

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADCETRIS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 50 mg brentuksimabvedotin.

Etter rekonstituering (se pkt. 6.6) inneholder hver ml 5 mg brentuksimabvedotin.

ADCETRIS er et antistoff-legemiddelkonjugat som består av et CD30-rettet monoklonalt antistoff (rekombinant kimært immunglobulin G1 [IgG1], produsert ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesisk hamster) som er kovalent bundet til antimikrotubuli-midlet monometylauristatin E (MMAE).

Hjelpestoffer med kjent effekt

Hvert hetteglass inneholder ca. 13,2 mg natrium.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvit til gråhvit kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

ADCETRIS er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær CD30+ Hodgkins lymfom (HL):

1. etter autolog stamcelletransplantasjon (ASCT) eller
2. etter minst to tidligere behandlinger når ASCT eller kjemoterapi med flere legemidler ikke er et behandlingsalternativ.

ADCETRIS er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ HL med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter ASCT (se pkt. 5.1).

ADCETRIS er indisert til behandling av voksne pasienter med residiverende eller refraktær systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL).

ADCETRIS er indisert til behandling av voksne pasienter med CD30+ kutant T-cellelymfom (CTCL) etter minst 1 tidligere systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Brentuksimabvedotin skal administreres under tilsyn av en lege med erfaring i bruk av legemidler mot kreft.

Dosering

Anbefalt dose er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke.

Anbefalt startdose for rebehandling av pasienter med residiverende eller refraktær HL eller sALCL, som tidligere har respondert på behandling med ADCETRIS, er 1,8 mg/kg administrert som en intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke. Alternativt kan behandling startes med siste tolererte dose (se pkt. 5.1).

Nedsatt nyrefunksjon

Den anbefalte startdosen til pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon er 1,2 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon over 30 minutter hver 3. uke. Pasienter med nedsatt nyrefunksjon skal overvåkes nøye for eventuelle bivirkninger (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Den anbefalte startdosen til pasienter med nedsatt leverfunksjon er 1,2 mg/kg gitt som en intravenøs infusjon over 30 minutter hver 3. uke. Pasienter med nedsatt leverfunksjon skal overvåkes nøye for eventuelle bivirkninger (se pkt. 5.2).

Hvis pasientens vekt er over 100 kg, skal 100 kg benyttes ved doseberegningen (se pkt. 6.6).

Fullstendige blodtelling skal utføres før hver dose av denne behandlingen administreres (se pkt. 4.4).

Pasienter skal overvåkes under og etter infusjon (se pkt. 4.4).

Behandlingen skal fortsette frem til sykdomsprogresjon eller uakseptabel toksisitet (se pkt. 4.4).

Pasienter med residiverende eller refraktær HL eller sALCL som oppnår stabil sykdom eller forbedring skal gjennomgå minst 8 sykluser og inntil maksimalt 16 sykluser (ca. ett år) (se pkt. 5.1).

For pasienter med HL med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter ASCT, bør behandling med ADCETRIS påbegynnes etter bedring fra ASCT, basert på klinisk skjønn. Disse pasientene bør motta opptil 16 sykluser (se pkt. 5.1).

Pasienter med CTCL bør gjennomgå opptil 16 sykluser (se pkt. 5.1).

Dosejusteringer

Nøytropeni

Hvis det utvikles nøytropeni under behandlingen, skal dette håndteres ved å utsette doser. Se tabell 1 nedenfor for egnede doseringsanbefalinger (se også pkt. 4.4).

Tabell 1: Doseringsanbefalinger ved nøytropeni

Alvorlighetsgrad av nøytropeni (tegn og symptomer [forkortet beskrivelse av CTCAE^a])	Endring av doseringsplan
Grad 1 (< LLN–1500/mm ³ < LLN–1,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 2 (< 1500–1000/mm ³ < 1,5–1,0 x 10 ⁹ /l)	Fortsett med samme dose og plan
Grad 3 (< 1000–500/mm ³ < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Vent med å gi dosen inntil toksisitet går tilbake til ≤ grad 2 eller baseline, og gjenoppta deretter behandlingen med samme dose og plan ^b . Vurder vekstfaktorstøtte (G-CSF eller GM-CSF) i etterfølgende sykluser for pasienter som utvikler grad 3 eller grad 4 nøytropeni.

^a. Gradering basert på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se "Neutrophils/granulocytes", LLN = lower limit of normal (nedre normalgrense)

^b. Pasienter som utvikler grad 3 eller grad 4 lymfopeni, kan fortsette behandlingen uten avbrytelser.

Perifer nevropati

Hvis perifer sensorisk eller motorisk nevropati oppstår eller forverres under behandling, må du se tabell 2 nedenfor for egnede doseringsanbefalinger (se pkt. 4.4).

Tabell 2: Doseringsanbefalinger for ny eller forverret perifer sensorisk eller motorisk nevropati

Alvorlighetsgrad av perifer sensorisk eller motorisk nevropati (tegn og symptomer [forkortet beskrivelse av CTCAE^a])	Endring av dose og plan
Grad 1 (parestesi og/eller tap av reflekser, uten tap av funksjon)	Fortsett med samme dose og plan
Grad 2 (interfererer med funksjon, men ikke hverdagsaktiviteter) eller Grad 3 (interfererer med hverdagsaktiviteter)	Vent med å gi dosen inntil toksisitet går tilbake til ≤ grad 1 eller baseline, og start behandlingen på nytt med en redusert dose på 1,2 mg/kg hver 3. uke
Grad 4 (sensorisk nevropati, som er funksjonshemmende, eller motorisk nevropati, som er livstruende eller fører til lammelse)	Avbryt behandling

^a. Gradering basert på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se "neuropathy: motor", neuropathy: sensory" og "neuropathic pain".

Eldre

Basert på populasjonsfarmakokinetiske analyser (se pkt. 5.2) og sikkerhetsprofilen hos eldre pasienter, som er i samsvar med sikkerhetsprofilen hos voksne pasienter, er doseringsanbefalingene for pasienter ≥ 65 år de samme som for voksne pasienter.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt hos barn under 18 år har ikke blitt fastslått ennå. Tilgjengelige data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men ingen doseringsanbefalinger kan gis.

I prekliniske studier er det observert thymusdepleksjon (se pkt. 5.3).

Administrasjonsmåte

Den anbefalte dosen med ADCETRIS infunderes i løpet av 30 minutter.

For instruksjoner vedrørende rekonstituering og fortykning av dette legemidlet før administrering, se pkt. 6.6.

Brentuksimabvedotin må ikke administreres som en intravenøs direkte injeksjon eller bolus. Brentuksimabvedotin skal administreres via en separat intravenøs slange, og må ikke blandes med andre legemidler (se pkt. 6.2).

4.3 Kontraindikasjoner

Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.

Kombinert bruk av bleomycin og brentuksimabvedotin forårsaker pulmonal toksisitet.

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

Progressiv multifokal leukoencefalopati

Reaktivering av John Cunningham virus (JCV) som fører til progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) og dødsfall, kan oppstå hos pasienter som behandles med brentuksimabvedotin. PML er rapportert hos pasienter som fikk denne behandlingen etter å ha fått flere tidligere kjemoterapiregimer. PML er en sjelden demyeliniserende sykdom i sentralnervesystemet som stammer fra reaktivering av latent JCV, og er ofte fatal.

Pasienter skal overvåkes nøye for nye eller forverrede nevrologiske, kognitive eller atferdsmessige tegn eller symptomer, som kan være en indikasjon på PML. Dosering av brentuksimabvedotin skal stoppes hvis PML mistenkes. Anbefalt evaluering av PML inkluderer nevrologisk konsultasjon, gadoliniumforsterket magnetresonanstomografi av hjernen og cerebrospinalvæskeanalyse for JCV-DNA ved polymerasekjedereaksjon eller en hjernebiopsi med bevis på JCV. En negativ JCV PCR utelukker ikke PML. Ytterligere oppfølging og evaluering kan være berettiget hvis det ikke kan fastslås en alternativ diagnose. Dosering med brentuksimabvedotin skal seponeres permanent hvis PML diagnostiseres.

Legen bør være spesielt oppmerksom på symptomer som tyder på PML, som pasienten kanskje ikke legger merke til (f.eks. kognitive, nevrologiske eller psykiatriske symptomer).

Pankreatitt

Akutt pankreatitt har blitt observert hos pasienter behandlet med brentuksimabvedotin. Fatale utfall har vært rapportert.

Pasienter skal overvåkes nøye for ny eller forverret magesmerte, som kan tyde på akutt pankreatitt. Vurdering av pasienten kan inkludere fysisk undersøkelse, laboratorieundersøkelse av serum amylase og serum lipase, og bildediagnostikk av magen som ultralyd eller andre egnede diagnostiske tiltak. Brentuksimabvedotin skal holdes tilbake ved mistanke om tilfeller av akutt pankreatitt. Brentuksimabvedotin skal seponeres hvis akutt pankreatitt bekreftes ved diagnose.

Lungetoksisitet

Tilfeller av lungetoksisitet, inklusiv pneumonitt, interstitiell lungesykdom og akutt lungesviktsyndrom (ARDS), noen med fatalt utfall, har vært rapportert hos pasienter som har fått brentuksimabvedotin. Selv om en årsakssammenheng med brentuksimabvedotin ikke er klarlagt, kan ikke risikoen for

lungetoksisitet utelukkes. Ved tilfeller av nye eller forverrede lungesyntomer (f.eks. hoste, dyspné), skal en rask diagnostisk vurdering utføres og pasienten skal motta egnet behandling. Vurder å holde tilbake brentuksimabvedotin-dosen under utredning og inntil symptomatisk forbedring.

Alvorlige infeksjoner og opportunistiske infeksjoner

Alvorlige infeksjoner som pneumoni, stafylokokk-bakteriemi, sepsis/septisk sjokk (også med fatale utfall) og herpes zoster, cytomegalovirus (CMV) (reakivering) og opportunistiske infeksjoner som *Pneumocystis jiroveci*-pneumoni og oral candida, er rapportert hos pasienter behandlet med brentuksimabvedotin. Pasienter skal overvåkes nøye under behandlingen for utvikling av mulige alvorlige og opportunistiske infeksjoner.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Umiddelbare og forsinkede infusjonsrelaterte reaksjoner (IRR) samt anafylaktiske reaksjoner er rapportert.

Pasienter skal overvåkes nøye under og etter infusjon. Hvis det oppstår anafylaktiske reaksjoner, må administrasjon av brentuksimabvedotin avbrytes umiddelbart og permanent, og egnet medisinsk behandling skal gis.

Hvis det oppstår en IRR, skal infusjonen avbrytes og egnet medisinsk behandling igangsettes. Infusjonen kan startes på nytt med lavere hastighet når symptomene har opphørt. Pasienter som har opplevd en tidligere IRR skal premedisineres ved etterfølgende infusjoner. Premedisinering kan inkludere paracetamol, et antihistamin og et kortikosteroid.

IRR forekommer hyppigere og i alvorligere grad hos pasienter med antistoffer mot brentuksimabvedotin (se pkt. 4.8).

Tumorlysesyndrom

Tumorlysesyndrom (TLS) er rapportert ved bruk av brentuksimabvedotin. Pasienter med raskt prolifererende tumor og høy tumorbyrde er i risikozonen for tumorlysesyndrom. Disse pasientene skal overvåkes nøye og behandles etter beste medisinske praksis. Kontroll av TLS kan inkludere aggressiv hydrering, overvåkning av nyrefunksjon, korrigerende av elektrolyttabnormiteter, behandling mot hyperurikemi og støttende pleie.

Perifer nevropati

Behandling med brentuksimabvedotin kan forårsake perifer nevropati, både sensorisk og motorisk. Brentuksimabvedotin-indusert perifer nevropati er som regel en effekt av kumulativ eksponering for dette legemidlet, og er i de fleste tilfeller reversibelt.

I kliniske studier opplevde de fleste pasientene at symptomene ble bedret eller borte (se pkt. 4.8). Pasienter skal overvåkes for symptomer på nevropati, for eksempel hypoestesi, hyperestesi, parestesi, ubehag, en brennende fornemmelse, nevropatisk smerte eller svakhet. Pasienter som opplever ny eller forverret perifer nevropati kan ha behov for utsettelse og reduksjon av brentuksimabvedotin-dosen eller seponering av behandlingen (se pkt. 4.2).

Hematologiske toksisiteter

Grad 3 eller grad 4 anemi, trombocytopeni og langvarig (≥ 1 uke) grad 3 eller grad 4 nøyтроpeni kan forekomme ved bruk av brentuksimabvedotin. Fullstendige blodtelling skal utføres før hver dose administreres. Se avsnitt 4.2 hvis det utvikles grad 3 eller grad 4 nøyтроpeni.

