

ANEKS I
CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane - patrz punkt 4.8.

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCETRIS 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin.

Po rekonstytucji (patrz punkt 6.6), każdy ml zawiera 5 mg brentuksymabu vedotin.

ADCETRIS jest koniugatem przeciwciała i leku zawierającym przeciwciało monoklonalne skierowane przeciwko CD30 (rekombinowana chimeryczna immunoglobulina G1 [IgG1], produkowana w komórkach jajników chomika chińskiego za pomocą technologii rekombinacji DNA), które jest powiązane kowalencyjnie z aurystatyną E jednometylowaną (ang. *monomethyl auristatin E*, MMAE) działającą na mikrotubule.

Substancje pomocnicze o znanym działaniu

Każda fiolka zawiera około 13,2 mg sodu.

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji.

Biały lub białawy zbrylony proszek lub proszek.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarniczym (chłoniakiem Hodgkina, ang. *Hodgkin's lymphoma*, HL) CD30+:

1. po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku (ang. *autologous stem cell transplant*, ASCT) lub
2. po co najmniej dwóch wcześniejszych terapiach, w przypadku, gdy ASCT lub wielolekowa chemioterapia nie stanowi opcji leczenia.

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem ziarniczym CD30+, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT (patrz punkt 5.1).

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie układowym chłoniakiem anaplastycznym z dużych komórek (ang. *systemic anaplastic large cell lymphoma*, sALCL).

ADCETRIS jest wskazany w leczeniu dorosłych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+ (ang. *cutaneous T-cell lymphoma*, CTCL), u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe (patrz punkt 5.1).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Brentuksymab vedotin należy podawać pod kontrolą lekarza posiadającego doświadczenie w stosowaniu leków przeciwnowotworowych.

Dawkowanie

Zalecana dawka wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie.

W przypadku wznowienia leczenia u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, u których wcześniej uzyskano odpowiedź na leczenie produktem ADCETRIS, zalecana dawka początkowa wynosi 1,8 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Leczenie można ewentualnie wznowić stosując ostatnią dawkę tolerowaną przez pacjenta (patrz punkt 5.1).

Zaburzenia czynności nerek

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności nerek należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Zalecana dawka początkowa u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby wynosi 1,2 mg/kg podawane we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych (patrz punkt 5.2).

Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg (patrz punkt 6.6).

Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego (patrz punkt 4.4).

Pacjentów należy objąć obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu (patrz punkt 4.4).

Leczenie należy kontynuować aż do progresji choroby lub wystąpienia nieakceptowalnej toksyczności (patrz punkt 4.4).

Pacjenci z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, u których nastąpiła stabilizacja choroby lub poprawa stanu, powinni otrzymać co najmniej 8 cykli, a maksymalnie do 16 cykli leczenia (w ciągu około roku) (patrz punkt 5.1).

U pacjentów z HL, u których występuje zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, leczenie produktem ADCETRIS należy rozpocząć po zakończeniu okresu rekonwalescencji po przeszczepie, na podstawie oceny stanu klinicznego. Pacjenci z tej grupy powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia (patrz punkt 5.1).

Pacjenci z CTCL powinni otrzymać maksymalnie 16 cykli leczenia (patrz punkt 5.1).

Modyfikacje dawkowania

Neutropenia

Jeśli podczas leczenia pojawi się neutropenia, leczenie jej powinno polegać na opóźnieniu podania kolejnych dawek. W Tabeli 1 zamieszczonej poniżej podano odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania (patrz również punkt 4.4).

Tabela 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku neutropenii

Stopień nasilenia neutropenii (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE^a])	Modyfikacja schematu dawkowania
1. stopnia (<DGN - 1500/mm ³ <DGN - 1,5 x 10 ⁹ /l) lub 2. stopnia (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia
3. stopnia (<1000 - 500/mm ³ <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) lub 4. stopnia (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /l)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 2. stopnia lub do wartości wyjściowej, a następnie wznowić leczenie w takiej samej dawce i w takim samym schemacie ^b . Rozważyć wspomagające stosowanie czynnika wzrostu (G-CSF lub GM-CSF) w kolejnych cyklach u pacjentów z neutropenią 3. lub 4. stopnia.

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych Narodowego Instytutu Raka (ang. *National Cancer Institute, NCI, Common Terminology Criteria for Adverse Events, CTCAE*) wersja 3.0; patrz neutrofile/granulocyty; DGN= dolna granica normy.

^b. Pacjenci, u których rozwinęła się limfopenia 3. lub 4. stopnia mogą kontynuować leczenie bez przerywania go.

Neuropatia obwodowa

Jeśli podczas leczenia pojawi się lub ulegnie nasileniu obwodowa neuropatia czuciowa lub ruchowa, należy zapoznać się z Tabelą 2 poniżej, w której podano odpowiednie zalecenia dotyczące dawkowania (patrz punkt 4.4).

Tabela 2: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku wystąpienia lub nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej

Stopień nasilenia obwodowej neuropatii czuciowej lub ruchowej (objawy przedmiotowe i podmiotowe [skrótowy opis skali CTCAE^a])	Modyfikacja dawki i schematu leczenia
1. stopnia (parestezje i (lub) zniesienie odruchów, bez zaburzenia czynności)	Kontynuacja podawania takiej samej dawki i schematu leczenia
2. stopnia (zaburzenia czynności, ale bez wpływu na codzienne czynności) lub 3. stopnia (upośledzenie wykonywania codziennych czynności)	Wstrzymać podanie dawki aż do cofnięcia się objawów toksyczności do ≤ 1. stopnia lub do wartości początkowej, następnie wznowić podawanie w zmniejszonej dawce 1,2 mg/kg co 3 tygodnie
4. stopnia (neuropatia czuciowa powodująca niepełnosprawność lub neuropatia ruchowa zagrażająca życiu lub prowadząca do porażenia)	Przerwać leczenie

^a. Stopniowanie oparto na Standardowych Kryteriach Terminologicznych Zdarzeń Niepożądanych (CTCAE) Narodowego Instytutu Raka (NCI) wersja 3.0; patrz neuropatia: ruchowa; neuropatia: czuciowa; i ból neuropatyczny.

Pacjenci w podeszłym wieku

Zgodnie z analizami farmakokinetyki populacyjnej (patrz punkt 5.2) i profilem bezpieczeństwa u pacjentów w podeszłym wieku, zgodnymi z analizami i profilem bezpieczeństwa w populacji pacjentów dorosłych, zalecenia dotyczące dawkowania dla pacjentów w wieku 65 lat i więcej są takie same, jak dla pacjentów dorosłych.

Dzieci i młodzież

Nie określono dotychczas bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności u dzieci i młodzieży w wieku poniżej 18 lat. Aktualnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, jednak nie można sformułować zaleceń dotyczących dawkowania.

W badaniach nieklinicznych obserwowano zanik grasicy (patrz punkt 5.3).

Sposób podawania

Zalecana dawka produktu leczniczego ADCETRIS jest podawana we wlewie trwającym 30 minut.

Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczenia produktu leczniczego przed podaniem, patrz punkt 6.6.

Brentuksymabu vedotin nie wolno podawać w postaci szybkiego wstrzyknięcia dożylnego ani bolusa. Brentuksymab vedotin należy podawać przez osobny dostęp do żyły i nie wolno go mieszać z innymi produktami leczniczymi (patrz punkt 6.2).

4.3 Przeciwwskazania

Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.

Jednoczesne podawanie bleomycyny i brentuksymabu vedotin powoduje toksyczność płucną.

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Postępująca wieloogniskowa leukoencefalopatia

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin może nastąpić reaktywacja wirusa Johna Cunninghama (JC) powodująca postępującą wieloogniskową leukoencefalopatię (ang. *progressive multifocal leukoencephalopathy*, PML) i zgon. Zgłaszano przypadki PML u pacjentów, którzy otrzymali ten produkt leczniczy po kilku wcześniejszych cyklach chemioterapii. PML jest rzadką chorobą demielinizacyjną ośrodkowego układu nerwowego, powodowaną przez reaktywację latentnego wirusa JC, która zazwyczaj kończy się zgonem.

Pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją dotyczącą wystąpienia nowych lub nasilenia przedmiotowych lub podmiotowych objawów neurologicznych, zaburzeń funkcji poznawczych lub zachowań, które mogą sugerować PML. W przypadku każdego podejrzenia PML należy wstrzymać podawanie brentuksymabu vedotin. Sugerowana ocena PML obejmuje konsultację neurologiczną, obrazowanie MR mózgu ze wzmocnieniem kontrastowym z wykorzystaniem gadolinu oraz badanie płynu mózgowo-rdzeniowego na obecność DNA wirusa JC za pomocą reakcji łańcuchowej polimerazy lub biopsji mózgu na obecność wirusa JC. Ujemny wynik badania na obecność wirusa JC nie wyklucza PML. Może być uzasadniona dodatkowa kontrola i ocena, jeśli nie można ustalić alternatywnego rozpoznania. W przypadku potwierdzenia rozpoznania PML należy na stałe przerwać podawanie brentuksymabu vedotin.

Lekarz powinien być w szczególności wyczulony na objawy sugerujące PML, których pacjent może nie zauważyć (np. objawy zaburzenia funkcji poznawczych, neurologicznych lub psychicznych).

Zapalenie trzustki

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin obserwowano ostre zapalenie trzustki łącznie z przypadkami zgonów.

Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją w kierunku pojawienia się lub nasilenia istniejącego bólu brzucha, który może wskazywać na ostre zapalenie trzustki. Ocena stanu chorego może obejmować badanie fizykalne, oznaczenie laboratoryjne poziomu amylazy i lipazy w surowicy, badanie obrazowe jamy brzusznej, takie jak badanie ultrasonograficzne oraz inne odpowiednie postępowania diagnostyczne. W każdym przypadku podejrzenia ostrego zapalenia trzustki należy przerwać podawanie brentuksymabu vedotin. Jeżeli rozpoznanie ostrego zapalenia trzustki zostanie potwierdzone, należy zaprzestać stosowania brentuksymabu vedotin.

Działanie toksyczne na płuca

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano przypadki działania toksycznego na płuca, w tym zapalenia płuc, śródmiąższowych chorób płuc i zespołu ostrej niewydolności oddechowej. Niektóre ze zgłoszonych przypadków zakończyły się zgonem pacjenta. Chociaż nie ustalono związku przyczynowego z brentuksymabem vedotin, nie można wykluczyć ryzyka działania toksycznego na płuca. W przypadku pojawienia się lub nasilenia istniejących objawów ze strony płuc (np. kaszel, duszność), należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną, a pacjentów objąć właściwym leczeniem. Należy rozważyć przerwanie leczenia brentuksymabem vedotin w trakcie przeprowadzania oceny diagnostycznej oraz do uzyskania poprawy objawowej.

Ciężkie zakażenia i zakażenia oportunistyczne

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano ciężkie zakażenia, takie jak zapalenie płuc, bakteriemia gronkowcowa, posocznica/wstrząs septyczny (w tym przypadki śmiertelne) i półpasiec, cytomegalia (lub nawrót zakażenia wirusem CMV) oraz zakażenia oportunistyczne, takie jak zapalenie płuc wywołane przez *Pneumocystis jiroveci* i zakażenie drożdżakowe jamy ustnej. Pacjenci podczas leczenia powinni pozostawać pod ścisłą obserwacją w zakresie pojawienia się ewentualnych ciężkich lub oportunistycznych zakażeń.

Reakcje związane z podaniem wlewu

Zgłaszano bezpośrednio i opóźnione reakcje związane z podaniem wlewu, jak również reakcje anafilaktyczne.

Pacjentów należy objąć ścisłą obserwacją podczas podawania i po podaniu wlewu. W przypadku wystąpienia reakcji anafilaktycznych podawanie brentuksymabu vedotin należy niezwłocznie i całkowicie przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

Jeśli wystąpi reakcja związana z podaniem wlewu, należy go przerwać i rozpocząć odpowiednie leczenie. Wlew można rozpocząć ponownie ze zmniejszoną szybkością po ustąpieniu objawów. Pacjenci, u których wystąpiła wcześniej reakcja związana z podaniem wlewu powinni otrzymać premedykację przed kolejnymi wlewami. Premedykacja może obejmować paracetamol, lek antyhistaminowy i kortykosteroid.

Reakcje związane z podaniem wlewu zdarzają się częściej i są bardziej nasilone u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotin (patrz punkt 4.8).

Zespół rozpadu guza

Po podaniu brentuksymabu vedotin zgłaszano zespół rozpadu guza (ang. *tumor lysis syndrome*, TLS). Ryzyko zespołu rozpadu guza zagraża pacjentom z guzami szybko proliferującymi i obciążonym dużą masą guza. Tacy pacjenci powinni być objęci ścisłą obserwacją i leczeni zgodnie z najlepszą praktyką medyczną. Leczenie TLS może obejmować intensywne nawadnianie, monitorowanie czynności nerek, korygowanie zaburzeń elektrolitowych, leczenie zapobiegające hiperurykemii i terapię wspomagającą.

