dies selten ist. Diese Infusionsreaktionen können einen schweren oder sogar tödlichen Verlauf nehmen (bekannt als eine anaphylaktische Reaktion). Es ist nicht bekannt, wie häufig infusionsbedingte Reaktionen auf dieses Arzneimittel schwerwiegend oder tödlich sind.

Es können Ihnen andere Medikamente verabreicht werden, wie zum Beispiel
- Antihistaminika, Kortikosteroide oder Paracetamol,

um die oben genannten Reaktionen zu lindern, falls solche Reaktionen bei Ihnen schon früher bei der Verabreichung von Arzneimitteln dieser Art aufgetreten sind.

Wenn Sie der Meinung sind, dass Sie zuvor schon einmal eine ähnliche Reaktion hatten, informieren Sie Ihren Arzt, BEVOR Ihnen dieses Arzneimittel verabreicht wird.
Wenn Sie eine Infusionsreaktion (wie zuvor beschrieben) entwickeln, kann Ihr Arzt die Verabreichung des Arzneimittels stoppen und eine unterstützende Behandlung einleiten.
Wenn Ihre Infusion neu gestartet wird, kann Ihr Arzt die Zeit verlängern, über die Ihnen die Infusion verabreicht wird, damit Sie diese möglicherweise besser vertragen.

Informieren Sie sofort Ihren Arzt, wenn Sie eines der folgenden Symptome bemerken, da einige davon auf schwere und möglicherweise lebensbedrohliche Zustände hinweisen könnten:
- Symptome einer progressiven multifokalen Leukoenzephalopathie (PML) wie Verwirrung, Denkstörungen, Gedächtnisverlust, verschwommenes Sehen oder Verlust des Sehvermögens, verminderte Kraft, verringerte Kontrolle oder Empfindungen in einem Arm oder Bein, eine Veränderung in der Art zu gehen oder ein Verlust des Gleichgewichts (weitere Informationen finden Sie unter Abschnitt 2). Die Häufigkeit dieser Erkrankung ist auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar.

- Anzeichen einer Entzündung der Bauchspeicheldrüse (*Pankreatitis*) solche wie schwere und anhaltende Bauchschmerzen, mit oder ohne Übelkeit und Erbrechen (betrifft weniger als 1 von 100 Behandelten).
- Kurzatmigkeit oder Husten (betrifft mehr als 1 von 100 Behandelten)
- Grippeähnliche Symptome, gefolgt von schmerzhaftem roten oder violetten Ausschlag, der sich ausdehnt und Blasen bildet, inklusive ausgedehnter Ablösung der Haut (betrifft weniger als 1 von 1.000 Behandelten).
- Eine Änderung der Sensibilität der Haut, vor allem an den Händen oder Füßen, wie Taubheitsgefühl, Kribbeln, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, Schwäche, oder Schmerzen an den Händen oder Füßen (Neuropathie, betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten).
- Ein Gefühl von Schwäche (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten).
- Verstopfung (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten).
- Durchfall, Erbrechen (betrifft mehr als 1 von 10 Behandelten).
- Schüttelfrost oder Zittern (betrifft weniger als 1 von 10 Behandelten).
- Müdigkeit, häufiges Wasserlassen, vermehrter Durst, gesteigerter Appetit mit ungewolltem Gewichtsverlust und Reizbarkeit (dies können Anzeichen einer Hyperglykämie sein, die weniger als 1 von 10 Behandelten betrifft).
- Ungewöhnliche Blutungen oder Blutergüsse unter der Haut, oder wenn Sie nach einer Blutabnahme länger als gewöhnlich bluten, oder wenn Sie unter Zahnfleischblutungen leiden (dies können Symptome einer Thrombozytopenie sein, die weniger als 1 von 10 Behandelten betrifft).
- Kopfschmerzen, Schwindelgefühl, Blässe (dies können Anzeichen einer Blutarmut sein, die weniger als 1 von 10 Behandelten betrifft).

Die folgenden Nebenwirkungen können bei Ihnen auftreten:

Sehr häufige Nebenwirkungen (bei mehr als 1 von 10 Behandelten):
- Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen.
- Infektion.
- Übelkeit.
- Juckreiz.
- Ungewöhnlicher Haarausfall oder dünner werdendes Haar.
- Muskelschmerzen.

Häufige Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 10 Behandelten)
- Eine Infektion im Blut (Sepsis) und/oder septischer Schock (eine lebensbedrohliche Form der Sepsis), Husten, Infektionen der oberen Atemwege, Lungenentzündung.
- verminderte Anzahl von Blutplättchen.
- Schwindel.
- Gelenkschmerzen oder schmerzhafte, geschwollene Gelenke.
- Blasen, die eine Kruste oder Schorf bilden.
- Erhöhte Blutzuckerspiegel.
- Erhöhte Leberenzymwerte.

Gelegentlich auftretende Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 100 Behandelten):
- Tumorlyse-Syndrom - ein potenziell lebensbedrohlicher Zustand, bei dem Schwindel, verringertes Wasserlassen, Verwirrtheit, Erbrechen, Übelkeit, Schwellungen, Atemnot, oder Herzrhythmusstörungen auftreten können.
- Wunde, cremig-gelbe, erhabene Stellen im Mund (Soor).

Selten auftretende Nebenwirkungen (bei weniger als 1 von 1.000 Behandelten):
- Stevens-Johnson-Syndrom und Toxisch epidermale Nekrolyse - eine seltene, schwere Erkrankung, bei der grippeähnliche Symptome auftreten, auf die ein schmerzhafter roter oder violetter Hautausschlag folgt, der sich ausdehnt und Blasen bildet, inklusive ausgedehnter Ablösung der Haut.

Nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar)
- Verringerte Anzahl von weißen Blutkörperchen mit Fieber.

Meldung von Nebenwirkungen
Wenn Sie Nebenwirkungen bemerken, wenden Sie sich an Ihren Arzt. Dies gilt auch für Nebenwirkungen, die nicht in dieser Packungsbeilage angegeben sind. Sie können Nebenwirkungen auch direkt über das in Anhang V aufgeführte nationale Meldesystem anzeigen. Indem Sie Nebenwirkungen melden, können Sie dazu beitragen, dass mehr Informationen über die Sicherheit dieses Arzneimittels zur Verfügung gestellt werden.

5. Wie ist Adcetris aufzubewahren?

Bewahren Sie dieses Arzneimittel für Kinder unzugänglich auf.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nach dem auf dem Etikett der Durchstechflasche und dem Umkarton nach „Verwendbar bis:" angegebenen Verfalldatum nicht mehr verwenden. Das Verfalldatum bezieht sich auf den letzten Tag des angegebenen Monats.

Ungeöffnete Durchstechflasche: Im Kühlschrank lagern (2 bis 8 °C). Nicht einfrieren.
Die Durchstechflasche im Umkarton aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Rekonstituierte/verdünnte Lösung: Sofort verwenden oder im Kühlschrank (2 bis °C) lagern und innerhalb von 24 Stunden verwenden.

Sie dürfen dieses Arzneimittel nicht verwenden, wenn Sie vor der Verabreichung Folgendes bemerken: Partikel oder Verfärbungen.

Entsorgen Sie Arzneimittel nicht im Abwasser oder Haushaltsabfall. Der Arzt oder Pflegekraft wird dieses Arzneimittel entsorgen. Sie tragen damit zum Schutz der Umwelt bei.

6. Inhalt der Packung und weitere Informationen

Was Adcetris enthält

- Der Wirkstoff ist Brentuximab Vedotin. Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximab Vedotin. Nach Rekonstitution enthält jeder ml Lösung 5 mg Adcetris.
- Die sonstigen Bestandteile sind: Citronensäure-Monohydrat, Natriumcitratdihydrat, α,α-Trehalosedihydrat und Polysorbat 80. Siehe Abschnitt 2 für weitere Informationen über Natrium.

Wie Adcetris aussieht und Inhalt der Packung

Adcetris ist ein weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung in einer Durchstechflasche aus Glas.

Jede Packung Adcetris enthält eine Durchstechflasche.

Pharmazeutischer Unternehmer

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dänemark

Hersteller

Takeda Austria GmbH
St. Peter-Straβe 25
A-4020 Linz
Österreich

Takeda Italia S.p.A.
Via Crosa, 86
28065 Cerano (NO)
Italien

Falls weitere Informationen über das Arzneimittel gewünscht werden, setzen Sie sich bitte mit dem örtlichen Vertreter des Pharmazeutischen Unternehmers in Verbindung:

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 A.E
Tel: +30 210 6729570
gr.info@takeda.com

España
Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 14 99 00
spain@takeda.com

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

France
Takeda France
Tel. +33 1 46 25 16 16

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

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

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

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

Κύπρος
Takeda Pharma A/S
Τηλ: +45 46 77 11 11

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

România
Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

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

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

Suomi/Finland
Takeda Oy
Tel. +358 20 746 5000

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

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

Diese Packungsbeilage wurde zuletzt überarbeitet im .

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen.
Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.
Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Packungsbeilage aktualisiert werden.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur http://www.ema.europa.eu/ verfügbar.

Die folgenden Informationen sind nur für medizinisches Fachpersonal bestimmt:

Anleitung zur Rekonstitution

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml rekonstituiert werden. Jede Durchstechflasche enthält eine 10 %ige Überfüllung, resultierend in 55 mg Adcetris pro Durchstechflasche und einer Gesamtrekonstitutionsmenge von 11 ml.

1. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt in den Kuchen.

2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung mit einem End-pH von 6,6.
4. Die rekonstituierte Lösung muss visuell auf ungelöste Fremdpartikel und/oder Verfärbungen überprüft werden. Sollte eines von beiden festgestellt werden, verwerfen Sie das Arzneimittel.

Zubereitung der Infusionslösung

Die entsprechende Menge an rekonstituiertem Adcetris muss aus der/den Durchstechflasche(n) entnommen und in einen Infusionsbeutel mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion hinzugefügt werden, um eine Endkonzentration von 0,4 bis 1,2 mg/ml Adcetris zu erreichen.
Das empfohlene Volumen des Verdünnungsmittels beträgt 150 ml.
Bereits rekonstituiertes Adcetris kann auch in 5 %-Dextrose zur Injektion oder in Ringer-Laktat-Injektionslösung verwendet werden.

Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die Adcetris-Lösung zu mischen. NICHT SCHÜTTELN.

Nach der Entnahme der zu verdünnenden Menge muss der nicht verwendete Inhalt der Durchstechflasche entsprechend den nationalen Richtlinien entsorgt werden.

Zu der vorbereiteten Adcetris-Infusionslösung oder dem intravenösen Infusionsset dürfen keine anderen Arzneimitteln hinzugefügt werden. Die Infusionsleitung muss nach der Verabreichung mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9 %, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion, 5 %-Dextrose-Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung gespült werden.

Nach dem Verdünnen sollte die Adcetris Lösung sofort mit der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit infundiert werden.

Die Aufbewahrungszeit zwischen der Rekonstitution bis zur Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten.

Entsorgung

Adcetris ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.