Febril nøytropeni

Febril nøytropeni (feber av ukjent opphav uten klinisk eller mikrobiologisk dokumentert infeksjon med en absolutt nøytrofiltelling $< 1,0 \times 10^9/l$, feber $\geq 38,5$ °C; ref. CTCAE v3) er rapportert ved behandling med brentuksimabvedotin. Fullstendige blodtelling skal utføres før hver dose under denne behandlingen administreres. Pasienter skal overvåkes nøye for feber og behandles etter beste medisinske praksis hvis det utvikles febril nøytropeni.

Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse

Stevens-Johnsons syndrom (SJS) og toksisk epidermal nekrolyse (TEN) er rapportert ved bruk av brentuksimabvedotin. Fatale tilfeller er rapportert. Hvis SJS eller TEN oppstår, må behandlingen med brentuksimabvedotin seponeres og egnet medisinsk behandling gis.

Gastrointestinale komplikasjoner

Gastrointestinale komplikasjoner inklusiv tarmobstruksjon, ileus, enterokolitt, nøytropen kolitt, erosjon, ulcus, perforasjon og blødning, noen ganger med fatalt utfall, har vært rapportert hos pasienter behandlet med brentuksimabvedotin. Ved tilfeller av nye eller forverrede gastrointestinale symptomer skal det utføres en rask diagnostisk utredning og egnet behandling gis.

Levertoksisitet

Levertoksisitet i form av forhøyede nivåer av alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) er rapportert med brentuksimabvedotin. Alvorlige tilfeller av levertoksisitet, inklusiv fatale utfall, har også forekommet. Pre-eksisterende leversykdom, komorbiditet og samtidige legemidler kan også øke risikoen. Leverfunksjon bør testes før behandlingsoppstart og rutinemessig overvåkes hos pasienter som behandles med brentuksimabvedotin. Pasienter som opplever levertoksisitet kan ha behov for utsettelse eller endring av brentuksimabvedotin-dosen eller seponering av behandlingen.

Hyperglykemi

Hyperglykemi er rapportert under kliniske studier av pasienter med forhøyet kroppsmasseindeks (BMI) med eller uten diabetes mellitus i anamnesen. Alle pasienter som opplever en episode med hyperglykemi, må imidlertid få serumglukosen sin nøye kontrollert. Diabetesbehandling administreres etter behov.

Nedsatt nyre- og leverfunksjon

Det foreligger begrenset erfaring hos pasienter med nedsatt nyre- og leverfunksjon. Tilgjengelige data indikerer at MMAE-clearance kan påvirkes av alvorlig nedsatt nyrefunksjon, nedsatt leverfunksjon, samt av lave albuminkonsentrasjoner i serum (se pkt. 5.2).

CD30+ CTCL

Graden av behandlingseffekt ved andre CD30 + CTCL-undertyper enn MF (mycosis fungoides) og pcALCL (primært kutant anaplastisk storcellet lymfom) er ikke klar fordi man mangler god nok evidens. I to enarmede fase II-studier av brentuksimabvedotin er effekt mot sykdom vist for undertyperne Sézarys syndrom (SS), lymfomatoid papulose (LyP) og blandet CTCL-histologi. Disse dataene tyder på at sikkerhet og effekt kan ekstrapoleres til andre CTCL CD30+-undertyper. Likevel bør ADCETRIS brukes med forsiktighet hos andre CD30+ CTCL-pasienter og etter grundig og individuell vurdering av potensiell nytte/risiko (se pkt. 5.1).

Natriuminnhold i hjelpestoffer

Dette legemidlet inneholder maksimalt 2,1 mmol (eller 47 mg) natrium per dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (saltfattig kost).

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Interaksjon med legemidler metabolisert via CYP3A4 (CYP3A4-hemmere/induktorer)

Samtidig administrasjon med brentuksimabvedotin og ketokonazol, en sterk CYP3A4- og P-gp-hemmer, økte eksponeringen for antimikrotubulimidlet MMAE med ca. 73 % og endret ikke plasmaeksponeringen for brentuksimabvedotin. Samtidig administrasjon av brentuksimabvedotin og sterke CYP3A4- og P-gp-hemmere kan derfor øke forekomsten av nøytropeni. Hvis nøytropeni utvikles, se tabell 1: Doseringsanbefalinger for nøytropeni (se pkt. 4.2).

Samtidig administrasjon av brentuksimabvedotin og rifampicin, en sterk CYP3A4-hemmer, endret ikke plasmaeksponeringen for brentuksimabvedotin. Selv om farmakokinetiske data er begrenset, ser det ut til at samtidig behandling med rifampicin reduserer plasmakonsentrasjonen av MMAE-metabolitter som kan analyseres.

Samtidig administrasjon av midazolam, et CYP3A4-substrat, og brentuksimabvedotin, endret ikke metabolismen til midazolam. Brentuksimabvedotin ventes derfor ikke å endre eksponeringen for legemidler som metaboliseres av CYP3A4-enzymet.

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner

Fertile kvinner må bruke to effektive antikonsepsjonsmetoder under behandling med brentuksimabvedotin og i inntil 6 måneder etter behandlingen.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av brentuksimabvedotin hos gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se punkt 5.3).

Brentuksimabvedotin skal ikke brukes under graviditet med mindre fordelene for moren oppveier mulig risiko for fosteret. Hvis en gravid kvinne må behandles, må hun informeres nøye om den mulige risikoen for fosteret.

Se avsnittet Fertilitet nedenfor vedrørende råd for kvinner med mannlige partnere som behandles med brentuksimabvedotin.

Amming

Det foreligger ingen data om hvorvidt brentuksimabvedotin eller metabolitter utskilles i morsmelk hos mennesker.

En risiko for nyfødte/spedbarn kan ikke utelukkes.

Tatt i betraktning fordelene av amming for barnet og fordelene av behandling for moren, må det tas en beslutning om ammingen skal opphøre eller om behandlingen skal avsluttes/avstås fra.

Fertilitet

I prekliniske studier har behandling med brentuksimabvedotin ført til testikkeltoksisitet, og kan påvirke mannlig fertilitet. MMAE er påvist å ha aneugene egenskaper (se pkt. 5.3). Menn som

behandles med dette legemidlet, rådes derfor til å få sædprøver nedfrost og lagret før behandling. Menn som behandles med dette legemidlet, frarådes å befrukte en kvinne under behandling og i inntil 6 måneder etter siste dose.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Brentuksimabvedotin kan ha en liten påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

Sikkerhetsprofilen til ADCETRIS er basert på tilgjengelige kliniske data, ”the Named Patient Program” (NPP) og erfaring etter markedsføring per dags dato. Bivirkningsfrekvensene beskrevet nedenfor og i tabell 3 er basert på data generert fra kliniske studier.

I det sammenslåtte datasettet for ADCETRIS som monoterapi på tvers av HL-, sALCL- og CTCL-studiene (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 og C25007, se pkt. 5.1), var de vanligste bivirkningene ($\geq 10\%$) infeksjoner, perifer sensorisk nevropati, kvalme, fatigue, diaré, pyreksi, øvre luftveisinfeksjon, nøyтроpeni, utslett, hoste, oppkast, artralgi, perifer motorisk nevropati, infusjonsrelaterte reaksjoner, pruritus, konstipasjon, dyspné, vekttap, myalgi og abdominalsmerter.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 12 % av pasientene. Frekvensen av unike alvorlige bivirkninger var $\leq 1\%$.

Bivirkninger førte til avbrutt behandling hos 24 % av pasienter som fikk brentuksimabvedotin.

Sikkerhetsdata hos pasienter behandlet på nytt med ADCETRIS (SGN35-006, se pkt. 5.1) var i overensstemmelse med dataene fra de kombinerte pivotale fase 2-studiene, med unntak av perifer motorisk nevropati, som hadde en høyere insidens (28 % kontra 9 % i de pivotale fase 2-studiene), og var primært av grad 2. Pasientene hadde også en høyere insidens av artralgi, anemi grad 3 og ryggsmerte enn pasientene i de kombinerte pivotale fase 2-studiene.

Sikkerhetsdata hos pasienter med residiverende eller refraktær HL som ikke hadde gjennomgått autolog stamcelletransplantasjon og som var behandlet med anbefalt dose på 1,8 mg/kg hver 3. uke i en enkeltarmet fase 4-studie (n=60), fase 1-doseeskaleringsstudier og kliniske farmakologistudier (n=15 pasienter) og i NPP (n=26 pasienter) (se pkt. 5.1) var i overensstemmelse med sikkerhetsprofilen i de pivotale kliniske studiene.

Liste over bivirkninger i tabellform

Bivirkninger av ADCETRIS er oppført etter MedDRA organklassesystem og foretrukket betegnelse (se tabell 3). Innen hver organklasse er bivirkninger oppført under frekvenskategoriene: Svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$), ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data).

Tabell 3: Bivirkninger av ADCETRIS

Organklasse	Bivirkninger
Infeksiøse og parasittære sykdommer	
Svært vanlige:	Infeksjon ^a , øvre luftveisinfeksjon
Vanlige:	Herpes zoster, pneumoni, herpes simplex, oral candidiasis
Mindre vanlige:	Pneumocystis jiroveci-pneumoni, stafylokokkbakteriemi, cytomegalovirus-infeksjon eller reaktivering, sepsis/septisk sjokk
Frekvens ikke kjent:	Progressiv multifokal levkoencefalopati
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	
Svært vanlige:	Nøytropeni
Vanlige:	Anemi, trombocytopeni
Mindre vanlige:	Febril nøytropeni
Forstyrrelser i immunsystemet	
Mindre vanlige:	Anafylaktisk reaksjon
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	
Vanlige:	Hyperglykemi
Mindre vanlige:	Tumorlysesyndrom
Nevrologiske sykdommer	
Svært vanlige:	Perifer sensorisk nevropati, perifer motorisk nevropati
Vanlige:	Svimmelhet
Mindre vanlige:	Demyeliniserende polyneuropati
Sykdommer i respirasjonsorganer, thorax og mediastinum	
Svært vanlige:	Hoste, dyspné
Gastrointestinale sykdommer	
Svært vanlige:	Kvalme, diaré, brekninger, forstoppelse, magesmerter
Mindre vanlige:	Akutt pankreatitt
Sykdommer i lever og galleveier	
Vanlige:	Økt alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT)
Hud- og underhudssykdommer	
Svært vanlige:	Utslett ^a , pruritus
Vanlige:	Alopesi
Mindre vanlige:	Stevens-Johnsons syndrom /toksisk epidermal nekrolyse
Sykdommer i muskler, bindevev og skjelett	
Svært vanlige:	Artralgi, myalgi
Vanlige:	Ryggsmerter
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	
Svært vanlige:	Fatigue, pyreksi, infusjonsrelaterte reaksjoner ^a
Vanlige:	Frysninger
Undersøkelser	
Svært vanlige:	Vekttap

^a. Representerer sammenslåing av foretrukne termer.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Nøytropeni

I kliniske studier førte nøytropeni til utsettelse av doser hos 14 % av pasientene. Nøytropeni grad 3 ble rapportert hos 13 % av pasientene og nøytropeni grad 4 ble rapportert hos 5 %. Ingen av pasientene hadde behov for dosereduksjon eller seponering av behandlingen på grunn av nøytropeni.

Alvorlig og langvarig (≥ 1 uke) nøytropeni kan forekomme med denne behandlingen, hvilket kan øke risikoen for at pasienter utvikler alvorlige infeksjoner. Febril nøytropeni ble rapportert hos < 1 % av pasientene (se pkt. 4.2).

I den pivotale fase 2-populasjonen (SG035-0003 og SG035-0004) var median varighet av grad 3 eller grad 4 nøytropeni begrenset (1 uke). 2 % av pasientene hadde grad 4 nøytropeni som varte i ≥ 7 dager. Færre enn halvparten av pasientene i den pivotale fase 2-populasjonen med grad 3 eller grad 4 nøytropeni, hadde forbigående infeksjoner, og flesteparten av de forbigående infeksjonene var grad 1 eller grad 2.

Alvorlige infeksjoner og opportunistiske infeksjoner

I kliniske studier forekom alvorlige infeksjoner og opportunistiske infeksjoner hos 10 % av pasientene, mens sepsis eller septisk sjokk forekom hos < 1 % av pasientene. De hyppigst rapporterte opportunistiske infeksjonene var herpes zoster og herpes simplex.

Perifer nevropati

I kliniske studier forekom behandlingsindusert nevropati hos 59 % av populasjonen, mens perifer motorisk nevropati forekom hos 14 % av pasientene. Perifer nevropati førte til seponert behandling hos 15 %, dosereduksjon hos 15 % og utsatt dosering hos 17 % av pasientene. For pasienter som opplevde perifer nevropati, var median tid til debut 12 uker. Median behandlingsvarighet for pasienter som seponerte behandlingen på grunn av perifer nevropati, var 12 sykluser.