Neuropatia obwodowa

Leczenie brentuksymabem vedotin może powodować neuropatię obwodową, zarówno czuciową, jak i ruchową. Neuropatia obwodowa wywołana podaniem brentuksymabu vedotin zwykle jest skutkiem kumulacyjnej ekspozycji na ten produkt leczniczy i w większości przypadków jest odwracalna.

U większości pacjentów uczestniczących w badaniach klinicznych nastąpiło złagodzenie lub ustąpienie objawów (patrz punkt 4.8). U pacjentów należy kontrolować objawy neuropatii, takie jak niedoczulica, przeczulica, parestezje, dyskomfort, uczucie pieczenia, ból neuropatyczny lub osłabienie. Pacjenci, u których pojawiają się nowe lub nasilają się objawy neuropatii obwodowej mogą wymagać opóźnienia podania lub zmniejszenia dawki brentuksymabu vedotin bądź przerwania leczenia (patrz punkt 4.2).

Toksyczność hematologiczna

Po leczeniu brentuksymabem vedotin może wystąpić niedokrwistość 3. lub 4. stopnia, trombocytopenia i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia 3. lub 4. stopnia. Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. Jeśli rozwinie się neutropenia 3. lub 4. stopnia, patrz punkt 4.2.

Gorączka neutropeniczna

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano gorączkę neutropeniczną (gorączka z nieznaną przyczyną bez klinicznie lub mikrobiologicznie udokumentowanego zakażenia z bezwzględną liczbą neutrofilii $< 1,0 \times 10^9/l$, gorączka $\geq 38,5^\circ C$; patrz CTCAE wersja 3). Należy monitorować morfologię krwi przed podaniem każdej dawki tego produktu leczniczego. U pacjentów należy dokładnie kontrolować temperaturę ciała i w razie pojawienia się gorączki neutropenicznej leczyć ją zgodnie z najlepszą praktyką medyczną.

Zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze odzielanie naskórka

Po podaniu brentuksymabu vedotin zgłaszano wystąpienie zespołu Stevens-Johnsona (ang. *Stevens-Johnson syndrome*, SJS) i toksycznego martwiczego odzielania naskórka (ang. *toxic epidermal necrolysis*, TEN). Odnotowano przypadki śmiertelne. W przypadku wystąpienia zespołu Stevens-Johnsona (SJS) lub toksycznego martwiczego odzielania naskórka (TEN) podawanie brentuksymabu vedotin należy przerwać i zastosować odpowiednie leczenie.

Powikłania żołądkowo-jelitowe

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano powikłania żołądkowo-jelitowe, w tym niedrożność jelit, zapalenie jelita cienkiego i okrężnicy, neutropeniczne zapalenie okrężnicy, nadżerki, owrzodzenia, perforacje i krwawienia. Niektóre z tych powikłań zakończyły się zgonem pacjenta. W przypadku pojawienia się nowych lub nasilenia istniejących objawów ze strony żołądka i jelit należy niezwłocznie przeprowadzić ocenę diagnostyczną i zapewnić właściwe leczenie.

Hepatotoksyczność

U pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin zgłaszano przypadki toksycznego działania na wątrobę objawiającego się zwiększoną aktywnością aminotransferazy alaninowej (ALAT) i aminotransferazy asparaginianowej (AspAT). Ponadto wystąpiły ciężkie przypadki hepatotoksyczności, niektóre zakończone zgonem pacjenta. Istniejące uprzednio zaburzenia czynności wątroby, choroby współwystępujące i jednoczesne przyjmowanie innych leków także mogą zwiększać ryzyko toksycznego działania na wątrobę. Przed rozpoczęciem leczenia brentuksymabem vedotin należy wykonać testy czynności wątroby, a u pacjentów otrzymujących brentuksymab vedotin regularnie monitorować czynność wątroby. U pacjentów, u których wystąpiło toksyczne działanie na wątrobę może być konieczne opóźnienie podania, dostosowanie dawki lub przerwanie podawania brentuksymabu vedotin.

Hiperglikemia

Podczas badań klinicznych zgłaszano hiperglikemię u pacjentów z podwyższonym indeksem masy ciała (ang. BMI) z cukrzycą lub bez cukrzycy w wywiadzie. U każdego pacjenta, u którego wystąpiła hiperglikemia należy ściśle monitorować stężenie glukozy w surowicy. W razie potrzeby, należy stosować leczenie przeciwcukrzycowe.

Zaburzenia czynności nerek i wątroby

Doświadczenie w zakresie stosowania produktu leczniczego u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek i wątroby jest ograniczone. Dostępne dane wskazują, że ciężkie zaburzenia czynności nerek, zaburzenia czynności wątroby oraz niskie stężenia albuminy w osoczu mogą mieć wpływ na klirens MMAE (patrz punkt 5.2).

Skórny chłoniak T-komórkowy CD30+

Wielkość efektu terapeutycznego w podtypach chłoniaka skórno T-komórkowego CD30+ innych niż ziarniniak grzybiasty (ang. *mycosis fungoides*, MF) i pierwotnie skórny chłoniak anaplastyczny z dużych komórek T (pcALCL) nie jest wyraźnie widoczna z powodu braku dowodów o wysokiej jakości. W dwóch jednoramiennych badaniach 2 fazy oceniających brentuksymab vedotin aktywność choroby stwierdzono w takich podtypach, jak zespół Sezary'ego (ang. *Sézary syndrome*, SS), grudkowatość limfoidalna (ang. *lymphomatoid papulosis*, LyP) i chłoniak skórny T-komórkowy o mieszanej histologii. Powyższe dane wskazują, że skuteczność i bezpieczeństwo stosowania można ekstrapolować na inne podtypy chłoniaka skórno T-komórkowego CD30+. Niemniej jednak, produkt leczniczy ADCETRIS należy stosować ostrożnie u innych pacjentów z chłoniakiem skórnym T-komórkowym CD30+, po dokładnym rozważeniu stosunku potencjalnego ryzyka do korzyści w każdym indywidualnym przypadku (patrz punkt 5.1).

Zawartość sodu w substancjach pomocniczych

Ten produkt leczniczy zawiera maksymalnie 2,1 mmol (47 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Interakcje z produktami leczniczymi metabolizowanymi za pośrednictwem szlaku CYP3A4 (inhibitory/induktory CYP3A4)

Jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin z ketokonazolem, silnym inhibitorem CYP3A4 i P-gp, zwiększało ekspozycję na środek działający na mikrotubule MMAE o około 73%, a nie zmieniało ekspozycji osoczowej na brentuksymab vedotin. Dlatego też jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin z silnymi inhibitorami CYP3A4 i P-gp może zwiększać częstość występowania neutropenii. Jeśli wystąpi neutropenia, należy zapoznać się z Tabelą 1: Zalecenia dotyczące dawkowania w przypadku neutropenii (patrz punkt 4.2).

Jednoczesne podawanie brentuksymabu vedotin z ryfampicyną, silnym induktorem CYP3A4, nie zmieniało ekspozycji osocza na brentuksymab vedotin. Mimo ograniczonej ilości danych farmakokinetycznych wydaje się, że jednoczesne podawanie ryfampicyny zmniejszało możliwe do oznaczenia stężenie metabolitów MMAE w osoczu.

Jednoczesne podawanie midazolamu, będącego substratem CYP3A4, z brentuksymabem vedotin nie zmieniało metabolizmu midazolamu. W związku z tym nie oczekuje się, aby brentuksymab vedotin zmieniał ekspozycję na produkty lecznicze, które są metabolizowane przez enzymy CYP3A4.

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym

Kobiety w wieku rozrodczym powinny stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia brentuksymabem vedotin oraz w ciągu 6 miesięcy po jego zakończeniu.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania brentuksymabu vedotin u kobiet w okresie ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Brentuksymabu vedotin nie stosować w okresie ciąży z wyjątkiem, gdy potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Jeśli zachodzi potrzeba leczenia kobiety w ciąży, należy wyraźnie poinformować ją o potencjalnym ryzyku dla płodu.

W punkcie dotyczącym płodności znajdującym się poniżej podano wskazówki dla kobiet, których partnerzy są leczeni brentuksymabem vedotin.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania brentuksymabu vedotin lub jego metabolitów do mleka ludzkiego.

Nie można wykluczyć zagrożenia dla noworodków/dzieci.

Należy podjąć decyzję czy przerwać karmienie piersią czy przerwać podawanie produktu leczniczego biorąc pod uwagę korzyści z karmienia piersią dla dziecka i korzyści z leczenia dla matki.

Płodność

W badaniach nieklinicznych leczenie brentuksymabem vedotin powodowało toksyczne działanie na jądra, co może zmieniać płodność u mężczyzn. Wykazano, że MMAE ma właściwości aneugeniczne (patrz punkt 5.3). Dlatego zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym produktem leczniczym zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Wskazane jest, aby mężczyźni leczeni tym produktem powstrzymali się od reprodukcji podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Brentuksymab vedotin wywiera niewielki wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Profil bezpieczeństwa produktu ADCETRIS oparty jest na danych dostępnych z badań klinicznych, Programu Indywidualnego Leczenia Pacjentów (ang. *Named Patient Program*, NPP) oraz danych uzyskanych po wprowadzeniu produktu do obrotu. Częstość występowania działań niepożądanych opisanych poniżej oraz w Tabeli 3 została określona na podstawie danych otrzymanych z badań klinicznych.

W połączonym zestawie danych dotyczących produktu leczniczego ADCETRIS stosowanego jako lek w monoterapii w badaniach dotyczących HL, sALCL i CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 i C25007, patrz punkt 5.1) do najczęstszych reakcji niepożądanych ($\geq 10\%$) należały zakażenia, obwodowa neuropatia czuciowa, nudności, zmęczenie, biegunka, gorączka, zakażenia górnych dróg oddechowych, neutropenia, wysypka, kaszel, wymioty, ból stawów, obwodowa neuropatia ruchowa, reakcje związane z podaniem wlewu, świąd, zaparcia, duszność, zmniejszenie masy ciała, ból mięśni i ból brzucha.

Ciężkie działania niepożądane występowały u 12% pacjentów. Częstość występowania rzadko spotykanych ciężkich działań niepożądanych leku wynosiła $\leq 1\%$.

Zdarzenia niepożądane spowodowały przerwanie leczenia u 24% pacjentów otrzymujących brentuksymab vedotin.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów, u których wznowiono leczenie produktem leczniczym ADCETRIS (SGN35-006, patrz punkt 5.1), były zgodne z danymi dotyczącymi bezpieczeństwa obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy, za wyjątkiem obwodowej neuropatii ruchowej, której częstość występowania była większa (28% w porównaniu do 9% w kluczowych badaniach 2 fazy) i która występowała głównie w stopniu 2. U pacjentów obserwowano również większą częstość występowania bólu stawów, niedokrwistości 3. stopnia i bólu pleców w porównaniu z pacjentami obserwowanymi w połączonych kluczowych badaniach 2 fazy.

Dane dotyczące bezpieczeństwa u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, u których nie wykonano autologicznego przeszczepu komórek macierzystych i których leczono zalecaną dawką 1,8 mg/kg co trzy tygodnie w jednoramiennym badaniu IV fazy (n=60), w badaniach I fazy dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej (n=15 pacjentów) oraz w NPP (n=26 pacjentów) (patrz punkt 5.1) były zgodne z profilem bezpieczeństwa obserwowanym w głównych badaniach klinicznych.

Wykaz działań niepożądanych w formie tabelarycznej

Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS podano według klasyfikacji układów i narządów MedDRA (patrz Tabela 3). W obrębie każdej klasyfikacji układów i narządów działania niepożądane podano według kategorii częstości: bardzo często ($\geq 1/10$); często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$);

niezbyt często ($\geq 1/1\ 000$ do $< 1/100$); rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1\ 000$); bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$); nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych).

Tabela 3: Działania niepożądane produktu leczniczego ADCETRIS

Klasyfikacja układów i narządów	Działania niepożądane
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	
Bardzo często:	Zakażenie ^a , zakażenie górnych dróg oddechowych
Często:	Półpasiec, zapalenie płuc, zakażenie wirusem opryszczki, zakażenie drożdżakowe jamy ustnej
Niezbyt często:	Zapalenie płuc wywołane przez <i>Pneumocystis jiroveci</i> , bakteriami gronkowcowa, zakażenie lub nawrót zakażenia wirusem cytomegalii, posocznica, wstrząs septyczny
Częstość nieznana:	Postępująca wielogniskowa leukoencefalopatia
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	
Bardzo często:	Neutropenia
Często:	Niedokrwistość, trombocytopenia
Niezbyt często:	Gorączka neutropeniczna
Zaburzenia układu immunologicznego	
Niezbyt często:	Reakcje anafilaktyczne
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	
Często:	Hiperglikemia
Niezbyt często:	Zespół rozpadu guza
Zaburzenia układu nerwowego	
Bardzo często:	Obwodowa neuropatia czuciowa, obwodowa neuropatia ruchowa
Często:	Zawroty głowy
Niezbyt często:	Polineuropatia demielinizacyjna
Zaburzenia układu oddechowego, klatki piersiowej i śródpiersia	
Bardzo często:	Kaszel, duszność
Zaburzenia żołądka i jelit	
Bardzo często:	Nudności, biegunka, wymioty, zaparcia, ból brzucha
Niezbyt często:	Ostre zapalenie trzustki
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	
Często:	Zwiększenie aktywności aminotransferazy alaninowej i asparaginianowej (AlAT/AspAT)
Zaburzenia skóry i tkanki podskórnej	
Bardzo często:	Wysypka ^a , świąd
Często:	Łysienie
Niezbyt często:	Zespół Stevens-Johnsona, toksyczne martwicze oddzielanie naskórka
Zaburzenia mięśniowo-szkieletowe i tkanki łącznej	
Bardzo często:	Ból stawów, ból mięśni
Często:	Ból pleców
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	
Bardzo często:	Zmęczenie, gorączka, reakcje związane z podaniem wlewu ^a
Często:	Dreszcze
Badania diagnostyczne	
Bardzo często:	Zmniejszenie masy ciała

^a Stanowi zbiór zalecanych terminów.