Blant pasienter som opplevde perifer nevropati i de pivotale fase 2-studiene (SG035-0003 og SG035-0004) og de randomiserte fase 3-studiene (SGN35-005 og C25001), var median oppfølgingstid fra behandlingsslutt til siste vurdering i intervallet 48,9 uker til 98 uker. Ved tidspunktet for siste vurdering viste de fleste pasientene (82-85 %) som opplevde perifer nevropati opphør eller forbedring av symptomene på perifer nevropati. Median tid fra start til opphør eller forbedring av alle bivirkninger var 16 uker til 23,4 uker.

Hos de fleste pasientene med residiverende eller refraktær HL eller sALCL som ble behandlet med brentuksimabvedotin på nytt (SGN35-006) (80 %), var symptomene på perifer nevropati bedret eller borte på tidspunktet for siste evaluering.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

IRR, som hodepine, utslett, ryggsmertor, oppkast, frysninger, kvalme, dyspné, pruritus og hoste, ble rapportert hos 13 % av pasientene. Anafylaktiske reaksjoner er rapportert (se pkt. 4.4). Symptomer på anafylaktisk reaksjon kan omfatte, men er ikke begrenset til, urtikaria, angioødem, hypotensjon og bronkospasmer.

Immunogenisitet

I kliniske studier ble pasienter regelmessig testet for antistoffer mot brentuksimabvedotin ved hjelp av en følsom elektrokjemiluminescerende immunologisk analyse. Det ble observert høyere forekomst av infusjonsrelaterte reaksjoner hos pasienter med antistoffer mot brentuksimabvedotin, enn hos pasienter som ble testet som forbigående positiv eller negativ.

Forekomsten av antistoffer mot brentuksimabvedotin samsvarte ikke med en klinisk signifikant reduksjon i serumnivå av brentuksimabvedotin, og førte ikke til redusert effekt av brentuksimabvedotin. Forekomst av antistoffer mot brentuksimabvedotin predikerer ikke nødvendigvis utvikling av IRR, men det var høyere forekomst av IRR hos pasienter som var vedvarende positive med hensyn til antistoffer mot legemiddel (anti-drug antibodies / ADA), enn hos pasienter med forbigående positiv ADA og aldri positiv ADA.

Det var en tendens til økt clearance av brentuksimabvedotin hos pediatriske pasienter som var bekreftet ADA-positive. Ingen pasienter < 12 år (0 av 11) og 2 pasienter ≥ 12 år (2 av 23) ble permanent ADA-positive.

Pediatrisk populasjon

Sikkerheten ble evaluert i en fase 1/2-studie med pediatriske pasienter i alderen 7-17 år (n = 36) med tilbakevendende eller refraktær (r/r) HL og sALCL (se pkt. 5.1). I denne studien med 36 pasienter ble det ikke rapportert noen sikkerhetsproblemer.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i [Appendix V](#).

4.9 Overdosering

Det finnes intet kjent antidot mot overdosering av brentuksimabvedotin. I tilfeller med overdosering skal pasienten overvåkes nøye for bivirkninger, spesielt nøytropeni, og støttende behandling skal administreres (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01XC12

Virkningsmekanisme

Brentuksimabvedotin er et antistoff-legemiddelkonjugat (ADC) som avgir et antineoplastisk middel som fører til selektiv apoptotisk celledød i CD30-uttrykkende tumorceller. Prekliniske data antyder at den biologiske aktiviteten til brentuksimabvedotin kommer fra en prosess i flere trinn. Binding av ADC til CD30 på celleoverflaten initierer internalisering av ADC-CD30-komplekset, som deretter entrer det lysosomale kompartimentet. Inne i cellen frigjøres ett virkestoff, MMAE, ved hjelp av proteolytisk spaltning. Binding av MMAE til tubulinet forstyrrer mikrotubulinnettverket i cellen, induserer cellesyklusstans og fører til apoptotisk død av den CD30-uttrykkende tumorcellen.

Ved klassisk HL, sALCL og undertyper av CTCL (inklusive MF og pcALCL) uttrykkes CD30 som et antigen på overflaten av maligne celler. Denne ekspresjonen er uavhengig av sykdommens stadium, behandlings- eller transplantasjonsstatus. Disse egenskapene gjør CD 30 til et mål for terapeutisk behandling. På grunn av den CD30-rettede virkningsmekanismen påvirkes ikke brentuksimabvedotin av resistens mot kjemoterapi fordi CD30 uttrykkes ensartet hos pasienter som er refraktære til kjemoterapi med flere legemidler, uavhengig av tidligere transplantasjonsstatus. Den biologiske begrunnelse for bruk av brentuksimabvedotin hos pasienter med residiverende og refraktær klassisk HL, sALCL (med eller uten forutgående ASCT) og CD30+ CTCL etter minst 1 tidligere systemisk behandling, er basert på den CD30-rettede virkningsmekanismen til brentuksimabvedotin, den

ensartede ekspresjonen av CD30 gjennom alle sykdomsfaser og terapeutiske spektra ved klassisk HL, sALCL og CD30+ CTCL, samt klinisk evidens fra CD30-positive maligniteter etter flere behandlingslinjer.

Bidrag til virkningsmekanismen av andre antistoffassosierte funksjoner er ikke utelukket.

Farmakodynamiske effekter

Kardial elektrofysiologi

Førtiseks (46) pasienter med CD30-uttrykkende hematologe maligniteter kunne evalueres av de 52 pasientene som fikk 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin hver 3. uke som del av en fase 1, enkeltgruppe, åpen, multisenterstudie av kardial sikkerhet. Hovedmålet var å evaluere effekten av brentuksimabvedotin på kardial ventrikulær repolarisering, og den forhåndsdefinerte hovedanalysen var endringen i QTc fra baseline til flere tidspunkter i syklus 1.

Det øvre 90 % konfidensintervallet (KI) rundt gjennomsnittseffekten på QTc var < 10 msek. ved hvert av tidspunktene etter baseline for syklus 1 og syklus 3. Disse dataene indikerer fravær av klinisk relevant QT-forlengelse grunnet brentuksimabvedotin administrert ved en dose på 1,8 mg/kg hver 3. uke hos pasienter med CD30-uttrykkende maligniteter.

Klinisk effekt

Hodgkins lymfom

Studie SG035-0003

Effekten og sikkerheten til brentuksimabvedotin som monoterapi ble evaluert i en sentral, åpen, enkeltgruppe, multisenterstudie med 102 pasienter med residiverende eller refraktær HL. Se tabell 4 nedenfor for et sammendrag av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline.

Tabell 4: Sammendrag av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline i fase 2-studie av residiverende eller refraktær HL

Pasientkarakteristika	N = 102
Median alder, år (intervall)	31 år (15-77)
Kjønn	48 M (47 %) / 54 K (53 %)
ECOG-status	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
Tidligere ASCT	102 (100 %)
Tidligere kjemoterapiregimer	3,5 (1–13)
Tid fra ASCT til første tilbakefall etter transplantasjon	6,7 mnd (0–131)
Histologisk bekreftet CD30-uttrykkende sykdom	102 (100 %)
Sykdomskarakteristika	
Primær refraktær til førstelinjebehandlinga	72 (71 %)
Refraktær til siste behandling	43 (42 %)
B-symptomer ved baseline	35 (33 %)
Stadium III ved første diagnostisering	27 (26 %)
Stadium IV ved første diagnostisering	20 (20 %)

^a. Primær refraktær HL er definert som manglende evne til å oppnå komplett remisjon, eller progresjon innen 3 måneder etter fullført førstelinjebehandling.

Atten (18) pasienter (18 %) fikk 16 sykluser med brentuksimabvedotin, og median antall mottatte sykluser var 9 (fra 1 til 16).

Respons på behandling med brentuksimabvedotin ble evaluert av Independent Review Facility (IRF) ved bruk av Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007). Behandlingsrespons ble evaluert ved spiral-CT av brystkasse, nakke, abdomen og bekken, PET-skann og kliniske data. Responseevalueringer ble utført ved syklus 2, 4, 7, 10, 13 og 16 med PET ved syklus 4 og 7.

Objektiv responsrate (ORR) per IRF-evaluering var 75 % (76 av 102 pasienter i intent-to-treat [ITT]-settet) og tumorreduksjon ble oppnådd hos 94 % av pasientene. Komplett remisjon (CR) var 33 % (34 av 102 pasienter i ITT-settet). Median totaloverlevelse (OS) er 40,5 måneder (median observasjonsstid (tid til død eller siste kontakt) fra første dose var 35,1 måneder (1,8 til 72,9+ måneder). Estimert totaloverlevelse ved 5 år var 41 % (95 % KI [31 %, 51 %]). Utprøverens evalueringer var som regel i samsvar med den uavhengige gjennomgangen av skanningene. Av de behandlede pasientene fikk 8 responderende pasienter senere en allogen SCT. Se tabell 5 for ytterligere effektresultater.

Tabell 5: Effekresultater hos pasienter med residiverende eller refraktær Hodgkins lymfom behandlet med 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin hver 3. uke

Beste kliniske respons (N = 102)	IRF N (%)	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Komplett remisjon (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Delvis remisjon (PR)	42 (41)	Ikke relevant
Sykdomskontrollrate (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Responsens varighet	Median per IRF	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR) ^a	6,7 måneder	3,6; 14,8
Komplett remisjon (CR)	27,9 måneder	10,8; NE ^b
Totaloverlevelse		95 % KI
Median	40,5 måneder	28,7; 61,9
Estimert 5-års overlevelseshastighet	41 %	31 %, 51 %

^a. Intervallet for DOR var 1,2+ måneder til 43+ måneder, og median oppfølgingstid fra første dose for pasienter som oppnådde objektiv respons (OR) per IRF var 9,0 måneder.

^b. Kan ikke estimeres.

En eksplorativ intrapasientanalyse viste at omtrent 64 % av pasientene med HL behandlet med brentuksimabvedotin som del av den kliniske studien SG035-0003, opplevde en forbedring innen kliniske fordeler målt som lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med deres forrige behandlingslinje.

Av de 35 pasientene (33 %) som hadde B-symptomer ved baseline, opplevde 27 pasienter (77 %) at alle B-symptomer opphørte ved en median tid på 0,7 måneder fra oppstart av brentuksimabvedotin.

Data fra HL-pasienter som ikke er kandidater for stamcelletransplantasjon (STC)

Studie C25007

En enkeltarmet fase 4-studie ble utført hos pasienter med residiverende eller refraktær HL (n=60), som hadde gjennomgått minst ett tidligere kjemoterapiregime, og som ved oppstart av behandlingen med brentuksimabvedotin ikke ble ansett som kandidater for SCT eller kjemoterapi med flere legemidler. Median antall sykluser var 7 (mellom 1 og 16 sykluser). Pasientene ble behandlet med 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin hver 3. uke. Objektiv responsrate (ORR) per IRF i ITT-settet var 50 % (95 % KI, 37; 63 %). Beste objektive respons (CR) ble rapportert hos 7 pasienter (12 %); PR ble rapportert hos 23 pasienter (38 %). Blant disse 30 pasientene var mediantiden for respons, definert som tid fra første dose til den som først inntreffer av CR eller PR, på 6 uker (mellom 5 og 39 uker). Mediantid til beste objektive respons, definert som tid fra første dose til klinisk beste respons (CR eller PR), var på 11 uker (mellom 5 og 60 uker). Totalt 28 pasienter (47 %) gikk videre til å få SCT etter en median på 7 sykluser (mellom 4 og 16 sykluser) med brentuksimabvedotin. De 32 pasientene (53 %) som ikke fikk etterfølgende SCT, fikk også brentuksimabvedotin i en median på 7 sykluser (mellom 1 og 16 sykluser).

Av studiens 60 pasienter hadde 49 pasienter (82 %) fått > 1 kreftrelatert behandling og 11 pasienter (18 %) hadde fått 1 tidligere kreftrelatert behandling. Objektiv responsrate (ORR) per IRF hos pasientene som hadde fått > 1 tidligere kreftrelatert behandling var 51 % (95 % KI [36 %, 66 %]) og 45 % (95 % KI [17 %, 77 %]) for pasientene som hadde fått 1 tidligere kreftrelatert behandling. For pasienter som hadde fått > 1 tidligere kreftrelatert behandling ble beste objektive respons (CR) rapportert hos 6 pasienter (12 %); PR ble rapportert hos 19 pasienter (39 %). For pasienter som hadde fått 1 tidligere kreftrelatert behandling, ble CR rapportert hos 1 pasient (9 %); PR ble rapportert hos 4 pasienter (36 %). Av de 49 pasientene som fikk > 1 linje med tidligere behandling, fikk 22 pasienter (45 %) etterfølgende SCT; av de 11 pasientene som hadde fått 1 tidligere behandling, fikk 6 pasienter (55 %) etterfølgende SCT.

Data ble også innhentet fra pasienter (n=15) i fase 1-doseeskaleringsstudier- og kliniske farmakologistudier, og fra pasienter (n=26) i en NPP, med residiverende eller refraktær HL som ikke hadde gjennomgått en ASCT, og som ble behandlet med 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin hver 3. uke.

Pasientkarakteristika ved baseline viste sviktende effekt av flere tidligere kjemoterapiregimer (median 3, i intervallet 1 til 7) før første administrering med brentuksimabvedotin. Femtini prosent (59 %) av pasientene hadde sykdom i avansert stadium (stadium III eller IV) ved første diagnostisering.

Resultatene fra disse fase 1-studiene og erfaring med NPP viste at hos pasienter med residiverende eller refraktær HL uten tidligere ASCT, kan klinisk meningsfulle resultater oppnås, som bevist i en utprøverevaluert studie, med en objektiv responsrate på 54 % og en komplett remisjonsrate på 22 % etter median 5 sykluser av brentuksimabvedotin.

Studie SGN35-005

Effekten og sikkerheten til brentuksimabvedotin ble undersøkt i en randomisert, dobbeltblindet, placebokontrollert 2-armet multisenterstudie hos 329 pasienter med HL med risiko for tilbakefall eller progresjon etter ASCT. Pasienter med kjent cerebral/meningeal sykdom, herunder tidligere PML, ble utelukket fra studien. Se tabell 6 for pasientkarakteristika. Av de 329 pasientene var 165 pasienter randomisert til behandlingsarmen og 164 pasienter var randomisert til placeboarmen. I studien skulle pasientene motta sin første dose etter bedring fra ASCT (mellom dag 30-45 etter ASCT). Pasientene ble behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS eller tilsvarende placebo intravenøst i 30 minutter hver 3. uke i opptil 16 behandlingssykluser.

Kvalifiserte pasienter måtte ha minst én av følgende risikofaktorer:

- HL som var refraktær i forhold til førstelinjebehandling
- Residiverende eller progressiv HL som oppsto <12 måneder etter avsluttet førstelinjebehandling
- Ekstranodal involvering ved tidspunktet for pre-ASCT-tilbakefall, herunder ekstranodal utvidelse av nodale masser til vitale organer i nærliggende områder

Tabell 6: Sammendrag av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline i fase 3-studien av HL etter ASCT

Pasientkarakteristika	Brentuksimabvedotin N = 165	Placebo N = 164
Median alder, år (intervall)	33 år (18-71)	32 år (18-76)
Kjønn	76 M (46 %) / 89 K (54 %)	97 M (59 %) / 67 K (41 %)
ECOG-status		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Sykdomskarakteristika		
Median antall tidligere kjemoterapiregimer (intervall)	2 (2-8)	2 (2-7)
Median tidsrom fra HL-diagnose til første dose (intervall)	18,7 mnd (6,1-204,0)	18,8 mnd (7,4-180,8)
Sykdomsstadium ved første diagnostisering av 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 %)
Ukjent	0	2 (1 %)
PET-skannstatus før ASCT		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIV	56 (34 %)	57 (35 %)
IKKE UTFØRT	45 (27 %)	56 (34 %)
Ekstranodal involvering ved tidspunktet for pre-ASCT-tilbakefall	54 (33 %)	53 (32 %)
B-symptomer ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Beste respons på salvagebehandling pre-ASCT ^b		
Fullstendig respons	61 (37 %)	62 (38 %)
Partiell respons	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabil respons	47 (28 %)	46 (28 %)
HL-status etter avsluttet førstelinje standard kjemoterapi ^b		
Refraktær	99 (60 %)	97 (59 %)
Refraktær oppsto < 12 måneder	53 (32 %)	54 (33 %)
Tilbakefall oppsto >= 12 måneder	13 (8 %)	13 (8 %)

^{a.} For refraktær sykdom eller ved progresjon eller tilbakefall etter førstelinjebehandling.

^{b.} Stratifiseringsfaktorer ved randomisering.

Effektresultatene er vist i tabell 7. Det primære endepunktet for PFS ble oppnådd og viste en forskjell i median PFS på 18,8 måneder til fordel for behandlingsarmen.

Tabell 7: Effektresultater hos HL-pasienter med forhøyet risiko for tilbakefall eller progresjon etter ASCT behandlet med 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin hver 3. uke

	Brentuksimabvedotin N = 165	Placebo N = 164	Stratifisert risikoforhold
Progresjonsfri overlevelse^a	Median per IRF		
	42,9 måneder (95 % KI [30,4, 42,9])	24,1 måneder (95 % KI [11,5, -])	0,57 (95 % KI [0,40, 0,81]) Stratifisert log-rank test P=0,001
	Median per utprøver		
	Ikke nådd (95 % KI [26,4, -])	15,8 måneder (95 % KI [8,5, -])	0,5 (95 % KI [0,36, 0,70]) ^b
Totaloverlevelse	Antall dødsfall (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95 % KI [0,67, 1,97])

^a. Ved tidspunktet for den primære analysen var median oppfølgingstid for begge armer 30 måneder [intervall, 0 til 50].

^b. Stratifisert log-rank-test ble ikke utført for PFS per utprøver.

Pre-spesifiserte undergruppeanalyser av PFS per IRF ble utført etter pasientens beste respons på salvagebehandling pre-ASCT, HL-status etter førstelinjebehandling, kjønn, baseline vekt, baseline ECOG funksjonsstatus, antall behandlinger pre-ASCT, geografisk region, pre-ASCT PET-status, B-symptomstatus etter mislykket førstelinjebehandling, og pre-ASCT ekstranodal sykdomsstatus. Analysene viste en konsekvent tendens til bedring hos pasienter som fikk brentuksimabvedotin sammenlignet med pasienter som fikk placebo, med unntak av pasienter ≥ 65 år (n=8).

Det ble ikke observert noen forskjell i livskvalitet mellom behandlingsarmen og placeboarmen. Analyse av utnyttelse av medisinske ressurser viste at sykehusinnleggelse og poliklinisk behandling, samt arbeidsdager og andre aktiviteter som pasientene og pleiegivende pårørende gikk glipp av, var lavere med brentuksimabvedotin sammenlignet med placebo hos pasienter med HL med forhøyet risiko for tilbakefall.

En oppdatert analyse 3 år etter oppfølging viste en vedvarende PFS-forbedring per IRF (HR = 0,58 [95 % KI (0,41, 0,81)]).

Post-hoc risikofaktoranalyser

Post-hoc-analyser ble utført for å undersøke betydningen av forhøyet risiko (antall risikofaktorer) for den kliniske nytteverdien (tabell 8). Representative risikofaktorer for disse analysene var:

- HL som oppsto < 12 måneder eller HL som var refraktær i forhold til førstelinjebehandling
- Beste respons for PR eller SD ved siste salvagebehandling, som påvist med CT- og/eller PET-skanning
- Ekstranodal sykdom ved pre-ASCT-tilbakefall

- B-symptomer ved pre-ASCT-tilbakefall
- To eller flere tidligere salvagebehandlinger.

Resultatet av disse post-hoc-analysene tyder på økt klinisk nytteverdi for pasienter med to eller flere risikofaktorer, men ingen forskjell basert på noen av de individuelle risikofaktorene. Ingen bedring med hensyn til PFS eller OS har blitt observert hos pasienter med én risikofaktor for tilbakefall eller progresjon.

Tabell 8: Sammendrag av PFS per IRF og OS etter antall risikofaktorer i fase 3-studien av HL etter ASCT

Progresjonsfri overlevelse per IRF						
	Antall risikofaktorer = 1		Antall risikofaktorer ≥ 2		Antall risikofaktorer ≥ 3	
	Brentuksima bvedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuksimabv edotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuksima bvedotin N = 82	Placebo N = 84
Antall pasienter med sykdoms-progresjon eller dødsfalla (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifisert risiko-forhold	1,65 (95 % KI [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (95 % KI [0,34, 0,71])		0,43 (95 % KI [0,27, 0,68])	
Totaloverlevelse						
	Antall risikofaktorer = 1		Antall risikofaktorer ≥ 2		Antall risikofaktorer ≥ 3	
	Brentuksima bvedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuksimabv edotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuksima bvedotin N = 82	Placebo N = 84
Antall dødsfall ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifisert risiko-forhold	7,94 (95 % KI [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (95 % KI [0,53, 1,67])		0,92 (95 % KI [0,45, 1,88])	

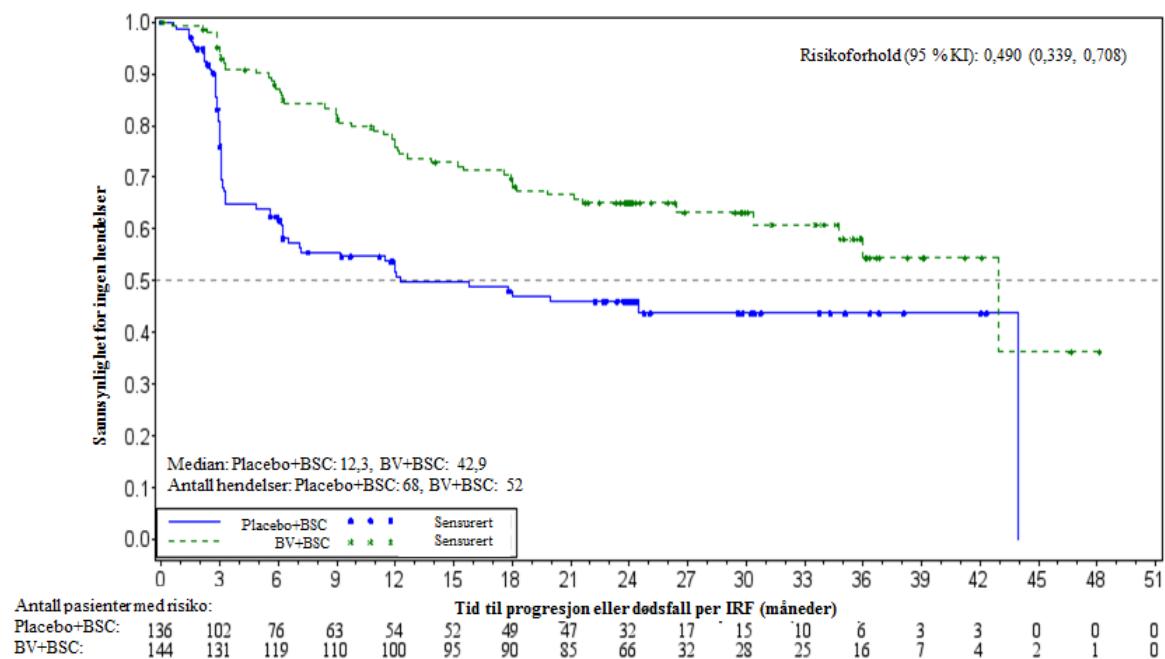
^{a.} Dødsfall uten tidligere progresjon eller mer enn ett manglende evalueringsbesøk.

^{b.} Indikerer resultater fra ikke-stratifisert analyse.

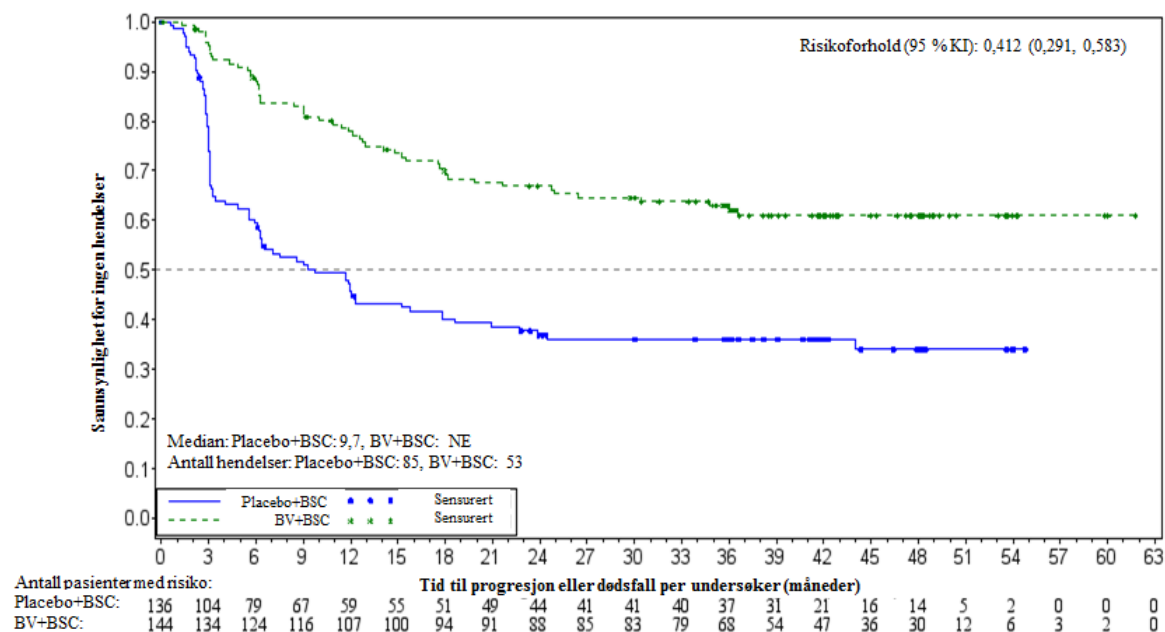
^{c.} Hendelser er dødsfall uansett årsak.