Opis wybranych działań niepożądanych

Neutropenia

W badaniach klinicznych neutropenia spowodowała opóźnienie podania dawki u 14% pacjentów. Neutropenię 3. stopnia zgłoszono u 13% pacjentów, zaś neutropenię 4. stopnia u 5% pacjentów. U żadnego z pacjentów nie wystąpiła konieczność zmniejszenia dawki ani przerwania leczenia z powodu neutropenii.

Podczas leczenia tym produktem może wystąpić ciężka i długotrwała (≥ 1 tydzień) neutropenia, co może zwiększać ryzyko rozwinienia się u pacjenta ciężkich zakażeń. Gorączkę neutropeniczną zgłoszono u mniej niż 1% pacjentów (patrz punkt 4.2).

W populacji pacjentów uczestniczących w kluczowych badaniach 2 fazy (SG035-0003 i SG035-0004) mediana czasu trwania neutropenii 3. lub 4. stopnia była ograniczona (1 tydzień); u 2% pacjentów neutropenia 4. stopnia utrzymywała się przez ≥ 7 dni. U mniej niż połowy pacjentów z populacji objętej kluczowymi badaniami 2 fazy z neutropenią 3. lub 4. stopnia występowały przemijające zakażenia, związane czasowo z występowaniem neutropenii; większość związanych czasowo zakażeń była 1. lub 2. stopnia.

Zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne

W badaniach klinicznych zakażenia ciężkie i zakażenia oportunistyczne występowały u 10% pacjentów, zaś posocznica lub wstrząs septyczny występowały u mniej niż 1% pacjentów. Najczęściej zgłaszanymi zakażeniami oportunistycznymi był półpasiec i zakażenia wirusem opryszczki.

Neuropatia obwodowa

W badaniach klinicznych neuropatia związana z leczeniem występowała u 59% pacjentów, zaś obwodowa neuropatia ruchowa występowała u 14% pacjentów. Neuropatia obwodowa spowodowała przerwanie leczenia u 15%, zmniejszenie dawki u 15% i opóźnienie podania dawki u 17% pacjentów. W przypadku pacjentów, u których wystąpiła neuropatia obwodowa mediana czasu do jej wystąpienia wyniosła 12 tygodni. Mediana czasu trwania leczenia u pacjentów, u których przerwano leczenie z powodu wystąpienia neuropatii obwodowej wyniosła 12 cykli leczenia.

Pośród pacjentów z neuropatią obwodową uczestniczących w kluczowych badaniach 2 fazy (SG035-0003 i SG035-0004) i randomizowanych badaniach 3 fazy (SGN35-005 i C25001) mediana czasu obserwacji od zakończenia leczenia do ostatniej oceny wyniosła od 48,9 tygodnia do 98 tygodni. Podczas ostatniej oceny u większości pacjentów (82-85%), u których wystąpiła neuropatia obwodowa, doszło do ustąpienia lub złagodzenia objawów neuropatii obwodowej. Mediana czasu od rozpoczęcia do ustąpienia lub poprawy dla wszystkich zdarzeń wyniosła od 16 tygodni do 23,4 tygodnia).

U pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL lub sALCL, u których wznowiono leczenie brentuksymabem vedotin (SGN35-006), u większości pacjentów (80%) podczas ostatniej oceny zaobserwowano złagodzenie lub ustąpienie objawów neuropatii obwodowej.

Reakcje związane z podaniem wlewu

Reakcje związane z podaniem wlewu, takie jak ból głowy, wysypka, ból pleców, wymioty, dreszcze, nudności, duszność, świąd i kaszel zgłoszono u 13% pacjentów.

Zgłaszano reakcje anafilaktyczne (patrz punkt 4.4). Objawy reakcji anafilaktycznej mogą obejmować między innymi pokrzywkę, obrzęk naczynioruchowy, niedociśnienie i skurcz oskrzeli.

Immunogenność

W badaniach klinicznych pacjentów badano okresowo na obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin za pomocą czułego elektrochemiluminescencyjnego testu immunologicznego. Większą częstość występowania reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z przeciwciałami przeciwko brentuksymabowi vedotin względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim lub ujemnym.

Obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin nie korelowała z klinicznie istotnym zmniejszeniem stężenia brentuksymabu vedotin w surowicy i nie powodowała zmniejszenia skuteczności brentuksymabu vedotin. Chociaż obecność przeciwciał przeciwko brentuksymabowi vedotin niekoniecznie prognozuje wystąpienie reakcji związanych z podaniem wlewu, większą częstość reakcji związanych z podaniem wlewu obserwowano u pacjentów z ciągle utrzymującym się dodatnim wynikiem przeciwciał przeciwko lekowi (ang. *anti-drug antibodies, ADA*) względem pacjentów z przemijającym wynikiem dodatnim ADA i bez wyniku dodatniego ADA. Zaobserwowano tendencję do zwiększenia klirensu brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży z dodatnim wynikiem ADA. Utrzymujący się dodatni wynik ADA nie został stwierdzony u żadnego pacjenta w grupie wiekowej poniżej 12 lat (0 z 11), natomiast w grupie wiekowej powyżej 12 lat wystąpił u dwóch pacjentów (2 z 23).

Dzieci i młodzież

Dane dotyczące bezpieczeństwa oceniono w badaniu I/II fazy w populacji dzieci i młodzieży w wieku od 7 do 17 lat (n=36) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (patrz punkt 5.1). U żadnego z 36 pacjentów uczestniczących w tym badaniu nie stwierdzono nowych informacji wpływających na zmianę profilu bezpieczeństwa.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem krajowego systemu zgłaszania wymienionego w załączniku V.

4.9 Przedawkowanie

Brak znanego antidotum w przypadku przedawkowania brentuksymabu vedotin. W przypadku przedawkowania pacjent powinien pozostawać pod ścisłą obserwacją w kierunku działań niepożądanych, w szczególności neutropenii. Należy stosować leczenie podtrzymujące (patrz punkt 4.4).

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: Leki przeciwnowotworowe; inne leki przeciwnowotworowe; przeciwciała monoklonalne, kod ATC: L01XC12

Mechanizm działania

Brentuksymab vedotin jest koniugatem przeciwciała i leku (ang. *antibody drug conjugate, ADC*), który transportuje lek przeciwnowotworowy powodujący wybiórczo apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30. Dane niekliniczne sugerują, że aktywność biologiczna brentuksymabu vedotin wynika z procesu wielostopniowego. Wiązanie ADC do CD30 na powierzchni

komórek zapoczątkowuje internalizację kompleksu ADC-CD30, który następnie przenika do przestrzeni lizosomalnej. W obrębie komórki poprzez rozkład proteolityczny uwalniana jest pojedyncza substancja czynna MMAE. Wiązanie MMAE z tubuliną rozrywa sieć mikrotubuli w obrębie komórki, indukuje zatrzymanie cyklu komórkowego i powoduje apoptozę komórek nowotworowych z ekspresją CD30.

W klasycznym HL, sALCL i podtypach CTCL (w tym MF i pcALCL) ekspresja CD30 stanowi antygen na powierzchni komórek nowotworowych. Ekspresja ta jest niezależna od stadium choroby, rodzaju terapii bądź ewentualnego przeszczepu. Cechy te czynią CD30 celem interwencji terapeutycznej. Ze względu na mechanizm działania skierowany przeciwko CD30 brentuksymab vedotin może przezwyciężyć chemiooporność, gdyż u pacjentów opornych na wielolekową chemioterapię, niezależnie od ewentualnego wcześniejszego przeszczepu ekspresja CD30 jest stała. Skierowany przeciwko CD30 mechanizm działania brentuksymabu vedotin, stała ekspresja CD30 w przebiegu klasycznej postaci HL, sALCL i CTCL CD30+ oraz zakresy terapeutyczne i dane kliniczne w CD30+ nowotworach po kilku terapiach stanowią biologiczne uzasadnienie dla zastosowania produktu u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie klasycznym HL, sALCL z lub bez wcześniejszego ASCT oraz CTCL CD30+, u których stosowano uprzednio co najmniej 1 leczenie systemowe.

Nie wyklucza się, że do mechanizmu działania mogą przyczyniać się inne funkcje związane z przeciwciałem.

Działanie farmakodynamiczne

Elektrofizjologia serca

Spośród 52 pacjentów, którzy otrzymywali dawkę 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin co 3 tygodnie w ramach wieloośrodkowego, otwartego badania 1 fazy z jedną grupą badaną, oceniającego bezpieczeństwo kardiologiczne, czterdziestu sześciu (46) pacjentów z nowotworami hematologicznymi z ekspresją CD30 spełniało kryteria oceny. Głównym celem była ocena działania brentuksymabu vedotin na repolaryzację komór serca; wstępnie określona analiza pierwszorzędowa obejmowała zmianę w zakresie skorygowanego odstępu QT od pomiaru początkowego do kilku punktów czasowych w 1. cyklu.

Górny przedział ufności 90% (ang. *confidence interval*, CI) wokół średniego działania na skorygowany odstęp QT wynosił <10 ms w każdym punkcie czasowym po pomiarze początkowym 1. i 3. cyklu. Te dane wskazują na brak klinicznie istotnego wydłużenia odstępu QT w związku z podawaniem brentuksymabu vedotin w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie u pacjentów z nowotworami z ekspresją CD30.

Skuteczność kliniczna

Chłoniak ziarniczy (chłoniak Hodgkina)

Badanie SG035-0003

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin w monoterapii oceniano w głównym wieloośrodkowym, otwartym badaniu z jedną grupą badaną prowadzonym u 102 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym. Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby podano poniżej w Tabeli 4.

Tabela 4: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 2 fazy nawrotowego lub opornego na leczenie HL

Charakterystyka pacjentów	N = 102
Mediana wieku, lata (zakres)	31 lat (15-77)
Płeć	48 M (47%)/54 K (53%)
Stan ogólny w skali ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Wcześniejszy ASCT	102 (100%)
Wcześniejsze schematy chemioterapii	3,5 (1-13)
Czas od ASCT do pierwszego nawrotu po przeszczepie	6,7 miesiące (0-131)
Histologiczne potwierdzenie choroby z ekspresją CD30	102 (100%)
Charakterystyka choroby	
Pierwotna oporna na leczenie terapią pierwszego rzutu ^a	72 (71%)
Oporna na ostatnią terapię	43 (42%)
Objawy B w ocenie początkowej	35 (33%)
III stadium we wstępnym rozpoznaniu	27 (26%)
IV stadium we wstępnym rozpoznaniu	20 (20%)

^a. Pierwotny oporny na leczenie HL jest definiowany jako niepowodzenie osiągnięcia pełnej remisji lub progresja w ciągu 3 miesięcy od ukończenia terapii pierwszego rzutu.

Osiemnastu (18) pacjentów (18%) otrzymało 16 cykli brentuksymabu vedotin; mediana liczby podanych cykli wynosiła 9 (zakres od 1 do 16).

Odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin oceniała Niezależna Komisja Opiniująca (NKO) wykorzystując Zmienione Kryteria Odpowiedzi w Chłoniakach Złośliwych (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą spiralnej TK klatki piersiowej, szyi, jamy brzusznej i miednicy, obrazów PET i danych klinicznych. Oceny odpowiedzi dokonywano po 2., 4., 7., 10., 13. i 16. cyklu, a za pomocą PET po 4. i 7. cyklu. Odsetek obiektywnej odpowiedzi (ang. *objective response rate*, ORR) w ocenie Niezależnej Komisji Opiniującej wynosił 75% (76 ze 102 pacjentów w grupie zakwalifikowanej do badania [ang. *intent-to-treat*, ITT]) a zmniejszenie guza nowotworowego uzyskano u 94% pacjentów. Całkowita remisja (ang. *complete remission*, CR) wynosiła 33% (34 z 102 pacjentów w populacji ITT). Mediana ogólnego przeżycia (ang. *overall survival*, OS) wynosiła 40,5 miesiąca [mediana czasu obserwacji (czas do zgonu lub ostatniego kontaktu) od podania pierwszej dawki wynosiła 35,1 miesiąca (zakres od 1,8 do 72,9+ miesiąca)]. Szacowany współczynnik ogólnego przeżycia po 5 latach wynosił 41% [95% CI (31%, 51%)]. Oceny badaczy generalnie były zgodne z niezależnym przeglądem badań obrazowych. Spośród leczonych pacjentów, 8 pacjentów z odpowiedzią zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepu SCT. Dodatkowe wyniki skuteczności podano w Tabeli 5.