Ved tidspunktet for den oppdaterte analysen (3 års oppfølging) hos pasienter med 2 eller flere risikofaktorer var risikoforholdet for PFS per IRF 0,49 (95 % KI [0,34, 0,71]) og risikoforholdet for PFS per utprøver var 0,41 (95 % KI [0,29, 0,58]) (se figur 1 og 2).

Figur 1: Kaplan-Meier-kurve for PFS per IRF hos pasienter med ≥ 2 risikofaktorer



Figur 2: Kaplan-Meier-kurve for PFS per utprøver hos pasienter med ≥ 2 risikofaktorer



Studie SGN35-006 (rebehandlingsstudie)

Effekten av rebehandling hos pasienter som tidligere hadde respondert (CR eller PR) på behandling med brentuksimabvedotin ble undersøkt i en fase 2, åpen multisenterstudie. Tjue (20) pasienter med residiverende eller refraktær HL fikk en startdose på 1,8 mg/kg og én pasient fikk en startdose på 1,2 mg/kg ADCETRIS administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke. Median antall behandlingssykluser var 7 (fra 2 til 37 sykluser). Av de 20 evaluerbare pasientene med HL, fikk 6 pasienter (30 %) CR og 6 pasienter (30 %) PR med en ORR på 60 % etter rebehandling med brentuksimabvedotin, Median responsvarighet var 9,2 og 9,4 måneder hos pasienter som oppnådde henholdsvis OR (CR + PR) og CR.

Studie SG035-0004

Effekten og sikkerheten til brentuksimabvedotin som monoterapi ble evaluert i en åpen, enkeltgruppe, multisenterstudie med 58 pasienter med residiverende eller refraktær sALCL. Se tabell 9 nedenfor for et sammendrag av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline.

Tabell 9: Sammendrag av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline i fase 2-studien av residiverende eller refraktær sALCL

Pasientkarakteristika	N = 58
Median alder, år (intervall)	52 år (14-76)
Kjønn	33 M (57 %) / 25 K (43 %)
ECOG-status ^a	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Tidligere ASCT	15 (26 %)
Tidligere kjemoterapiregimer (intervall)	2 (1–6)
Histologisk bekreftet CD30-uttrykkende sykdom	57 (98 %)
Anaplastisk lymfomkinase (ALK)-negativ sykdom	42 (72 %)
Sykdomskarakteristika	
Primær refraktær til førstelinjebehandling ^b	36 (62 %)
Refraktær til siste behandling	29 (50 %)
Tilbakefall til siste behandling	29 (50 %)
B-symptomer ved baseline	17 (29 %)
Stadium III ved første diagnostisering	8 (14 %)
Stadium IV ved første diagnostisering	21 (36 %)

- En pasient hadde en baseline ECOG-status på 2, hvilket var forhindret av protokoll og er registrert som Inclusion Criteria Not Met (Inklusjonskriterier ikke oppfylt).
- Primær refraktær sALCL er definert som manglende evne til å oppnå komplett remisjon, eller progresjon innen 3 måneder etter fullført førstelinjebehandling.

Median tid fra første sALCL-diagnose til første dose med brentuksimabvedotin var 16,8 måneder.

Ti (10) pasienter (17 %) fikk 16 sykluser med brentuksimabvedotin, median antall mottatte sykluser var 7 (fra 1 til 16).

Respons på behandling med brentuksimabvedotin ble evaluert av Independent Review Facility (IRF) ved bruk av Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007). Behandlingsrespons ble evaluert ved spiral-CT av brystkasse, nakke, abdomen og bekken, PET-skann og kliniske data. Responseevalueringer ble utført ved syklus 2, 4, 7, 10, 13 og 16 med PET ved syklus 4 og 7.

ORR per IRF-evaluering var 86 % (50 av 58 pasienter i ITT-settet). CR var 59 % (34 av 58 pasienter i ITT-settet) og tumorreduksjon (alle grader) ble oppnådd hos 97 % av pasientene. Estimert totaloverlevelse ved 5 år var 60 % (95 % KI [47 %; 73 %]). Median observasjonstid (tid til død eller siste kontakt) fra første dose var 71,4 måneder. Utprøverens evalueringer var som regel i samsvar med den uavhengige gjennomgangen av skanningene. Av de behandlede pasientene fikk 9 responderende pasienter senere en allogene stamcelletransplantasjon (SCT) og 9 responderende pasienter fikk senere autolog SCT. Se tabell 10 og figur 3 for ytterligere effektresultater.

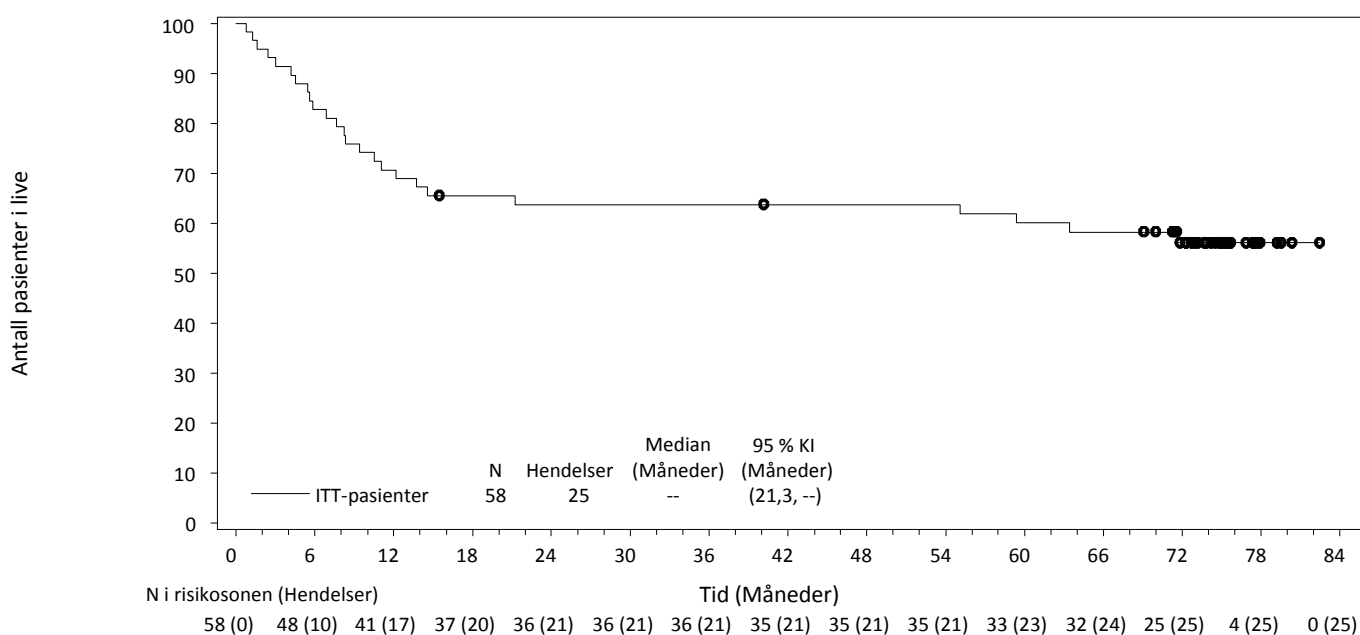
Tabell 10: Effekteresultater hos pasienter med residiverende eller refraktær sALCL behandlet med 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin hver 3. uke

Beste kliniske respons (N = 58)	IRF N (%)	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Komplett remisjon (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Delvis remisjon (PR)	16 (28)	Ikke relevant
Sykdomskontrollrate (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Responsens varighet	Median per IRF	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Komplett remisjon (CR)	26,3	13,2; NE ^b
Progresjonsfri overlevelse	Median per IRF	95 % KI
Median	14,6	6,9; 20,6
Totaloverlevelse	Median	95 % KI
Median	Ikke oppnådd	21,3; NE ^b

^a. Intervallet for DOR var 0,1 måneder til 39,1+ måneder, og median oppfølgingstid fra første dose for pasienter som oppnådde objektiv respons (OR) per IRF var 15,5 måneder.

^b. Kan ikke estimeres.

Figur 3: Kaplan-Meier-kurve for totaloverlevelse (OS)



En eksplorativ intrapasientanalyse viste at omtrent 69 % av pasientene med sALCL behandlet med brentuksimabvedotin som del av den kliniske studien SG035-0004, opplevde en forbedret klinisk nytteverdi målt som lengre progresjonsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med deres forrige behandlingslinje.

Av de 17 pasientene (29 %) som hadde B-symptomer ved baseline, opplevde 14 pasienter (82 %) at alle B-symptomer opphørte ved en median fra oppstart av brentuksimabvedotin på 0,7 måneder.

Studie SGN35-006 (rebehandlingsstudie)

Effekten av rebehandling hos pasienter som tidligere hadde respondert (CR eller PR) på behandling med brentuksimabvedotin ble undersøkt i en fase 2, åpen multisenterstudie. Sju (7) pasienter med residiverende sALCL fikk en startdose på 1,8 mg/kg og én pasient fikk en startdose på 1,2 mg/kg ADCETRIS administrert intravenøst over 30 minutter hver 3. uke. Median antall behandlingssykluser var 8,5 (fra 2 til 30 sykluser). Av de 8 sALCL-pasientene ble 3 rebehandlet to ganger med totalt

11 rebehandlingserfaringer. Rebehandling med brentuksimabvedotin resulterte i 6 CR (55 %) og 4 PR (36 %) med en ORR på 91 %. Median responsvarighet var 8,8 og 12,3 måneder hos pasienter som oppnådde henholdsvis OR (CR + PR) og CR.

Kutant T-cellelymfom

Studie C25001

Sikkerhet og effekt av brentuksimabvedotin brukt alene ble evaluert i en pivotal, åpen, randomisert, multisenterstudie (fase 3) med 128 pasienter med histologisk bekreftet CD30+ CTCL. CD30-positivitet ble definert som ≥ 10 % mål-lymfocytter med membran-, cytoplasma og/eller Golgi-farget mønster basert på en immunohistokjemisk analyse (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pasienter med diagnostisert mycosis fungoides [MF] eller primært kutant anaplastisk storcellet lymfom [pcALCL], ble betraktet som kandidater for studien. Pasientene ble stratifisert i henhold til disse sykdomstypene og ble randomisert 1:1 til å få enten brentuksimabvedotin eller legens valg mellom metotreksat eller beksaroten. Pasienter med pcALCL fikk på forhånd enten strålebehandling eller minst 1 systemisk behandling, og pasienter med MF fikk på forhånd minst 1 systemisk behandling. Pasienter som også var diagnostisert med systemisk ALCL, Sézarys syndrom og annet non-Hodgkins lymfom (bortsett fra LyP [lymfomatoid papulose]), ble ekskludert fra denne studien. Pasientene ble behandlet med brentuksimabvedotin 1,8 mg/kg intravenøst i 30 minutter hver tredje uke i opptil 16 sykluser, eller med legens valg i opptil 48 uker. Median antall sykluser var omtrent 12 sykluser i brentuksimabvedotin-armen. I legens valg-arm var median behandlingsvarighet (antall sykluser) for pasienter som fikk beksaroten omtrent 16 uker (5,5 sykluser), og 11 uker (3 sykluser) for pasienter som fikk metotreksat. Tabell 11 viser en oppsummering av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline.

Tabell 11: Oppsummering av pasient- og sykdomskarakteristika ved baseline i fase 3 av CTCL-studien (ITT-populasjon)

Pasientkarakteristika	Brentuksimabvedotin N = 64	Legens valg (metotreksat eller beksaroten) N = 64
Median alder (intervall)	62 år (22-83)	58,5 år (22-83)
Pasienter ≥ 65 år n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Kjønn n (%)	33 M (52 %)/31 K (48 %)	37 M (58 %)/27 K (42 %)
ECOG-status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Sykdomskarakteristika		
Median antall tidligere behandlinger (intervall)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Median antall hudbehandlinger (intervall)	1 (0-6)	1 (0-9)
Median antall systemiske behandlinger (intervall)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Tidlig (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Avansert (IIB-IVBa)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Kun huden	9 (56)	11 (73)
Ekstrakutan sykdom	7 (44)	4 (27)

^a Én pasient i hver arm hadde ufullstendige data og er ikke inkludert i tabellen

De vanligste hudbehandlingene som ble utført på forhånd i ITT-populasjonen, var strålebehandling (64 %), lysterapi (48 %) og topiske steroider (17 %). De vanligste systemiske behandlingene som ble utført på forhånd i ITT-populasjonen, var kjemoterapi (71 %), immunterapi (43 %) og beksaroten (38 %).