Tabela 5: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie chłoniakiem ziarnicznym leczonych dawką 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin co 3 tygodnie

Najlepszy wynik kliniczny (N = 102)	NKO N (%)	95% CI
Odsetek obiektywnej odpowiedzi (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Całkowita remisja (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Częściowa remisja (PR)	42 (41)	Nie dotyczy
Odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Czas trwania odpowiedzi	Mediana wg NKO	95% CI
Odsetek obiektywnej odpowiedzi (CR + PR) ^a	6,7 miesiąca	3,6; 14,8
Całkowita remisja (CR)	27,9 miesięcy	10,8; BO ^b
Ogólne przeżycie	95% CI	
Mediana	40,5 miesiąca	28,7; 61,9
Szacowany współczynnik 5-letniego ogólnego przeżycia	41%	31%, 51%

^a. Zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił 1,2+ miesiąca do 43+ miesiąca, a mediana czasu obserwacji od podania pierwszej dawki w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź według NKO wynosiła 9,0 miesięcy.

^b. Brak możliwości oceny.

Wewnątrzsobnicza analiza eksploracyjna wykazała, że u około 64% pacjentów z HL leczonych brentuksymabem vedotin w ramach badania klinicznego SG035-0003, nastąpiła poprawa kliniczna mierzona jako dłuższy okres przeżycia bez progresji (ang. *progression free survival*, PFS) choroby w porównaniu do ostatniej wcześniejszej terapii.

Spośród 35 pacjentów (33%) z objawami B w chwili włączenia, u 27 pacjentów (77%) ustąpiły wszystkie objawy B w medianie czasu 0,7 miesiąca od rozpoczęcia leczenia brentuksymabem vedotin.

Dane zebrane od pacjentów z HL niekwalifikujących się do przeszczepu komórek macierzystych

Badanie C25007

W grupie pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL (n=60), u których zastosowano uprzednio co najmniej jeden schemat chemioterapii i którzy nie kwalifikowali się do przeszczepu komórek macierzystych ani chemioterapii wielolekowej w momencie rozpoczęcia leczenia brentuksymabem vedotin, przeprowadzono badanie fazy IV. Mediana liczby cykli leczenia wyniosła 7 (zakres od 1 do 16 cykli). Pacjentom podawano brentuksymab vedotin w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie. Według NKO odsetek obiektywnej odpowiedzi (ORR) w populacji ITT wyniósł 50% (95% CI, 37; 63%). Najlepszy wynik kliniczny w postaci remisji całkowitej uzyskano u 7 pacjentów (12%); remisję częściową zaobserwowano u 23 pacjentów (38%). U tych 30 pacjentów mediana czasu do odpowiedzi, definiowanego jako czas od podania pierwszej dawki do remisji częściowej lub całkowitej w zależności od tego, która z nich wystąpi wcześniej, wyniosła 6 tygodni (zakres od 5 do 39 tygodni). Mediana czasu do uzyskania najlepszej odpowiedzi, definiowanej jako czas od podania pierwszej dawki do uzyskania najlepszego wyniku klinicznego w postaci remisji całkowitej lub częściowej, wyniosła 11 tygodni (zakres od 5 do 60 tygodni). U dwudziestu ośmiu pacjentów (47%) przeprowadzono następnie przeszczep komórek macierzystych po zastosowaniu cykli leczenia brentuksymabem vedotin, których mediana wyniosła 7 (zakres od 4 do 16 cykli). Trzydziestu dwóch pacjentów (53%), u których nie przeprowadzono późniejszego przeszczepu komórek macierzystych, również otrzymało cykle leczenia brentuksymabem vedotin, których mediana wyniosła 7 (zakres od 1 do 16 cykli).

Spośród 60 uczestników badania 49 pacjentów (82%) otrzymało uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej, a 11 pacjentów (18%) otrzymało uprzednio 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej. Według NKO odsetek obiektywnej

odpowiedzi (ORR) wyniósł 51% (95% CI [36%, 66%]) w grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej i 45% (95% CI [17%, 77%]) w grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej. W grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej najlepszą odpowiedź w postaci remisji całkowitej uzyskano u 6 (12%) pacjentów; remisję częściową uzyskało 19 (39%) pacjentów. W grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio 1 schemat leczenia związany z leczeniem choroby nowotworowej remisję całkowitą zaobserwowano u 1 pacjenta (9%), a remisję częściową u 4 pacjentów (36%). W grupie pacjentów, którzy otrzymali uprzednio więcej niż 1 schemat leczenia u 22 osób (45%) przeprowadzono następnie przeszczep komórek macierzystych. W grupie 11 pacjentów, którzy otrzymali uprzednio 1 schemat leczenia u 6 pacjentów (55%) przeprowadzono następnie przeszczep komórek macierzystych.

Dane zebrano także od pacjentów (n=15) w badaniach 1 fazy dotyczących zwiększania dawki i farmakologii klinicznej oraz od pacjentów (n=26) w NPP, z nawrotowym lub opornym na leczenie HL, u których nie przeprowadzono autologicznego przeszczepu komórek macierzystych, a byli leczeni 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin co 3 tygodnie.

Początkowa charakterystyka pacjentów wykazała niepowodzenie wielu wcześniejszych schematów chemioterapii (mediana 3, zakres od 1 do 7) przed pierwszym podaniem brentuksymabu vedotin. U pięćdziesięciu dziewięciu procent (59%) pacjentów podczas wstępnej diagnozy stwierdzono chorobę w zaawansowanym stadium (III lub IV stadium).

Wyniki z badań 1 fazy i NPP wskazują, że u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL bez wcześniejszego ASCT, można uzyskać klinicznie istotną odpowiedź, o czym świadczą obiektywna, oceniana przez badaczy odpowiedź na poziomie 54% i całkowita remisja na poziomie 22% po 5 cyklach (mediana) brentuksymabem vedotin.

Badanie SGN35-005

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin oceniono w randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu z podwójnie ślełą próbą i kontrolą placebo, prowadzonym w dwóch grupach równoległych. Uczestniczyło w nim łącznie 329 pacjentów z HL, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT. Z badania wyłączono pacjentów z rozpoznaną chorobą mózgu i opon mózgowych, w tym pacjentów z postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (PML) w wywiadzie. Charakterystykę pacjentów przedstawiono w Tabeli 6. Spośród 329 pacjentów do grupy leczonej brentuksymabem vedotin randomizowano 165 pacjentów, zaś 164 pacjentów randomizowano do grupy otrzymującej placebo. Podczas badania pacjenci otrzymywali pierwszą dawkę po zakończeniu rekonwalescencji po ASCT (między 30 a 45 dniem po przeszczepie). Pacjentom podawano produkt leczniczy ADCERTIS w dawce 1,8 mg/kg lub odpowiednie placebo we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie, przez maksymalnie 16 cykli leczenia.

U pacjentów zakwalifikowanych do udziału w badaniu musiał występować co najmniej jeden z następujących czynników ryzyka:

- HL oporny na pierwszą linię leczenia
- Nawrotowy lub postępujący HL, który wystąpił w okresie maksymalnie 12 miesięcy od zakończenia pierwszej linii leczenia
- Zajęcie tkanki pozawęzłowej w nawrocie choroby przed ASCT, w tym rozprzestrzenienie się guzów poza węzły chłonne do sąsiednich kluczowych narządów.

Tabela 6: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 3 fazy HL po ASCT

Charakterystyka pacjentów	Brentuksymab vedotin N = 165	Placebo N = 164
Mediana wieku, lata (zakres)	33 lata (18-71)	32 lata (18-76)
Płeć	76M (46%)/89K (54%)	97M (59%)/67K (41%)
Stan ogólny w skali ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Charakterystyka choroby		
Mediana liczby uprzednich schematów chemioterapii (zakres)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediana czasu od rozpoznania HL do podania pierwszej dawki (zakres)	18,7 miesiąca (6,1-204,0)	18,8 miesiąca (7,4-180,8)
Stadium choroby we wstępnym rozpoznaniu 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%)
Nieznane	0	2 (1%)
Wynik badania PET przed ASCT		
FDG-DODATNI	64 (39%)	51 (31%)
FDG-UJEMNY	56 (34%)	57 (35%)
NIE WYKONANO	45 (27%)	56 (34%)
Zajęcie tkanek pozawęzłowych w nawrocie choroby przed ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Objawy B ^a	47 (28%)	40 (24%)
Najlepsza odpowiedź na leczenie ratunkowe poprzedzające ASCT ^b		
Odpowiedź całkowita	61 (37%)	62 (38%)
Odpowiedź częściowa	57 (35%)	56 (34%)
Odpowiedź stabilna	47 (28%)	46 (28%)
Status HL po zakończeniu standardowej pierwszej linii chemioterapii ^b		
Oporność na leczenie	99 (60%)	97 (59%)
Oporność na leczenie w okresie <12 miesięcy	53 (32%)	54 (33%)
Nawrót w okresie >=12 miesięcy	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} W przypadku choroby odpornej na leczenie albo progresji lub nawrotu choroby po zakończeniu pierwszej linii leczenia.

^{b.} Czynniki stratyfikacyjne w randomizacji.

Wyniki badania skuteczności przedstawiono w Tabeli 7. Pierwszorzędowy punkt końcowy, jakim był czas przeżycia wolny od progresji (PFS), został osiągnięty; różnica w medianie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) wyniosła 18,8 miesiąca na korzyść grupy leczonej brentuksymabem vedotin.

Tabela 7: Wyniki skuteczności u pacjentów z HL, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotu lub progresji choroby po ASCT, leczonych brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg co 3 tygodnie.

	Brentuksymab vedotin N = 165	Placebo N = 164	Stratyfikowany współczynnik ryzyka
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS)^a	Mediana wg NKO		
	42,9 miesiąca (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 miesiąca (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratyfikowany test log-rank P=0,001
	Mediana wg badacza		
	Nie osiągnięto (95% CI [26,4; -])	15,8 miesiąca (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70]) ^b
Całkowity czas przeżycia (OS)	Liczba zgonów (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97])

^a. W ramach podstawowej analizy mediana czasu obserwacji wynosiła 30 miesięcy [zakres od 0 do 50] w obu grupach kontrolnych.

^b. Nie przeprowadzono stratyfikowanego testu log-rank dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według badacza.

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) we wcześniej określonych podgrupach przeanalizowano według NKO, z uwzględnieniem najlepszej odpowiedzi pacjentów na leczenie ratunkowe poprzedzające ASCT, statusu HL po pierwszej linii leczenia, wieku, płci, wyjściowej masy ciała, wyjściowego stanu ogólnego w skali ECOG, liczby schematów leczenia przed ASCT, regionu geograficznego, wyników badania PET przed ASCT, statusu objawów B po niepowodzeniu pierwszej linii leczenia oraz statusu choroby w tkankach pozawęzłowych przed ASCT. Analiza wykazała stałą tendencję korzyści dla pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo, za wyjątkiem pacjentów w wieku ≥ 65 lat (n=8).

Nie odnotowano różnic w jakości życia pomiędzy grupą pacjentów leczonych a grupą pacjentów otrzymujących placebo. Analiza wykorzystania zasobów medycznych (MRU) wykazała niższą liczbę hospitalizacji i wizyt ambulatoryjnych, a także dni roboczych i (lub) innych aktywności opuszczonych przez pacjentów i ich opiekunów wśród pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin w porównaniu z pacjentami otrzymującymi placebo w populacji pacjentów z HL, u których występowało zwiększone ryzyko nawrotu choroby.

Zaktualizowana analiza przeprowadzona po 3 latach obserwacji wykazała trwałe wydłużenie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według NKO (HR = 0,58 [95% CI (0,41; 0,81)]).

Analizy czynników ryzyka post-hoc

Celem przeprowadzenia analiz post-hoc była ocena wpływu zwiększonego ryzyka (liczba czynników ryzyka) na korzyści kliniczne (Tabela 8). Uwzględniono w tych analizach następujące reprezentatywne czynniki ryzyka:

- HL występujący w okresie krótszym niż 12 miesięcy lub HL oporny na pierwszą linię leczenia
- Najlepsza odpowiedź PR lub SD na ostatnie leczenie ratunkowe zgodnie z wynikami tomografii komputerowej lub badania PET
- Choroba pozawęzłowa w nawrocie przed ASCT
- Objawy B w nawrocie przed ASCT
- Co najmniej dwa uprzednie schematy leczenia ratunkowego.

Wyniki przeprowadzonych analiz post-hoc sugerują zwiększone korzyści kliniczne w przypadku pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka, ale nie wykazują różnicy w oparciu o jakiegokolwiek indywidualne czynniki ryzyka. U pacjentów z jednym czynnikiem ryzyka wystąpienia nawrotu lub progresji choroby nie stwierdzono korzyści w odniesieniu do czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) lub całkowitego czasu przeżycia (OS).

Tabela 8: Zestawienie czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) i całkowitego czasu przeżycia (OS) według liczby czynników ryzyka w badaniu 3 fazy HL po ASCT

Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) wg NKO						
	Liczba czynników ryzyka = 1		Liczba czynników ryzyka ≥ 2		Liczba czynników ryzyka ≥ 3	
	Brentuksymab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuksymab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuksymab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Liczba pacjentów z progresją choroby lub liczba zgonów ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka	1,65 (95% CI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95% CI [0,34; 0,71])		0,43 (95% CI [0,27; 0,68])	
Całkowity czas przeżycia (OS)						
	Liczba czynników ryzyka = 1		Liczba czynników ryzyka ≥ 2		Liczba czynników ryzyka ≥ 3	
	Brentuksymab vedotin N = 21	Placebo N = 28	Brentuksymab vedotin N = 144	Placebo N = 136	Brentuksymab vedotin N = 82	Placebo N = 84
Liczba zgonów ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratyfikowany współczynnik ryzyka	7,94 (95% CI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95% CI [0,53; 1,67])		0,92 (95% CI [0,45; 1,88])	

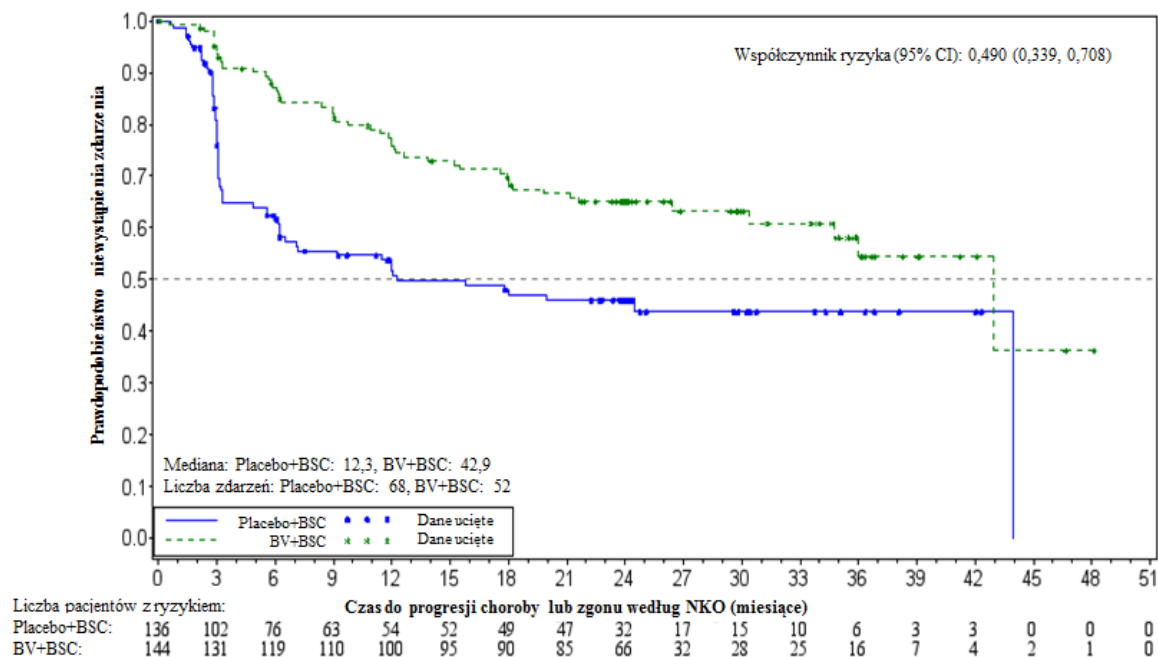
^a. Zgon bez uprzedniej progresji choroby lub więcej niż jednej opuszczonej wizyty oceniającej.

^b. Dotyczy wyników analizy niestratyfikowanej.

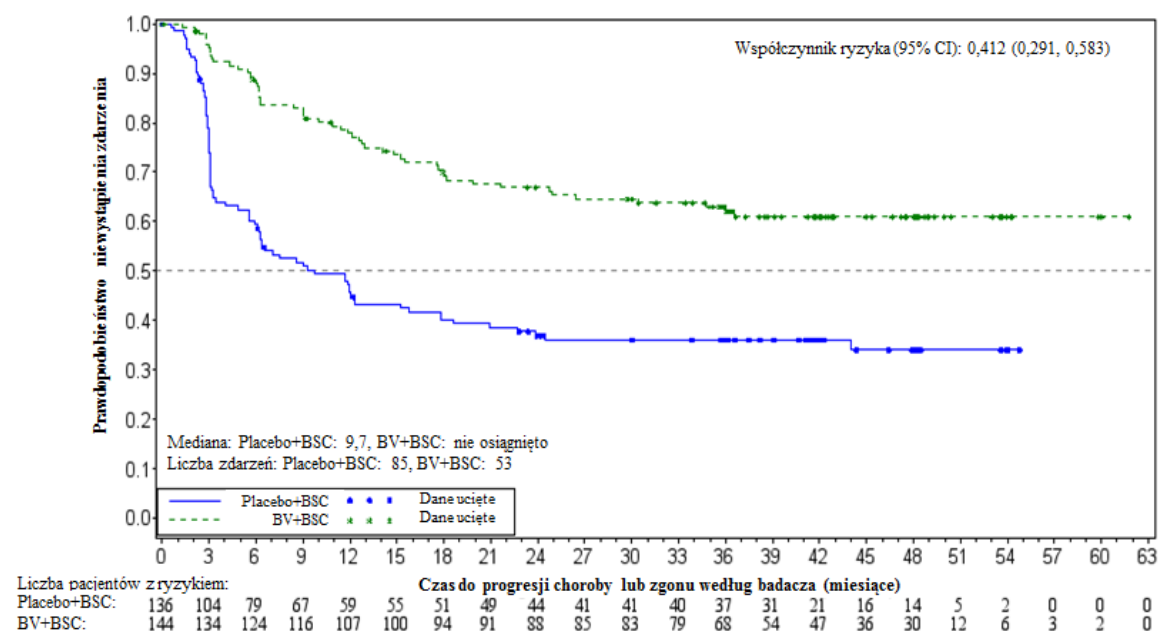
^c. Zdarzenia oznaczają przypadki zgonów wynikające z różnych przyczyn.

W ramach zaktualizowanej analizy (3 lata obserwacji) dotyczącej pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka, współczynnik ryzyka (HR) dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według ośrodka badawczego NKO wynosił 0,49 (95% CI [0,34; 0,71]), zaś współczynnik ryzyka (HR) dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według badacza wynosił 0,41 (95% CI [0,29; 0,58]) (patrz Ryciny 1 i 2).

Rycina 1: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według NKO u pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka



Rycina 2: Wykres Kaplana-Meiera dla czasu przeżycia wolnego od progresji (PFS) według badacza u pacjentów z dwoma lub więcej czynnikami ryzyka



Badanie SGN35-006 (badanie oceniające wznowienie leczenia)

Skuteczność wznowienia leczenia u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź (remisja całkowita lub częściowa) na leczenie brentuksymabem vedotin oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym 2 fazy. Dwudziestu pacjentom z nawrotowym lub opornym na leczenie HL podawano ADCETRIS w dawce początkowej wynoszącej 1,8 mg/kg, a jednemu pacjentowi w dawce początkowej wynoszącej 1,2 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Mediana liczby cykli wyniosła 7 (zakres od 2 do 37 cykli). Spośród kwalifikujących się do oceny 20 pacjentów z HL w trakcie wznowionego leczenia brentuksymabem vedotin u 6 pacjentów (30%) uzyskano całkowitą remisję, a u 6 pacjentów (30%) uzyskano remisję częściową, przy czym odsetek obiektywnej odpowiedzi wyniósł 60%. Mediana czasu utrzymania odpowiedzi wyniosła

odpowiednio 9,2 i 9,4 miesiący u pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (CR+PR) i całkowitą remisję.

Układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek

Badanie SG035-0004

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania brentuksymabu vedotin w monoterapii oceniano w wieloośrodkowym, otwartym badaniu z jedną grupą badaną prowadzonym u 58 pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL. Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby podano poniżej w Tabeli 9.

Tabela 9: Zestawienie początkowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 2 fazy nawrotowego lub opornego na leczenie sALCL

Charakterystyka pacjentów	N = 58
Mediana wieku, lata (zakres)	52 lata (14-76)
Płeć	33 M (57%)/25 K (43%)
Stan ogólny w skali ECOG ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Wcześniejszy ASCT	15 (26%)
Wcześniejsze schematy chemioterapii (zakres)	2 (1-6)
Histologiczne potwierdzenie choroby z ekspresją CD30	57 (98%)
Anaplastyczny chłoniak bez ekspresji kinazy (ALK)	42 (72%)
Charakterystyka choroby	
Pierwotna oporna na leczenie terapią pierwszego rzutu ^b	36 (62%)
Oporna na ostatnią terapię	29 (50%)
Nawrót po ostatniej terapii	29 (50%)
Objawy B w ocenie początkowej	17 (29%)
III stadium w wstępnym rozpoznaniu	8 (14%)
IV stadium w wstępnym rozpoznaniu	21 (36%)

- U jednego pacjenta stwierdzono stan ogólny 2 w skali ECOG w ocenie początkowej przed badaniem, zabroniony w protokole i odnotowany jako niespełnianie kryteriów włączenia.
- Pierwotny oporny na leczenie sALCL jest definiowany jako niepowodzenie osiągnięcia pełnej remisji lub progresja w ciągu 3 miesięcy od ukończenia terapii pierwszego rzutu.

Mediana czasu od pierwotnego rozpoznania sALCL do podania pierwszej dawki brentuksymabu vedotin wynosiła 16,8 miesiąca.

Dziesięciu (10) pacjentów (17%) otrzymało 16 cykli brentuksymabu vedotin; mediana liczby podanych cykli wynosiła 7 (zakres od 1 do 16).

Odpowiedź na leczenie brentuksymabem vedotin oceniała Niezależna Komisja Opiniująca wykorzystując Zmienione Kryteria Odpowiedzi w Chłoniakach Złośliwych (ang. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Odpowiedź na leczenie oceniano za pomocą spiralnej TK klatki piersiowej, szyi, jamy brzusznej i miednicy, obrazów PET i danych klinicznych. Oceny odpowiedzi dokonywano po 2., 4., 7., 10., 13. i 16. cyklu, a za pomocą PET po 4. i 7. cyklu.

ORR według NKO wynosił 86% (50 z 58 pacjentów w populacji ITT). CR wynosiła 59% (34 z 58 pacjentów populacji ITT), a zmniejszenie guza nowotworowego (dowolnego stopnia) uzyskano u 97% pacjentów. Szacowane ogólne przeżycie po 5 latach wynosiło 60% (95% CI [47%, 73%]). Mediana czasu obserwacji (czas do zgonu lub ostatniego kontaktu) od podania pierwszej dawki wynosiła 71,4 miesiąca. Oceny badaczy generalnie były zgodne z niezależnym przeglądem badań obrazowych. Spośród leczonych pacjentów 9 pacjentów z odpowiedzią zakwalifikowano do allogenicznego przeszczepu SCT i 9 pacjentów z odpowiedzią zakwalifikowano do autologicznego przeszczepu SCT. Dodatkowe wyniki skuteczności podano w Tabeli 10 i na Rycinie 3.

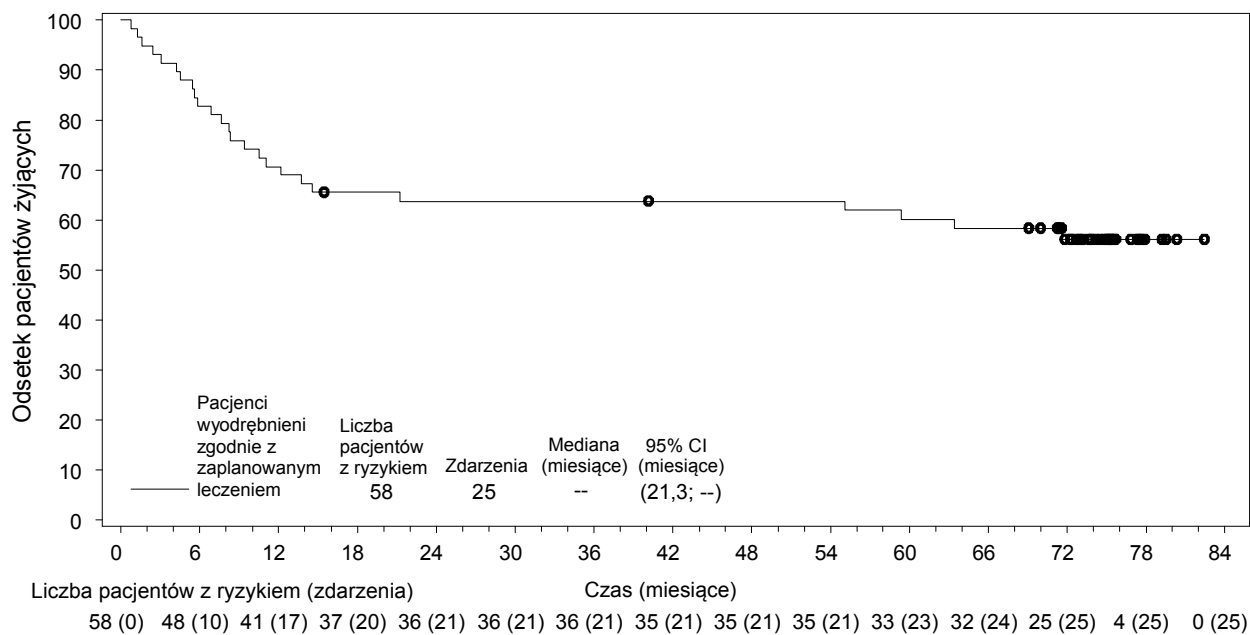
Tabela 10: Wyniki skuteczności u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL leczonych dawką 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin co 3 tygodnie

Najlepszy wynik kliniczny (N = 58)	NKO N (%)	95% CI
Odsetek obiektywnych odpowiedzi (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Całkowita remisja (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Częściowa remisja (PR)	16 (28)	Nie dotyczy
Odsetek kontroli choroby (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Czas trwania odpowiedzi	Mediana wg NKO	95% CI
Obiektywna odpowiedź (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Całkowita remisja (CR)	26,3	13,2; BO ^b
Czas przeżycia bez progresji	Mediana wg NKO	95% CI
Mediana	14,6	6,9; 20,6
Ogólne przeżycie	Mediana	95% CI
Mediana	Nieosiągnięta	21,3; BO ^b

a. Zakres czasu trwania odpowiedzi wynosił od 0,1 miesiąca do 39,1+ miesiąca, a mediana czasu obserwacji od podania pierwszej dawki w przypadku pacjentów, którzy osiągnęli obiektywną odpowiedź według NKO, wynosiła 15,5 miesiąca.

b. Brak możliwości oceny.