Det primære endepunktet var objektiv responsrate som varte i minst 4 måneder (ORR4) (varighet fra første respons til siste respons \geq 4 måneder), bestemt ved en uavhengig gjennomgang av Global Response Score (GRS), som består av hudevalueringer (mSWAT [modified severity weighted assessment tool] vurdert av utprøveren), nodal og visceral røntgenundersøkelse samt påvisning av sirkulerende Sézary-celler (Olsen 2011). Tabell 12 omfatter resultatene for ORR4 og andre viktige sekundære endepunkter.

Tabell 12: Effekteresultater for CTCL-pasienter behandlet med brentuksimabvedotin 1,8 mg/kg hver tredje uke (ITT-populasjon)

	Brentuksimab-vedotin* (N=64)	Legens valg (metotreksat eller beksaroten) N = 64
Objektiv responsrate som varte i minst 4 måneder (ORR4) per IRF		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Prosentvis differanse (95 % KI)		43,8 (29,1, 58,4)
p-verdi		< 0,001
Full respons (CR/Complete Response) per IRF		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Prosentvis differanse (95 % KI)		14,1 (-4,0, 31,5)
Justert p-verdi ^a		0,0046
Progresjonsfri overlevelse (PFS) per IRF		
Median (måneder)	16,7	3,5
Risikoforhold		0,270
95 % KI		(0,17, 0,43)
Justert p-verdi ^a		< 0,001

^a Beregnet ut ifra en vektet Holms prosedyre

Forhåndsspesifiserte undergruppeanalyser av ORR4 per IRF ble utført i henhold til pasientens CTCL-undertype, legens valg av behandling, ECOG-status ved baseline, alder, kjønn og geografisk region. Analysene viste en konsekvent tendens til at pasientene som fikk brentuksimabvedotin, hadde større nytte av behandlingen enn pasienter som fikk legens valg. ORR4 var 50 % og 75 % i brentuksimabvedotin-armen kontra 10,2 % og 20 % i legens valg-arm for MF og pcALCL.

Ingen relevant forskjell i livskvalitet (vurdert ved hjelp av spørreskjemaet EQ-5D (EuroQol five dimensions) og FACT-G (Functional Assessment of Cancer Therapy-General) ble observert mellom behandlingsarmene.

Sikkerhet og effekt av ADCETRIS ble evaluert i ytterligere to åpne studier med 108 pasienter med residiverende CD30+ CTCL (inkludert MF og pcALCL, og SS, LyP og blandet CTCL-histologi), uavhengig av nivå av CD30-uttrykk. Pasientene ble behandlet med ADCETRIS 1,8 mg/kg intravenøst i 30 minutter hver tredje uke i opptil 16 sykluser. Resultatene for sikkerhet og effekt i disse studiene var i samsvar med resultatene fra studie C25001. Total responsrate for MF var 54-66 %, pcALCL (67 %), SS (50 %), LyP (92 %), og blandet CTCL-histologi (82-85 %).

Pediatrik populasjon

Sikkerhet, farmakokinetikk og anti-tumoraktivitet til brentuksimabvedotin hos 36 pediatriske pasienter (i alderen 7-17 år) med r/r HL og sALCL (barn i alderen 7-11 år, n = 12 og ungdom i alderen 12 til 17 år, n = 24) ble evaluert i en fase 1/2, åpen, multisenter, dosetitreringsstudie (C25002) med ett legemiddel. Fase 1 av studien vurderte sikkerhetsprofilen (se pkt. 4.8), bestemte maksimal tolererte

dose (MTD) i den pediatriske populasjonen og/eller anbefalte dosen i fase 2 (RP2D), og vurderte farmakokinetikken til brentuksimabvedotin (se pkt. 5.2). I fase 1 ble 3 pasienter med r/r HL behandlet med 1,4 mg/kg og 9 pasienter (7 med r/r HL og 2 med sALCL) behandlet med 1,8 mg/kg. MTD ble ikke nådd. RP2D ble fastsatt til 1,8 mg/kg. På tvers av studien ble totalt 16 pasienter med r/r HL og 17 pasienter med r/r sALCL, hvorav 10 hadde første tilbakefall, behandlet med 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin. Beste totale responsrate (ORR) ifølge en uavhengig vurderingskomité (IRF), ble analysert for RP2D på tvers av begge studiefaser. Av de 33 pasientene som fikk RP2D, kunne 32 evalueres med hensyn til respons. ORR var 47 % hos respons-evaluerbare pasienter med r/r HL, 53 % hos pasienter med r/r sALCL og 60 % hos pasienter med første tilbakefall av sALCL. Åtte pasienter med HL og 9 pasienter med sALCL fikk SCT etter behandlingen med brentuksimabvedotin.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med ADCETRIS i en eller flere undergrupper av den pediatriske populasjonen ved Hodgkins lymfom og anaplastisk storcellet lymfom (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrisk bruk).

Dette legemidlet er blitt godkjent ved såkalt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet.

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og denne preparatomtalen vil bli oppdatert etter behov.

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Farmakokinetikken til brentuksimabvedotin ble evaluert i fase 1-studier og i en farmakokinetisk populasjonsanalyse av data fra 314 pasienter. I alle kliniske studier ble brentuksimabvedotin administrert som en intravenøs infusjon.

Maksimal konsentrasjoner av brentuksimabvedotin-ADC ble som regel observert ved slutten av infusjonen eller på prøvetakingstidspunktet nærmest slutten av infusjonen. En multieksponensiell nedgang i ADC-serumkonsentrasjoner ble observert med en terminal halveringstid på ca. 4 til 6 dager. Eksponeringen var omtrent doseproporsjonal. Det ble observert minimal til ingen akkumulering av ADC ved flere doser i regimet med administrering hver 3. uke, noe som var i samsvar med estimatet av terminal halveringstid. Typisk C_{maks} og AUC for ADC etter en enkeltdose på 1,8 mg/kg i en fase 1-studie var henholdsvis ca. 31,98 mikrog/ml og 79,41 mikrog/ml x dag.

MMAE er hovedmetabolitten til brentuksimabvedotin. Median C_{maks} , AUC og T_{maks} for MMAE etter en enkeltdose på 1,8 mg/kg ADC i en fase 1-studie var henholdsvis ca. 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dag og 2,09 dager. MMAE-eksponeringen ble redusert etter flere doser med brentuksimabvedotin, med ca. 50 % til 80 % av eksponeringen av den første dosen observert ved etterfølgende doser. MMAE metaboliseres videre hovedsakelig til en like potent metabolitt. Eksponeringen til denne metabolitten er imidlertid en størrelsesorden lavere enn MMAE-eksponeringen. Det er derfor ikke sannsynlig at denne bidrar i betydelig grad til de systemiske effektene av MMAE.

Under den første syklusen var høyere MMAE-eksponering forbundet med en absolutt nedgang i nøytrofiltall.

Distribusjon

In vitro var bindingen av MMAE til humane serumplasma proteiner i området 68–82 %. Det er ikke sannsynlig at MMAE vil fortrenge eller bli fortrent av legemidler med høy proteinbindingsgrad. *In vitro* var MMAE et substrat for P-gp og ikke en hemmer av P-gp ved kliniske konsentrasjoner.

Hos mennesker var gjennomsnittlig steady state-distribusjonsvolum ca. 6-10 l for ADC. Basert på en farmakokinetisk populasjonsberegning var det typiske tilsynelatende distribusjonsvolumet (VM og VMP) for MMAE henholdsvis 7,37 l og 36,4 l.

Biotransformasjon

Det forventes at ADC kataboliseres som et protein og at aminosyrene det består av, resirkuleres eller elimineres.

In vivo-data fra dyr og mennesker tyder på at kun en liten fraksjon av MMAE frigjort fra brentuksimabvedotin, metaboliseres. Nivået av MMAE-metabolitter er ikke målt i human plasma. Minst én MMAE-metabolitt er påvist å være aktiv *in vitro*.

MMAE er et substrat for CYP3A4 og muligens CYP2D6. *In vitro*-data indikerer at MMAE-metaboliseringen primært skjer via oksidering av CYP3A4/5. *In vitro*-studier ved bruk av humane levermikrosomer indikerer at MMAE kun hemmer CYP3A4/5 ved konsentrasjoner som er langt høyere enn det som ble oppnådd ved klinisk bruk. MMAE hemmer ikke andre isoformer.

MMAE induserte ingen viktige CYP450-enzymmer i primærkulturer av humane hepatocytter.

Eliminasjon

ADC elimineres via katabolisering med en typisk estimert clearance og halveringstid på henholdsvis 1,457 l/døgn og 4-6 dager.

Eliminasjonen av MMAE var begrenset av dens frigjøringshastighet fra ADC, og typisk tilsynelatende clearance og halveringstid for MMAE var henholdsvis 19,99 l/døgn og 3-4 dager.

En utskillelsesstudie ble utført med pasienter som fikk en dose på 1,8 mg/kg brentuksimabvedotin. Ca. 24 % av total MMAE administrert som en del av ADC under en infusjon med brentuksimabvedotin, ble gjenfunnet i både urin og fæces i løpet av en periode på én uke. Av gjenfunnet MMAE ble ca. 72 % gjenfunnet i fæces. En mindre mengde MMAE (28 %) ble utskilt i urin.

Farmakokinetikk i spesielle populasjoner

En farmakokinetisk populasjonsanalyse viste at serumalbuminkonsentrasjonen ved baseline var et signifikant kovariat av MMAE-clearance. Analysen indikerte at MMAE-clearance var 2 ganger lavere hos pasienter med lave serumalbuminkonsentrasjoner (< 3,0 g/dl) sammenlignet med pasienter med serumalbuminkonsentrasjoner innenfor normalområdet.

Nedsatt leverfunksjon

En studie evaluerte farmakokinetikken til brentuksimabvedotin og MMAE etter administrasjon av 1,2 mg/kg ADCETRIS til pasienter med lett (Child-Pugh A, n=1), moderat (Child-Pugh B, n=5) og alvorlig (Child-Pugh C, n=1) nedsatt leverfunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal leverfunksjon, var eksponeringen for MMAE omtrent 2,3 ganger høyere (90 % KI 1,27–4,12 ganger) hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Nedsatt nyrefunksjon

En studie evaluerte farmakokinetikken til brentuksimabvedotin og MMAE etter administrering av 1,2 mg/kg ADCETRIS til pasienter med lett (n=4), moderat (n=3) og alvorlig (n=3) nedsatt nyrefunksjon. Sammenlignet med pasienter med normal nyrefunksjon, var eksponeringen for MMAE omtrent 1,9 ganger høyere (90 % KI 0,85-4,21 ganger) hos pasienter med alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance < 30 ml/min). Ingen effekt ble observert hos pasienter med lett eller moderat nedsatt nyrefunksjon.

Eldre

Populasjonsfarmakokinetikken til brentuksimabvedotin i flere studier ble undersøkt, inklusive data for 380 pasienter opptil 87 års alder (34 pasienter ≥ 65 -< 75 år og 17 pasienter ≥ 75 år). Alderens innvirkning på farmakokinetikken ble undersøkt, og den var ikke et signifikant kovariat (se pkt. 4.2).

Pediatrik populasjon

Farmakokinetikken til brentuksimabvedotin ADC og MMAE etter en 30-minutters intravenøs infusjon av BV administrert i en dose på 1,4 mg/kg eller 1,8 mg/kg gitt hver 3. uke, ble evaluert i en klinisk fase 1/2-studie med 36 pediatriske pasienter (i alderen 7-17 år) med r/r HL og sALCL (barn i alderen 7-11 år, n = 12, og ungdom i alderen 12 til 17 år, n = 24) (se pkt. 5.1). C_{max} for ADC ble typisk observert på slutten av infusjonen eller ved blodprøvetakingen nærmest slutten av infusjonen. Det ble observert et flerekspensielt fall i serumkonsentrasjonen av ADC, med en terminal halveringstid på omtrent 4 til 5 døgn. I studiepopulasjonen var eksponeringen omtrent doseproporsjonal, med en tendens til lavere ADC-eksponering ved lavere alder/kroppsvikt. Median AUC for ADC hos barn og ungdom i denne studien var henholdsvis omtrent 14 % og 3 % lavere enn for voksne pasienter, mens MMAE-eksponeringen var henholdsvis 53 % lavere og 13 % høyere enn hos voksne pasienter. Median C_{max} og AUC for ADC etter en enkeltdose på 1,8 mg/kg var henholdsvis 29,8 mikrog/ml og 67,9 mikrog*dag/ml hos pasienter < 12 år, og henholdsvis 34,4 mikrog/ml og 77,8 mikrog*dag/ml hos pasienter ≥ 12 år. Median C_{max} , AUC og t_{max} for MMAE etter en enkeltdose på 1,8 mg/kg var henholdsvis 3,73 ng/ml, 17,3 ng*dag/ml og 1,92 døgn hos pasienter < 12 år, og henholdsvis 6,33 ng/ml, 42,3 ng*dag/ml og 1,82 døgn hos pasienter ≥ 12 år. Det var en tendens til økt clearance av brentuksimabvedotin hos pediatriske pasienter som var bekreftet ADA-positive. Ingen pasienter < 12 år (0 av 11) og 2 pasienter ≥ 12 år (2 av 23) ble permanent ADA-positive.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

MMAE er påvist å ha aneugene egenskaper i en in vivo mikronukleusstudie med benmarg fra rotte. Disse resultatene var i samsvar med den farmakologiske effekten av MMAE på det mitotiske apparatet (forstyrrelse av mikrotubulinnettverket) i cellene.

Effektene av brentuksimabvedotin på fertilitet hos menn og kvinner er ikke studert. Resultater fra studier av toksisitet ved gjentatte doser til rotter indikerer imidlertid en mulighet for at brentuksimabvedotin kan redusere menns reproduksjonsfunksjon og fertilitet. Testikkelatrofi og -degenerasjon var delvis reversibel etter en 16-ukers behandlingsfri periode.

Brentuksimabvedotin forårsaket embryoføtal letalitet hos drektige hunnrotter.

I prekliniske studier ble det observert lymfoid depleksjon og redusert thymusvekt, i samsvar med den farmakologiske forstyrrelsen av mikrotubuli forårsaket av MMAE utledet fra brentuksimabvedotin.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sitronsyremonohydrat
Natriumsitratdihydrat
 α,α -trehalosedihydrat
Polysorbat 80

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

4 år.

Etter rekonstitusjon/fortynning bør legemidlet brukes umiddelbart av mikrobiologiske hensyn. Kjemisk og fysisk bruksstabilitet er imidlertid påvist i 24 timer ved 2 °C – 8 °C.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).

Skal ikke fryses.

Oppbevar hetteglasset i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning av legemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Type I hetteglass med butylgummipropp og flip-off-hette av aluminium/plast, inneholdende 50 mg pulver.

Pakning på 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Generelle forholdsregler

Prosedyrer for riktig håndtering og destruksjon av kreftlegemidler må tas hensyn til.

Riktig aseptisk teknikk må følges ved all håndtering av dette legemidlet.

Instruksjoner for rekonstituering

Hvert hetteglass til engangsbruk må rekonstitueres med 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker til en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml. Hvert hetteglass er overfylt med 10 %, noe som gir 55 mg ADCETRIS per hetteglass og et totalt rekonstituert volum på 11 ml.

1. Rett strømmen mot veggen i hetteglasset, og ikke rett på kaken eller pulveret.
2. Roter hetteglasset forsiktig for å avhjelpe oppløsningen. IKKE RYST.
3. Den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs oppløsning med en endelig pH på 6,6.
4. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging. Kasser legemidlet om noe av dette observeres.

Klargjøring av infusjonsvæske

Den passende mengden av rekonstituert ADCETRIS må trekkes ut av hetteglasset/-ene og tilsettes i en infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,4-1,2 mg/ml ADCETRIS. Anbefalt volum av fortynningsvæske er 150 ml. Det allerede rekonstituerte ADCETRIS kan også fortynnes i 5 % glukose til injeksjon eller Ringer-laktat til injeksjon.

Vend posen forsiktig opp ned for å blande oppløsningen som inneholder ADCETRIS. IKKE RYST.

Rester som er igjen i hetteglasset etter opptrekk av det volumet som skal fortynnes, må kasseres i henhold til lokale krav.

Ikke tilsett andre legemidler i den klargjorte ADCETRIS infusjonsvæsken eller det intravenøse infusjonssettet. Etter administrasjon skal infusjonsslangen skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, 5 % glukose til injeksjon eller Ringer-laktat til injeksjon.

Etter fortynning må ADCETRIS-oppløsningen infunderes umiddelbart med anbefalt infusjonshastighet.

Total oppbevaringstid for oppløsningen fra rekonstituering til infusjon må ikke overskride 24 timer.

Fastsettelse av dosering:

Beregning for å bestemme total ADCETRIS-dose (ml) som skal fortynnes ytterligere (se pkt. 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS-dose (mg/kg)} \times \text{pasientens kroppsvekt (kg)}}{\text{Rekonstituert hetteglasskonsentrasjon (5 mg/ml)}} = \text{Total ADCETRIS-dose (ml) som skal fortynnes ytterligere}$$

Merk: Hvis pasienten veier mer enn 100 kg, skal 100 kg benyttes ved doseberegningen. Maksimal anbefalt dose er 180 mg.

Beregning for å bestemme totalt antall ADCETRIS-hetteglass som kreves:

$$\frac{\text{Total ADCETRIS-dose (ml) som skal administreres}}{\text{Totalt volum pr. hetteglass (10 ml/hetteglass)}} = \text{Antall påkrevde ADCETRIS-hetteglass}$$

Tabell 13: Prøveberegninger for pasienter som veier 60 til 120 kg og som skal ha den anbefalte dosen på 1,8 mg/kg ADCETRIS

Pasientvekt (kg)	Total dose = pasientvekt multiplisert med anbefalt dose [1,8 mg/kg ^a]	Totalt volum som skal fortynnes ^b = total dose delt på rekonstituert hetteglasskonsentrasjon [5 mg/ml]	Antall påkrevde hetteglass = totalt volum som skal fortynnes delt på totalt volum per hetteglass [10 ml/hetteglass]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 hetteglass
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 hetteglass
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 hetteglass
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 hetteglass

- For en redusert dose bruker du 1,2 mg/kg ved utregningen.
- Skal fortynnes i 150 ml fortynningsvæske og administreres via intravenøs infusjon i løpet av 30 minutter hver 3. uke.
- Hvis pasientens vekt er over 100 kg, skal 100 kg benyttes ved doseberegningen.
- Maksimal anbefalt dose er 180 mg.

Destruksjon

ADCETRIS er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER

EU/1/12/794/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 25. oktober 2012

Dato for siste fornyelse: 10. november 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDELEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**
- E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

A. TILVIRKERE AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKERE ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirkere av biologisk virkestoff

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sveits

Navn og adresse til tilvirkere ansvarlig for batch release

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

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

I pakningsvedlegget skal det stå navn og adresse til tilvirkeren som er ansvarlig for batch release for gjeldende batch.

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

- **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringer for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list) som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

- **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåkning eller risikominimering) er nådd.

**E. SPESIFIKK FORPLIKTELSE TIL Å FULLFØRE TILTAK ETTER
AUTORISASJON FOR DEN BETINGEDE MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Ettersom dette er en betinget markedsføringstillatelse som følger artikkel 14(7) av forordning (EF) 726/2004, skal innehaver av markedsføringstillatelsen fullføre følgende tiltak innen de angitte tidsrammer:

Beskrivelse	Forfallsdato
Innsende resultatene fra den pågående ikke-intervensjonsstudien av sikkerhet etter markedsføring (PASS) på pasientpopulasjonene med HL og sALCL (Studie MA25101).	Sluttrapport: 31.12. 2020
Gjennomføre en enkeltarmet studie i en lignende pasientpopulasjon som sALCL-populasjonen, som utprøver responsrate, responsvarighet, graden av (andre) ASCT og data i subpopulasjoner (inkludert, men ikke nødvendigvis begrenset til ALK-status og alder) på bakgrunn av en protokoll, som er avtalt med CHMP.	Sluttrapport: 1. kvartal 2021

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTRE ESKE

1. LEGEMIDLETS NAVN

ADCETRIS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
brentuksimabvedotin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFFER

Hvert hetteglass inneholder 50 mg brentuksimabvedotin

Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 5 mg/ml brentuksimabvedotin

3. LISTE OVER HJELPESTOFF(ER)

Hjelpestoff: Sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, α,α -trehalosedihydrat, polysorbat 80.
Se pakningsvedlegget for ytterligere informasjon.

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning
Les pakningsvedlegget.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

Utløpsdato

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap
Skal ikke fryses
Oppbevar hetteglasset i ytteremballasjen for å beskytte mot lys.

**10. EVENTUELLE SPESEIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV
UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**

Kun til engangsbruk

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/12/794/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSIFIKASJON FOR UTLEVERING

Reseptpliktig legemiddel.

15. BRUKANVISNING**16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift

MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE EMBALLASJER

HETTEGLASSETIKETT

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

ADCETRIS 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
brentuksimabvedotin
i.v. bruk

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Til intravenøs bruk etter rekonstituering og fortynning

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

50 mg

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til pasienten

Adcetris 50 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning brentuksimabvedotin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege.
- Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om:

1. Hva Adcetris er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Adcetris
3. Hvordan Adcetris gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Adcetris
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Adcetris er og hva det brukes mot

Adcetris inneholder virkestoffet **brentuksimabvedotin**, et kreftlegemiddel som består av et monoklonalt antistoff bundet til et stoff som skal drepe kreftceller. Dette stoffet leveres til kreftcellene ved hjelp av det monoklonale antistoffet. Et monoklonalt antistoff er et protein som kjenner igjen bestemte kreftceller.

Adcetris brukes til å behandle klassisk Hodgkins lymfom som:

- har kommet tilbake etter, eller som ikke har reagert på, en infusjon av dine egne friske stamceller i kroppen din (autolog stamcelletransplantasjon), eller
- har kommet tilbake etter, eller aldri har reagert på, minst to tidligere behandlinger, og du ikke kan få kombinasjonsbehandlinger mot kreft i tillegg eller en autolog stamcelletransplantasjon.

Klassisk Hodgkins lymfom uttrykker spesifikke proteiner på celleoverflaten som skiller seg fra ikke-klassisk Hodgkins lymfom.

Adcetris brukes også til å redusere risikoen for at klassisk Hodgkins lymfom kommer tilbake etter en autolog stamcelletransplantasjon hos pasienter med visse risikofaktorer.

Adcetris brukes til å behandle systemisk anaplastisk storcellet lymfom, som finnes i lymfeknutene og/eller andre kroppsdelene som:

- ikke har reagert på andre typer kreftbehandlinger, eller som
- har kommet tilbake etter tidligere kreftbehandling.

Både Hodgkins lymfom og systemisk anaplastisk storcellet lymfom er krefttyper i de hvite blodcellene.

Adcetris blir brukt til å behandle kutant T-cellelymfom (CTCL) hos pasienter som tidligere har fått minst ett legemiddel som virker via blodsirkulasjonen.

CTCL er en krefttype som rammer visse typer hvite blodceller som kalles T-celler, og som hovedsakelig påvirker huden. Adcetris blir brukt til å behandle CTCL når en bestemt type proteiner finnes på celleoverflaten.

2. Hva du må vite før du får Adcetris

Bruk IKKE Adcetris:

dersom du er allergisk overfor brentuksimabvedotin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
bruker bleomycin, et legemiddel mot kreft.

Advarsler og forsiktighetsregler

Når du først får dette legemidlet, og i løpet av behandlingen, må du kontakte lege hvis du:

- opplever forvirring, problemer med å tenke, hukommelsestap, uklart eller nedsatt syn, redusert styrke, redusert kontroll eller følelse i armer eller ben, endret ganglag eller dårligere balanse, siden dette kan være symptomer på en alvorlig og potensielt dødelig hjernesykdom som kalles progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis du har disse symptomene før behandling med dette legemidlet, må du fortelle lege omgående om eventuelle endringer av disse symptomene. Du skal også underrette partneren din eller omsorgspersonene dine om behandlingen din, siden de kan oppdage symptomer som du ikke er klar over.
- har alvorlige og vedvarende smerter i magen, uten eller med kvalme og oppkast. Dette kan være symptomer på alvorlig og potensielt livstruende pankreatitt (betennelse i bukspyttkjertelen).
- har ny eller forverret kort pust eller hoste. Dette kan være symptomer på en alvorlig og potensielt livstruende lungekomplikasjon (lungetoksisitet).
- tar eller tidligere har tatt legemidler som kan påvirke immunsystemet, for eksempel kjemoterapi eller legemidler som nedsetter immunforsvaret.
- har, eller mistenker at du har, en infeksjon. Noen infeksjoner kan være alvorlige og kan stamme fra virus, bakterier eller ha andre årsaker som kan være livstruende.
- opplever en plystrelyd når du puster (hvesing)/pustevansker, elveblest, kløe eller opphovning (tegn på en infusjonsreaksjon). For mer informasjon, se "Infusjonsreaksjoner" i punkt 4.
- har problemer med endret følsomhet i huden, spesielt i hender eller føtter, for eksempel nummenhet, prikking, svie, smerter, ubehag eller svakhet (nevropati).
- har hodepine, føler deg trett eller svimmel, ser blek ut (anemi) eller har unormale blødninger eller blåmerker under huden, blødninger som varer lengre enn normalt etter blodprøvetaking eller blødning fra tannkjøttet (trombocytopeni).
- utvikler frysninger eller skjelving eller føler deg varm. Du bør måle temperaturen din, da du kan ha feber. Feber med lavt antall hvite blodceller kan være et tegn på alvorlig infeksjon.
- opplever svimmelhet, redusert vannlating, forvirring, brekninger, kvalme, opphovning, kortpustethet eller hjerterytmeforstyrrelser (dette kan være en potensielt livstruende komplikasjon kalt tumorlysesyndrom).
- opplever influensalignende symptomer etterfulgt av et smertefullt rødt eller lillaaktig utslett som sprer seg og danner blemmer, inkludert at store hudområder løsner, noe som kan være livstruende (dette kan være en alvorlig hudreaksjon kalt Stevens-Johnsons syndrom og [toksisk epidermal nekrolyse](#))
- har ny eller forverret magesmerter, kvalme, brekninger eller forstoppelse. Dette kan være symptomer på en alvorlig og potensielt livstruende mage- eller tarmkomplikasjon (gastrointestinale komplikasjoner).
- har unormale leverprøveresultater. Dette kan skyldes en alvorlig og livstruende leverskade (levertoksisitet). Leversykdom og andre medisinske tilstander som kan ha vært til stede før du startet med Adcetris, og noen legemidler som du tar, kan øke risikoen for leverskade.
- føler deg trett, urinerer ofte eller opplever økt tørst, økt appetitt med utilsiktet vekttap eller irritabilitet (hyperglykemi).
- har lever- eller nyreproblemer.