Rycina 3: Wykres Kaplana-Meiera dla ogólnego przeżycia



Wewnątrzsobnicza analiza wyników wykazała, że u około 69% pacjentów z sALCL leczonych brentuksymabem vedotin w ramach badania klinicznego SG035-0004, nastąpiła poprawa kliniczna mierzona jako dłuższy okres przeżycia bez progresji choroby w porównaniu do ostatniej wcześniejszej terapii.

Spośród 17 pacjentów (29%) z objawami B w chwili włączenia, u 14 pacjentów (82%) ustąpiły wszystkie objawy B w medianie czasu 0,7 miesiąca od rozpoczęcia leczenia brentuksymabem vedotin.

Badanie SGN35-006 (badanie oceniające wznowienie leczenia)

Skuteczność wznowienia leczenia u pacjentów, u których wcześniej uzyskano odpowiedź (remisja całkowita lub częściowa) na leczenie brentuksymabem vedotin oceniono w wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym 2 fazy. Siedmiu pacjentom z nawrotowym sALCL podawano ADCETRIS w dawce początkowej wynoszącej 1,8 mg/kg, a jednemu pacjentowi w dawce początkowej wynoszącej 1,2 mg/kg we wlewie dożylnym trwającym 30 minut, co 3 tygodnie. Mediana liczby cykli wyniosła 8,5 (zakres od 2 do 30 cykli). Spośród 8 pacjentów z sALCL, u 3 dwukrotnie wznowiono leczenie, przy czym łączna liczba przypadków wznowionego leczenia wyniosła 11. Wznowione leczenie brentuksymabem vedotin spowodowało całkowitą remisję u 6 pacjentów (55%) i częściową remisję u 4 pacjentów (36%), przy czym odsetek obiektywnej odpowiedzi wyniósł 91%. Mediana czasu utrzymania odpowiedzi wyniosła odpowiednio 8,8 i 12,3 miesiący u pacjentów, u których uzyskano obiektywną odpowiedź (CR+PR) i całkowitą remisję.

Skórny chłoniak T-komórkowy

Badanie C25001

Skuteczność i bezpieczeństwo brentuksymabu vedotin w monoterapii oceniono w kluczowym, otwartym, randomizowanym, wieloośrodkowym badaniu 3 fazy przeprowadzonym z udziałem 128 pacjentów z histologicznie potwierdzonym CD30+ chłoniakiem skórnym T-komórkowym. Dodatknią ekspresję antygenu CD30 zdefiniowano jako stwierdzenie w co najmniej 10% ocenianych komórek limfoidalnych wzoru barwienia błony komórkowej, cytoplazmy i (lub) aparatu Golgiego w badaniu immunohistochemicznym (przeciwciała przeciwko CD30 Ventana [klon Ber-H2]). Pacjentów z rozpoznaniem ziarniniaka grzybiastego [MF] lub pierwotnie skórno chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek T [pcALCL] uznano za kwalifikujących się do badania. Pacjentów pogrupowano zgodnie z podtypami choroby i randomizowano w stosunku 1:1 do grupy pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin albo grupy pacjentów leczonych metotreksatem lub beksarotenem wedle uznania lekarza. Pacjenci z pcALCL otrzymali uprzednio schemat radioterapii lub co najmniej 1 uprzednie leczenie systemowe, zaś pacjenci z MF otrzymali co najmniej 1 uprzednie leczenie systemowe. Pacjentów z równoczesnym rozpoznaniem układowego ALCL, zespołem Sezary'ego i chłoniaka innego niż chłoniak ziarniczny (chłoniak Hodgkina) (za wyjątkiem grudkowatości limfoidalnej [LyP]) wyłączono z badania. Pacjentów leczono brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawanym dożylnie przez 30 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 16 cykli leczenia lub maksymalnie 48 tygodni, wedle uznania lekarza. Mediana liczby cykli leczenia u pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin wyniosła około 12 cykli. Wśród pacjentów leczonych wedle uznania lekarza mediana czasu trwania leczenia (liczba cykli) u pacjentów otrzymujących beksaroten wyniosła około 16 tygodni (5,5 cykli), zaś u pacjentów otrzymujących metotreksat 11 tygodni (3 cykle). Tabela 11 przedstawia podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentów i choroby.

Tabela 11: Podsumowanie wyjściowej charakterystyki pacjentów i choroby w badaniu 3 fazy prowadzonym z udziałem pacjentów z CTCL (populacja ITT)

Charakterystyka pacjentów	Brentuksymab vedotin N = 64	Wybór lekarza (metotreksat lub beksaroten) N= 64
Mediana wieku (zakres)	62 lata (22-83)	58,5 roku (22-83)
Pacjenci w wieku ≥ 65 lat (%)	28 (44%)	24 (38%)
Płeć (%)	33M (52%)/31K (48%)	37M (58%)/27K (42%)
Stan ogólny w skali ECOG (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Charakterystyka choroby		
Mediana liczby wcześniejszych schematów leczenia (zakres)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Mediana liczby schematów leczenia celowanego bezpośrednio na skórę (zakres)	1 (0-6)	1 (0-9)
Mediana liczby schematów leczenia systemowego (zakres)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n(%)	48 (75)	49 (77)
Stadium wczesne (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Stadium zaawansowane (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL , n(%)	16 (25)	15 (23)
Tylko skóra	9 (56)	11 (73)
Choroba pozaskórna	7 (44)	4 (27)

^a Jeden pacjent w każdym ramieniu badania miał niepełne dane dotyczące zaawansowania choroby, które nie zostały ujęte w tabeli.

W populacji ITT do najczęstszych wcześniejszych schematów leczenia celowanego bezpośrednio na skórę należały radioterapia (64%), fototerapia (48%) i miejscowe leki steroidowe (17%), zaś do najczęstszych wcześniejszych schematów leczenia systemowego należały chemioterapia (71%), immunoterapia (43%) i leczenie beksarotenem (38%).

Pierwszorzędownym punktem końcowym był odsetek obiektywnych odpowiedzi, które trwały co najmniej 4 miesiące (ORR4) (czas trwania leczenia od pierwszej odpowiedzi do ostatniej odpowiedzi wynosił co najmniej 4 miesiące), zgodnie z niezależną oceną przeprowadzoną przez Global Response Score (GRS) obejmującą ocenę stanu skóry (modyfikowane narzędzie oceny ważonej ciężkością [mSWAT] zgodnie z oceną badacza), ocenę radiograficzną węzłów i narządów wewnętrznych, i wykrycie krążących komórek Sezary'ego (Olsen 2011). Tabela 12 przedstawia wyniki dla ORR4 i pozostałe kluczowe drugorzędowe punkty końcowe.

Tabela 12: Wyniki badania skuteczności u pacjentów z CTCL leczonych brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg podawanym co 3 tygodnie (populacja ITT)

	Brentuksymab vedotin (N=64)	Wybór lekarza (metatreksat lub beksaroten) N=64
Odsetek obiektywnych odpowiedzi trwających co najmniej 4 miesiące (ORR4) wg NKO		
N (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Różnica procentowa (95% CI)		43,8 (29,1; 58,4)
Wartość p		<0,001
Odpowiedź całkowita (CR) wg NKO		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Różnica procentowa (95% CI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Skorygowana wartość p ^a		0,0046
Czas przeżycia wolny od progresji (PFS) wg NKO		
Mediana (miesiące)	16,7	3,5
Współczynnik ryzyka		0,270
95% CI		(0,17; 0,43)
Skorygowana wartość p ^a		<0,001

^a Wyliczono z ważonej procedury Holma.

Analizy ORR4 według NKO w uprzednio wyszczególnionych podgrupach pacjentów przeprowadzono według podtypu CTCL, leczenia wybranego przez lekarza, początkowego stanu w skali ECOG, wieku, płci i regionu geograficznego. Analizy wykazały zgodną tendencję dotyczącą korzyści u pacjentów otrzymujących brentuksymab vedotin względem pacjentów otrzymujących leczenie wybrane przez lekarza. W grupie pacjentów leczonych brentuksymabem vedotin ORR4 wyniosła 50% i 75% porównaniu z 10,2% i 20% odpowiednio u pacjentów z MF i pcALCL leczonych zgodnie z decyzją lekarza.

Nie obserwowano znaczących różnic w jakości życia (oceniającej za pomocą kwestionariusza EuroQol oceniającego pięć wymiarów jakości życia [EQ-5D] i ankiety funkcjonalnej oceny terapii nowotworów – ogólna [FACT-G]) między grupami leczenia.

Skuteczność i bezpieczeństwo stosowania produktu leczniczego ADCETRIS oceniono w dwóch dodatkowych otwartych badaniach przeprowadzonych w grupie 108 pacjentów z nawrotowym CTCL CD30+ (włączając MF i pcALCL, jak również SS, LyP i CTCL o mieszanej histologii), niezależnie od poziomu ekspresji CD30. Pacjentów leczono produktem leczniczym ADCETRIS w dawce 1,8 mg/kg podawanej dożylnie przez 30 minut co 3 tygodnie przez maksymalnie 16 cykli leczenia. Dane dotyczące bezpieczeństwa i skuteczności pochodzące z tych badań były zgodne z wynikami badania C25001. Odsetek całkowitych odpowiedzi na MF wynosił 54-66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; i CTCL o mieszanej histologii, 82-85%.

Dzieci i młodzież

Bezpieczeństwo, właściwości farmakokinetyczne i działanie przeciwnowotworowe brentuksymabu vedotin oceniono u 36 dzieci (w wieku 7-17 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (dzieci w wieku od 7 do 11 lat, n=12 i młodzież w wieku od 12 do 17 lat, n=24) w otwartym, wielośrodowym badaniu I/II fazy z zastosowaniem leku w monoterapii z eskalacją dawki (C25002). W I fazie badania oceniono profil bezpieczeństwa (patrz punkt 4.8), oznaczono maksymalną tolerowaną dawkę (ang. *maximum tolerated dose, MTD*) u dzieci i młodzieży i (lub) dawkę zalecaną w badaniach II fazy (ang. *recommended phase 2 dose, RP2D*) oraz oceniono właściwości farmakokinetyczne brentuksymabu vedotin (patrz punkt 5.2). W badaniu fazy I uczestniczyło trzech pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL leczonych brentuksymabem vedotin w dawce 1,4 mg/kg i dziewięciu pacjentów (w tym siedmiu z nawrotowym lub opornym na leczenie HL oraz dwóch z sALCL) leczonych brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg. Nie uzyskano maksymalnej tolerowanej dawki (MTD). Dawkę zalecaną w badaniu fazy II (RP2D) oznaczono jako

1,8 mg/kg. W całym badaniu leczono brentuksymabem vedotin w dawce 1,8 mg/kg łącznie szesnastu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i siedemnastu pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL, spośród których u dziesięciu wystąpił pierwszy nawrót choroby. Odsetek najlepszych ogólnych odpowiedzi (ang. *best overall response rate, ORR*) według NKO (ang. *Independent Review Facility, IRF*) przeanalizowano w badaniach obu faz przy dawce zalecanej dla badania II fazy. Spośród 33 pacjentów, którzy otrzymali dawkę zalecaną w badaniu fazy II (RP2D), 32 pacjentów kwalifikowało się do oceny pod kątem odpowiedzi. U kwalifikujących się do oceny pod kątem odpowiedzi pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie HL odsetek ogólnych odpowiedzi (ORR) wyniósł 47%, 53% u pacjentów z nawrotowym lub opornym na leczenie sALCL i 60% pacjentów z sALCL, u których wystąpił pierwszy nawrót. U ośmiu pacjentów z HL i dziewięciu pacjentów z sALCL po leczeniu brentuksymabem vedotin wykonano SCT.