Legen vil ta blodprøver med jevne mellomrom for å sørge for at det er trygt for deg å få dette legemidlet.

Andre legemidler og Adcetris

Rådfør deg med lege dersom du bruker, nylig har brukt eller begynner å bruke nye legemidler. Dette inkluderer naturlegemidler og andre reseptfrie legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Du og partneren din må bruke to effektive prevensjonsmetoder under behandlingen med dette legemidlet. Kvinner må fortsette å bruke prevensjon i 6 måneder etter den siste dosen med Adcetris.

Du må ikke bruke dette legemidlet hvis du er gravid, med mindre du og legen beslutter at fordelene for deg overgår den mulige risikoen for det ufødte barnet.

Det er viktig at du rådfører deg med lege før og under behandlingen dersom du er gravid, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Hvis du ammer, må du diskutere med lege om du skal få dette legemidlet eller ikke.

Menn som behandles med dette legemidlet rådes til å få sædprøver nedfrost og lagret før behandlingen. Menn frarådes å gjøre en kvinne gravid under behandling med dette legemidlet, og i inntil 6 måneder etter siste dose av dette legemidlet.

Kjøring og bruk av maskiner

Behandlingen din kan påvirke din evne til å kjøre eller bruke maskiner. Hvis du føler deg uvel under behandlingen, må du ikke kjøre eller bruke maskiner.

Adcetris inneholder natrium

Dette legemidlet inneholder maksimalt 2,1 mmol (eller 47 mg) natrium per dose. Dette må tas i betraktning hos pasienter som er på en kontrollert natriumdiett (salfattig kost).

3. Hvordan Adcetris gis

Hvis du har spørsmål om bruken av dette legemidlet, må du spørre legen eller sykepleieren som gir deg infusjonen.

Dose og hyppighet

Dosen av dette legemidlet avhenger av kroppsvekten din. Den vanlige startdosen med Adcetris er 1,8 mg/kg, gitt én gang hver 3. uke i høyst ett år. Legen kan redusere startdosen til 1,2 mg/kg dersom du har nyre- eller leverproblemer.

Adcetris skal kun gis til voksne. Det skal ikke brukes til barn.

Hvordan Adcetris gis

Dette legemidlet gis i en blodåre (intravenøst) som en infusjon. Det gis av lege eller sykepleier i løpet av 30 minutter. Legen eller sykepleieren overvåker deg under og etter infusjonen.

Spør legen din dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det.

Infusjonsreaksjoner

Legemidler av denne typen (monoklonale antistoffer) kan forårsake infusjonsreaksjoner, for eksempel:

- utslett
- kortpustethet
- pustevansker
- hoste
- tetthet i brystet
- feber
- ryggmerter
- frysninger
- hodepine
- kvalme eller oppkast

Infusjonsreaksjoner på dette legemidlet forekommer hos flere enn 1 av 10 personer.

Disse typene reaksjoner oppstår som regel i løpet av noen minutter til flere timer etter at infusjonen er fullført. De kan imidlertid utvikles senere enn flere timer etter at infusjonen er fullført, men dette er mindre vanlig. Disse infusjonsreaksjonene kan være alvorlige eller til og med dødelige (kjent som anafylaktisk reaksjon). Det er ikke kjent hvor hyppig disse infusjonsreaksjonene er alvorlig eller dødelige.

Du kan bli gitt andre legemidler, for eksempel

- antihistaminer, kortikosteroider eller paracetamol

for å bidra til å redusere noen av reaksjonene ovenfor, hvis du allerede har opplevd disse når du fikk denne typen legemiddel.

Hvis du tror at du har hatt en lignende reaksjon tidligere, må du underrette legen FØR du får dette legemidlet.

Hvis du utvikler infusjonsreaksjoner (som beskrevet tidligere), kan legen slutte å gi deg dette legemidlet og starte støttebehandling.

Hvis infusjonen din startes på nytt, kan legen øke varigheten av infusjonen slik at du kanskje tolererer den bedre.

Informér lege omgående hvis du oppdager noen av følgende symptomer, siden noen av dem kan være tegn på en alvorlig eller mulig dødelig tilstand:

- symptomer på progressiv multifokal leukoencefalopati (PML), som forvirring, problemer med å tenke, hukommelsestap, uklart eller nedsatt syn, redusert styrke, redusert kontroll eller følelse i armer eller ben, endret ganglag eller tap av balanse (for mer informasjon, se avsnitt 2) (forekommer hos færre enn 1 av 100 personer).
- symptomer på betennelse i bukspyttkjertelen (pankreatitt) som alvorlig vedvarende magesmerter, med eller uten kvalme og oppkast (forekommer hos færre enn 1 av 100 personer).
- tungpustethet eller hoste (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).
- influensalignende symptomer etterfulgt av et smertefullt rødt eller lillaaktig utslett som sprer seg og danner blemmer, inkludert at store hudområder løsner (forekommer hos færre enn 1 av 100 personer).
- endret følelse eller følsomhet, spesielt i huden, nummenhet, prikking, ubehag, svie, svakhet eller smerter i hender eller føtter (nevropati, forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).
- følelse av svakhet (fatigue) (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).
- forstoppelse (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).
- diaré, brekninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer).
- frysninger eller skjelving (forekommer hos færre enn 1 av 10 personer).

- tretthet, hyppig urinering eller økt tørste, økt appetitt med utilsiktet vekttap og irritabilitet (kan være tegn på høyt blodsukker, som forekommer hos færre enn 1 av 10 personer).
- unormale blødninger eller bloduttredelser under huden (blåmerker), blødning som varer lengre enn normalt etter blodprøvetaking eller blødning fra tannkjøttet (kan være tegn på unormalt lavt antall blodplater (trombocytopeni), som forekommer hos færre enn 1 av 10 personer).
- hodepine, svimmelhet, blekhet (kan være tegn på anemi, som forekommer hos færre enn 1 av 10 personer).

Du kan oppleve følgende bivirkninger:

Svært vanlige bivirkninger (forekommer hos flere enn 1 av 10 personer)

redusert nivå av hvite blodceller
 øvre luftveisinfeksjon
 vekttap
 infeksjon
 kvalme
 magesmerter
 kløe
 muskelsmerter
 leddsmerter eller vonde, hovne ledd

Vanlige bivirkninger (forekommer hos færre enn 1 av 10 personer)

lungebetennelse (pneumoni)
 såre, kremgule, hevede flekker i munnen (trøske)
 redusert nivå av blodplater
 svimmelhet
 blommer som kan danne skorper
 økt blodsukkernivå
 økt nivå av leverenzymmer
 uvanlig hårtap eller hårtynning

Mindre vanlige bivirkninger (forekommer hos færre enn 1 av 100 personer)

tumorlysesyndrom – en potensielt livstruende sykdom der du kan oppleve svimmelhet, redusert vannlating, forvirring, brekninger, kvalme, opphovning, kortpustethet eller hjerterytmeforstyrrelser
 ny eller tilbakevendende cytomegalovirus-infeksjon (CMV)
 infeksjon i blodet (sepsis) og/eller septisk sjokk (livstruende form for sepsis)
 Stevens-Johnson syndrom og toksisk epidermal nekrolyse – en sjelden, alvorlig tilstand der du kan oppleve influensalignende symptomer etterfulgt av et smertefullt rødt- eller purpur-farget utslett som sprer seg og danner blærer, inkludert omfattende hudløsning
 - redusert nivå av hvite blodceller med feber
 skade på nervene og nervebelegget som beskytter nervene (demyeliniserende polynevropati)

Melding av bivirkninger

Kontakt lege dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Adcetris

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter Utløpsdato/EXP. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnet hetteglass: Oppbevares i kjøleskap (2 °C - 8 °C). Skal ikke fryses.
Oppbevar hetteglasset i originalpakningen for å beskytte mot lys.

Rekonstituert/fortynnet oppløsning: Brukes umiddelbart eller oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) og brukes innen 24 timer.

Bruk ikke dette legemidlet hvis du oppdager partikler eller misfarging før infusjonen gis.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Legen eller sykepleieren vil kaste dette legemidlet. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Adcetris

- Virkestoff er brentuksimabvedotin. Hvert hetteglass inneholder 50 mg brentuksimabvedotin. Etter rekonstituering inneholder hver ml oppløsning 5 mg Adcetris.
- Andre innholdsstoffer er sitronsyremonohydrat, natriumsitratdihydrat, α,α -trehalosedihydrat og polysorbat 80. Se avsnitt 2 for mer informasjon om natrium.

Hvordan Adcetris ser ut og innholdet i pakningen

Adcetris er en hvit til gråhvitt kake eller pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning levert i et hetteglass.

Hver pakning med Adcetris består av ett hetteglass.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmark

Tilvirker

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

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

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

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

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

България

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals
Czech Republic s.r.o.
Tel: + 420 234722722

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

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

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 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

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

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

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Dette legemidlet er gitt betinget godkjenning, i påvente av ytterligere dokumentasjon for legemidlet. Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) vil, minst én gang i året, evaluere ny informasjon om legemidlet og oppdatere dette pakningsvedlegget etter behov.

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu/>.

Påfølgende informasjon er bare beregnet på helsepersonell:

Instruksjoner for rekonstituering

Hvert hetteglass til engangsbruk må rekonstitueres med 10,5 ml vann til injeksjonsvæsker til en sluttkonsentrasjon på 5 mg/ml. Hvert hetteglass er overfylt med 10 %, noe som gir 55 mg Adcetris per hetteglass og et totalt rekonstituert volum på 11 ml.

1. Rett strømmen mot veggen i hetteglasset, og ikke rett på kaken eller pulveret.
2. Beveg hetteglasset forsiktig for å avhjelpe oppløsningen. IKKE RYST.
3. Den rekonstituerte oppløsningen i hetteglasset er en klar til lett ugjennomsiktig, fargeløs oppløsning med en endelig pH på 6,6.
4. Den rekonstituerte oppløsningen skal undersøkes visuelt for fremmede partikler og/eller misfarging. Kasser legemidlet om noe av dette observeres.

Klargjøring av infusjonsvæske

Den passende mengden av rekonstituert Adcetris må trekkes ut av hetteglasset/-ene og settes til en infusjonspose som inneholder natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, for å oppnå en sluttkonsentrasjon på 0,4-1,2 mg/ml Adcetris.

Anbefalt volum av fortynningsvæske er 150 ml.

Allerede rekonstituert Adcetris kan også fortynnes i 5 % glukose til injeksjon eller Ringer-laktat injeksjonsvæske.

Vend posen forsiktig opp ned for å blande oppløsningen som inneholder Adcetris. IKKE RYST.

Rester som er igjen i hetteglasset etter opptrekk av det volumet som skal fortynnes, må kasseres i henhold til lokale krav.

Ikke tilsett andre legemidler i den klargjorte Adcetris infusjonsvæsken eller det intravenøse infusjonssettet. Infusjonslangen skal skylles med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, 5 % glukose til injeksjon eller Ringer-laktat injeksjonsvæske etter administrasjon.

Etter fortykning må Adcetris-oppløsningen infunderes umiddelbart med anbefalt infusjonshastighet.

Total oppbevaringstid for oppløsningen fra rekonstituering til infusjon må ikke overskride 24 timer.

Destruksjon

Adcetris er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.