Europejska Agencja Leków wstrzymała obowiązek dołączania wyników badań produktu leczniczego ADCETRIS w jednej lub kilku podgrupach populacji dzieci i młodzieży w leczeniu chłoniaka ziarniczego (chłoniaka Hodgkina) oraz w leczeniu chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek (stosowanie u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Ten produkt leczniczy został dopuszczony do obrotu zgodnie z procedurą dopuszczenia warunkowego. Oznacza to, że oczekiwane są dalsze dowody świadczące o korzyści ze stosowania produktu leczniczego.

Europejska Agencja Leków dokona, co najmniej raz do roku, przeglądu nowych informacji o tym produkcie leczniczym i, w razie konieczności, ChPL zostanie zaktualizowana.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

Farmakokinetykę brentuksymabu vedotin oceniano w badaniach 1 fazy i w analizie danych farmakokinetycznych populacji 314 pacjentów. We wszystkich badaniach klinicznych brentuksymab vedotin podawano jako wlew dożylny.

Maksymalne stężenia brentuksymabu vedotin ADC zwykle obserwowano pod koniec wlewu lub podczas punktów czasowych pobierania próbek najbliższych zakończeniu wlewu. Zmniejszenie wielowykładnicze w zakresie stężenia ADC w surowicy obserwowano przy okresie półtrwania w fazie końcowej wynoszącym od 4 do 6 dni. Ekspozycja była w przybliżeniu proporcjonalna do dawek. Minimalną lub brak kumulacji ADC obserwowano po wielokrotnym podaniu dawek po zakończeniu schematu podawania co 3 tygodnie, co było zgodne z szacunkowym okresem półtrwania w fazie końcowej. Typowo C_{max} i AUC ADC po pojedynczym podaniu 1,8 mg/kg w badaniu 1 fazy wynosiły odpowiednio około 31,98 µg/ml i 79,41 µg/ml x dobę.

MMAE jest głównym metabolitem brentuksymabu vedotin. Mediany C_{max} , AUC i T_{max} MMAE po pojedynczym podaniu ADC w dawce 1,8 mg/kg w badaniu 1 fazy wynosiły odpowiednio około 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dobę i 2,09 dnia. Obserwowana ekspozycja na MMAE malała po podaniu wielokrotnym brentuksymabu vedotin do około 50%-80% wartości ekspozycji po pierwszej dawce. MMAE jest następnie metabolizowany głównie do równie silnego metabolitu; niemniej ekspozycja na ten metabolit jest o jeden rząd wielkości mniejsza niż ekspozycja na MMAE. Dlatego metabolit ten nie ma prawdopodobnie znaczącego wpływu na ogólnoustrojowe efekty działania MMAE.

W pierwszym cyklu większa ekspozycja na MMAE wiązała się z bezwzględnym zmniejszeniem liczby neutrofilii.

Dystrybucja

In vitro wiązanie MMAE z białkami ludzkiego osocza wynosi 68-82%. Nie jest prawdopodobne, aby MMAE wypierał lub był wypierany przez produkty lecznicze silnie wiążące się z białkami. *In vitro* MMAE był substratem P-gp i nie był inhibitorem P-gp w stężeniach klinicznych.

U ludzi średnia objętość dystrybucji w stanie stacjonarnym wynosiła około 6-10 l w przypadku ADC. Na podstawie szacunkowej oceny farmakokinetyki populacji typowa pozorna objętość dystrybucji (VM i VMP) MMAE wynosiła odpowiednio 7,37 l i 36,4 l.

Metabolizm

Oczekuje się katabolizmu ADC jako białka z odzyskiem lub eliminacją aminokwasów będących komponentami.

Dane z badań *in vivo* u zwierząt i ludzi sugerują, że jedynie mała część MMAE uwalniana z brentuksymabu vedotin podlega metabolizmowi. Nie mierzono stężeń metabolitów MMAE w osoczu ludzkim. Wykazano, że co najmniej jeden metabolit MMAE jest czynny *in vitro*.

MMAE jest substratem cytochromu CYP3A4 i prawdopodobnie CYP2D6. Dane z badań *in vitro* wskazują, że metabolizm MMAE zachodzi głównie za pośrednictwem oksydacji przez CYP3A4/5. Badania *in vitro* z wykorzystaniem mikrosomów ludzkiej wątroby wskazują, że MMAE hamuje jedynie CYP3A4/5 w stężeniach dużo większych niż osiągnięte podczas klinicznego stosowania produktu leczniczego. MMAE nie hamuje innych izoform.

MMAE nie indukował ważnych enzymów CYP450 w podstawowych hodowlach ludzkich hepatocytów.

Eliminacja

ADC jest eliminowany poprzez katabolizm przy typowym szacunkowym CL i okresie półtrwania wynoszącym odpowiednio 1,457 l/dobę i 4-6 dni.

Eliminację MMAE ogranicza szybkość uwalniania z ADC, typowy pozorny CL i okres półtrwania MMAE wynosił odpowiednio 19,99 l/dobę i 3-4 dni.

Badanie wydalania wykonano u pacjentów otrzymujących dawkę 1,8 mg/kg brentuksymabu vedotin. W przybliżeniu 24% z łącznie podanego MMAE jako części ADC podczas wlewu brentuksymabu vedotin odzyskano zarówno w moczu jak i w kale w okresie 1 tygodnia. Z odzyskanego MMAE, w przybliżeniu 72% odzyskano w kale. Mniejsza ilość MMAE (28%) była wydalana w moczu.

Farmakokinetyka w szczególnych grupach pacjentów

Analiza farmakokinetyczna populacji wykazała, że stężenie albuminy w surowicy w pomiarze wyjściowym było istotną zmienną klirensu MMAE. Analiza wykazała, że klirens MMAE był 2-krotnie mniejszy u pacjentów z niskim stężeniem albuminy w surowicy <3,0 g/dl w porównaniu do pacjentów ze stężeniem albuminy w surowicy w granicach normy.

Zaburzenia czynności wątroby

W badaniu oceniano farmakokinetykę brentuksymabu vedotin i MMAE po podaniu 1,2 mg/kg produktu ADCETRIS pacjentom z łagodnymi (klasa A wg Child-Pugh; n=1), umiarkowanymi (klasa B wg Child-Pugh; n=5) i ciężkimi (klasa C wg Child-Pugh; n=1) zaburzeniami czynności wątroby. U pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby ekspozycja na MMAE zwiększała się około 2,3-krotnie (90% CI 1,27-4,12-krotnie) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością wątroby.

Zaburzenia czynności nerek

W badaniu oceniano farmakokinetykę brentuksymabu vedotin i MMAE po podaniu 1,2 mg/kg produktu ADCETRIS pacjentom z łagodnymi (n=4), umiarkowanymi (n=3) i ciężkimi (n=3) zaburzeniami czynności nerek. U pacjentów z ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny < 30 ml/min) ekspozycja na MMAE zwiększała się około 1,9-krotnie

(90% CI 0,85-4,21-krotnie) w porównaniu do pacjentów z prawidłową czynnością nerek. U pacjentów z łagodnymi lub umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek nie obserwowano żadnego wpływu.

Pacjenci w podeszłym wieku

Farmakokinetykę populacyjną brentuksymabu vedotin oceniano w różnych badaniach, w tym w analizie danych 380 pacjentów w wieku do 87 lat (34 pacjentów w wieku ≥ 65 -<75 i 17 pacjentów w wieku ≥ 75). Przeanalizowano wpływ wieku na farmakokinetykę i nie stanowił on znaczącej zmiennej (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

Właściwości farmakokinetyczne brentuksymabu vedotin ADC i MMAE po 30-minutowym wlewie dożylnym brentuksymabu vedotin w dawce 1,4 mg/kg lub 1,8 mg/kg podawanym co 3 tygodnie oceniono w badaniu klinicznym fazy I/II przeprowadzonym na grupie 36 pacjentów w populacji dzieci i młodzieży (w wieku od 7 do 17 lat) z nawrotowym lub opornym na leczenie HL i sALCL (dzieci w wieku od 7 do 11 lat, n=12 i młodzież w wieku od 12 do 17 lat, n=24) (patrz punkt 5.1). C_{max} ADC obserwowano zwykle pod koniec wlewu lub w próbce pobieranej najbliżej końca wlewu.

Wielowykładniczy spadek stężenia ADC w surowicy zaobserwowano w końcowej fazie okresu półtrwania wynoszącej około 4 do 5 dni. Ekspozycje były w przybliżeniu proporcjonalne do dawki, przy czym, w populacji badania, zaobserwowano tendencję do mniejszych ekspozycji na ADC u pacjentów młodszych o mniejszej masie ciała. Mediana ADC AUC u dzieci i młodzieży uczestniczących w badaniu była odpowiednio mniejsza o około 14% i 3% w porównaniu do pacjentów dorosłych, podczas gdy ekspozycja na MMAE była odpowiednio niższa o 53% i wyższa o 13% w porównaniu do pacjentów dorosłych. Mediany C_{max} i AUC ADC po jednorazowym podaniu dawki 1,8 mg/kg wyniosły odpowiednio 29,8 $\mu\text{g/ml}$ and 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$ u pacjentów w wieku poniżej 12 lat oraz 34,4 $\mu\text{g/ml}$ i 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{dobę/ml}$ u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Mediany C_{max} AUC i T_{max} MMAE po jednorazowym podaniu dawki 1,8 mg/kg wyniosły odpowiednio 3,73 ng/ml, 17,3 ng* dobę/ml i 1,92 doby u pacjentów w wieku poniżej 12 lat oraz 6,33 ng/ml, 42,3 ng* dobę/ml i 1,82 doby u pacjentów w wieku 12 lat i powyżej. Zaobserwowano tendencję do zwiększenia klirensu brentuksymabu vedotin u dzieci i młodzieży z potwierdzonym dodatnim wynikiem ADA.

Utrzymujący się dodatni wynik ADA nie został stwierdzony u żadnego z pacjentów w wieku poniżej 12 lat (0 z 11), a w grupie wiekowej 12 lat i powyżej wystąpił u dwóch pacjentów (2 z 23).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

W badaniu mikrojąderkowym *in vivo* szpiku kostnego szczurów wykazano, że MMAE ma właściwości aneugeniczne. Wyniki te były spójne z działaniem farmakologicznym MMAE na aparat mitotyczny (rozerwanie sieci mikrotubuli) w komórkach.

Nie badano działania brentuksymabu vedotin na płodność mężczyzn i kobiet. Jednak badania toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów wskazują na potencjalną możliwość uszkodzenia przez brentuksymab vedotin funkcji rozrodczej i płodności u mężczyzn. Atrofia jąder i zwyrodnienie były częściowo odwracalne po 16-tygodniowym okresie bez podawania produktu leczniczego.

Brentuksymab vedotin powodował śmiertelność zarodków i płodów w badaniach ciężarnych samic szczurów.

W badaniach nieklinicznych obserwowano zmniejszenie czynności limfatycznej i zmniejszenie masy grasicy, zgodne z farmakologicznym rozerwaniem mikrotubuli powodowanym przez MMAE pochodzącym z brentuksymabu vedotin.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Kwas cytrynowy jednowodny
Sodu cytrynian dwuwodny
 α,α -trehaloza dwuwodna
Polisorbat 80

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonywano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

4 lata.

Po rekonstytucji i (lub) rozcieńczeniu, ze względu na zachowanie czystości mikrobiologicznej, produkt należy zużyć niezwłocznie. Jednakże wykazano, że produkt leczniczy zachowuje stabilność chemiczną i fizyczną przez okres 24 godzin w temperaturze 2°C-8°C.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C-8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka szklana (szkło typu I) z gumowym korkiem butylowym i aluminiowym lub plastikowym kapslem zawierająca 50 mg proszku.

Opakowanie zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Ogólne środki ostrożności

Należy przestrzegać zasad prawidłowego postępowania i usuwania leków przeciwnowotworowych.

Należy przestrzegać zasad techniki aseptycznej podczas postępowania z tym produktem leczniczym.

Instrukcja rekonstytucji

Zawartość każdej fiołki należy rozpuścić w 10,5 ml wody do wstrzykiwań do uzyskania końcowego stężenia 5 mg/ml. Każda fiolka zawiera 10% nadmiar, co daje 55 mg produktu ADCETRIS na fiolkę i 11 ml całkowitej objętości roztworu po rekonstytucji.

1. Kierować strumień na ścianę fiołki, a nie bezpośrednio na zbrylony proszek lub proszek.
2. Delikatnie obracać fiolkę w celu ułatwienia rozpuszczenia. **NIE WSTRZĄSAĆ.**

- Po rekonstytucji roztwór w fiolce jest klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny, o końcowym pH wynoszącym 6,6.
- Gotowy roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i (lub) odbarwień. W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości, produkt leczniczy należy wylać.

Przygotowanie roztworu do wlewu

Odpowiednią ilość rozpuszczonego produktu ADCETRIS należy pobrać z fiolki (fiolek) i dodać do worka do wlewów zawierającego 0,9% roztwór sodu chlorku (9 mg/ml) do wstrzykiwań w celu osiągnięcia końcowego stężenia 0,4-1,2 mg/ml produktu ADCETRIS. Zalecana objętość rozcieńczalnika wynosi 150 ml. Po rekonstytucji ADCETRIS można również rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub w roztworze Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu.

Delikatnie odwrócić worek w celu wymieszania roztworu zawierającego ADCETRIS. NIE WSTRZAŚAĆ.

Wszelkie resztki, które pozostały w fiolce po pobraniu odpowiedniej objętości do rozcieńczenia muszą być usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie dodawać innych produktów leczniczych do przygotowanego do wlewu roztworu produktu ADCETRIS ani do zestawu do podawania wlewu. Wklucie do wlewu należy przepłukać po podaniu 0,9% roztworem sodu chlorku (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub roztworem Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu.

Po rozcieńczeniu niezwłocznie podać roztwór ADCETRIS we wlewie z zalecaną szybkością podawania.

Łączny czas przechowywania roztworu od rekonstytucji do wlewu nie powinien przekraczać 24 godzin.

Określanie wielkości dawki:

Obliczenie w celu określenia łącznej dawki produktu ADCETRIS (ml) do dalszego rozcieńczenia (patrz punkt 4.2):

$$\frac{\text{Dawka ADCETRIS (mg/kg) x masa ciała pacjenta (kg)}}{\text{Stężenie w fiolce po rekonstytucji (5 mg/ml)}} = \text{Łączna dawka ADCETRIS (ml) do dalszego rozcieńczenia}$$

Uwaga: Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg. Maksymalna zalecana dawka wynosi 180 mg.

Obliczenie w celu określenia łącznej liczby wymaganych fiolek produktu ADCETRIS:

Tabela 13: Przykładowe wyliczenia dla pacjentów otrzymujących zalecaną dawkę 1,8 mg/kg produktu ADCETRIS przy masie ciała od 60 kg do 120 kg

Masa ciała pacjenta (kg)	Łączna dawka = masa ciała pacjenta pomnożona przez zalecaną dawkę [1,8 mg/kg ^a]	Łączna objętość do rozcieńczenia ^b = łączna dawka podzielona przez stężenie w fiolce po rekonstytucji [5 mg/ml]	Liczba potrzebnych fiolek = łączna objętość do rozcieńczenia podzielona przez łączną objętość na fiolkę [10 ml/fiolkę]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 fiolek
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 fiolek
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 fiolek
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 fiolek

- W przypadku zmniejszonej dawki, do obliczenia użyć 1,2 mg/kg.
- Do rozcieńczenia w 150 ml rozcieńczalnika i podawania we wlewie dożylnym trwającym 30 minut co 3 tygodnie.
- Jeśli masa ciała pacjenta przekracza 100 kg, do obliczenia dawki należy przyjąć 100 kg.
- Maksymalna zalecana dawka wynosi 180 mg.

Usuwanie

ADCETRIS jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/794/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 25 października 2012 r.
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 10 listopada 2017 roku.

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**
- E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO**

A. WYTWÓRCY BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCY ODPOWIEDZIALNI ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórców biologicznej substancji czynnej

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Szkocja FK3 8XG
Wielka Brytania

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Szwajcaria

Nazwa i adres wytwórców odpowiedzialnych za zwolnienie serii

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

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

Wydrukowana ulotka dla pacjenta musi zawierać nazwę i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie danej serii produktu leczniczego.

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tych produktów leczniczych są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI I OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTEKZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.

E. SZCZEGÓLNE ZOBOWIĄZANIA DO WYKONANIA PO WPROWADZENIU DO OBROTU W SYTUACJI, GDY POZWOLENIE NA WPROWADZENIE DO OBROTU JEST UDZIELONE W PROCEDURZE DOPUSZCZENIA WARUNKOWEGO

To pozwolenie na dopuszczenie do obrotu zostało udzielone w procedurze dopuszczenia warunkowego i zgodnie z art. 14 ust. 7 rozporządzenia (WE) nr 726/2004, podmiot odpowiedzialny wykona następujące czynności, zgodnie z określonym harmonogramem:

Opis	Termin
Należy dostarczyć wyniki prowadzonego obecnie nieinterwencyjnego badania dotyczącego bezpieczeństwa po wprowadzeniu do obrotu (ang. <i>Post-Authorisation Safety Study</i> , PASS) na grupie pacjentów z HL i sALCL (badanie MA25101).	Raport końcowy: 31/12/2020
Przeprowadzić badanie z jednym ramieniem w podobnej populacji pacjentów jak populacja pacjentów z sALCL, oceniające odsetek odpowiedzi, czas trwania odpowiedzi, odsetek (drugiego) ASCT i dane z subpopulacji (z włączeniem, ale niekoniecznie ograniczone do stanu i wieku pacjentów z ALK) w oparciu o protokół badania uzgodniony z CHMP (badanie C25006).	Raport końcowy: 1. kw. 2021

ANEKS III

OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ I ULOTKA DLA PACJENTA

A. OZNAKOWANIE OPAKOWAŃ

INFORMACJE ZAMIESZCZANE NA OPAKOWANIACH ZEWNĘTRZNYCH

PUDEŁKO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

ADCETRIS 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
brentuksymab vedotin

2. ZAWARTOŚĆ SUBSTANCJI CZYNNEJ

Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin.

Po rekonstytucji każda fiolka zawiera 5 mg/ml brentuksymabu vedotin.

3. WYKAZ SUBSTANCJI POMOCNICZYCH

Substancje pomocnicze: kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian dwuwodny, α,α -trehaloza dwuwodna, polisorbit 80.

W celu uzyskania dalszych informacji, należy zapoznać się z treścią ulotki.

4. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA I ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

1 fiolka

5. SPOSÓB I DROGA PODANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

Należy zapoznać się z treścią ulotki.

6. OSTRZEŻENIA DOTYCZĄCE PRZECHOWYWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO W MIEJSCU NIEWIDOCZNYM I NIEDOSTĘPNYM DLA DZIECI

Lek przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

7. INNE OSTRZEŻENIA SPECJALNE, JEŚLI KONIECZNE

8. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP = Termin ważności

EXP:

9. WARUNKI PRZECHOWYWANIA

Przechowywać w lodówce.

Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w opakowaniu zewnętrznym w celu ochrony przed światłem.

10. SPECJALNE ŚRODKI OSTROŻNOŚCI DOTYCZĄCE USUWANIA NIEZUŻYTEGO PRODUKTU LECZNICZEGO LUB POCHODZĄCYCH Z NIEGO ODPADÓW, JEŚLI WŁAŚCIWE

Wyłącznie do jednorazowego użytku.

11. NAZWA I ADRES PODMIOTU ODPOWIEDZIALNEGO

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

12. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/12/794/001

13. NUMER SERII

Lot = Nr serii

Lot:

14. OGÓLNA KATEGORIA DOSTĘPNOŚCI

Produkt leczniczy wydawany na receptę.

15. INSTRUKCJA UŻYCIA**16. INFORMACJA PODANA SYSTEMEM BRAILLE'A**

Zaakceptowano uzasadnienie braku informacji systemem Braille'a.

17. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – KOD 2D

Obejmuje kod 2D będący nośnikiem niepowtarzalnego identyfikatora.

18. NIEPOWTARZALNY IDENTYFIKATOR – DANE CZYTELNE DLA CZŁOWIEKA

PC:

SN:

NN:

**MINIMUM INFORMACJI ZAMIESZCZANYCH NA MAŁYCH OPAKOWANIACH
BEZPOŚREDNICH**

ETYKIETA FIOŁKI

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO I DROGA PODANIA

ADCETRIS 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji
brentuksymab vedotin
Podanie iv.

2. SPOSÓB PODAWANIA

Do podania dożylnego po rekonstytucji i rozcieńczeniu.

3. TERMIN WAŻNOŚCI

EXP:

4. NUMER SERII

Lot:

**5. ZAWARTOŚĆ OPAKOWANIA Z PODANIEM MASY, OBJĘTOŚCI LUB LICZBY
JEDNOSTEK**

50 mg

6. INNE

B. ULOTKA DLA PACJENTA

Ulotka dołączona do opakowania: informacja dla pacjenta

Adcetris 50 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji brentuksymab vedotin

▼ Niniejszy produkt leczniczy będzie dodatkowo monitorowany. Umożliwi to szybkie zidentyfikowanie nowych informacji o bezpieczeństwie. Użytkownik leku też może w tym pomóc, zgłaszając wszelkie działania niepożądane, które wystąpiły po zastosowaniu leku. Aby dowiedzieć się, jak zgłaszać działania niepożądane – patrz punkt 4.

Należy uważnie zapoznać się z treścią ulotki przed zastosowaniem leku, ponieważ zawiera ona informacje ważne dla pacjenta.

- Należy zachować tę ulotkę, aby w razie potrzeby móc ją ponownie przeczytać.
- W razie jakichkolwiek wątpliwości należy zwrócić się do lekarza.
- Jeśli u pacjenta wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w tej ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Patrz punkt 4.

Spis treści ulotki

1. Co to jest Adcetris i w jakim celu się go stosuje
2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Adcetris
3. Jak przyjmować lek Adcetris
4. Możliwe działania niepożądane
5. Jak przechowywać lek Adcetris
6. Zawartość opakowania i inne informacje

1. Co to jest Adcetris i w jakim celu się go stosuje

Adcetris zawiera substancję czynną **brentuksymab vedotin**, lek przeciwnowotworowy, który jest produkowany z przeciwciał monoklonalnych związanych z substancją przeznaczoną do niszczenia komórek nowotworowych. Substancję tę do komórek rakowych dostarcza przeciwciało monoklonalne. Przeciwciało monoklonalne to białko rozpoznające określone komórki rakowe.

Adcetris jest stosowany w leczeniu chłoniaka ziarniczego, który:

- nawrócił lub nie wykazał reakcji po wlewie własnych zdrowych komórek macierzystych pacjenta (autologiczny przeszczep komórek macierzystych), lub
- nawrócił lub nigdy nie wykazał reakcji na co najmniej dwie wcześniejsze terapie, oraz gdy pacjent nie kwalifikuje się do dodatkowego skojarzonego leczenia przeciwnowotworowego lub autologicznego przeszczepu komórek macierzystych.

Klasyczny chłoniak ziarniczny charakteryzuje się obecnością określonych białek na powierzchni komórek, które różnią się od nieklasycznych typów chłoniaka.

Adcetris jest stosowany także w celu zmniejszenia prawdopodobieństwa wystąpienia nawrotu klasycznego chłoniaka ziarniczego po autologicznym przeszczepie komórek macierzystych szpiku u pacjentów z określonymi czynnikami ryzyka.

Adcetris jest stosowany w leczeniu układowego chłoniaka anaplastycznego z dużych komórek, wykrytego w węzłach chłonnych pacjenta i (lub) w innych częściach ciała, który:

- nie reagował na inne typy chemioterapii, lub
- nawrócił po wcześniejszym leczeniu przeciwnowotworowym.

Zarówno chłoniak ziarniczny, jak i układowy chłoniak anaplastyczny z dużych komórek są typami nowotworu białych komórek krwi.

Adcetris jest stosowany w leczeniu chłoniaka skórno T-komórkowego u pacjentów, którzy wcześniej leczeni byli co najmniej jednym lekiem oddziałującym na cały organizm.

Chłoniak skóry T-komórkowy to odmiana nowotworu białych komórek krwi, tzw. „komórek T”, który występuje głównie w skórze. Adcetris jest stosowany w leczeniu chłoniaka skórno T-komórkowego wtedy, gdy na powierzchni komórek występuje określony typ białka.

2. Informacje ważne przed zastosowaniem leku Adcetris

Kiedy NIE stosować leku Adcetris:

- jeśli pacjent ma uczulenie na brentuksymab vedotin lub którykolwiek z pozostałych składników tego leku (wymienionych w punkcie 6);
- jeśli pacjent jest obecnie leczony bleomycyną (inny lek przeciwnowotworowy).

Ostrzeżenia i środki ostrożności

Podczas pierwszego podania leku i podczas leczenia należy powiedzieć lekarzowi, jeśli:

- u pacjenta wystąpi stan splątania, trudności z myśleniem, utrata pamięci, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku, zmniejszenie siły, obniżenie kontroli lub czucia w ramieniu lub nodze, zmiana sposobu chodzenia lub utrata równowagi, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej lub potencjalnie śmiertelnej choroby mózgu nazywanej postępującą wieloogniskową leukoencefalopatią (ang. PML). Jeśli takie objawy wystąpiły przed leczeniem tym lekiem, należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi o zmianach dotyczących tych objawów. Ponadto należy poinformować partnera lub opiekuna o leczeniu, ponieważ mogą oni zauważyć objawy, których pacjent nie jest świadomy;
- pacjent ma silny i utrzymujący się ból brzucha, z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami lub bez tych dolegliwości, ponieważ mogą to być objawy ciężkiej i potencjalnie śmiertelnej choroby nazywanej zapaleniem trzustki;
- u pacjenta pojawia się lub nasila istniejąca duszność lub kaszel, ponieważ mogą być one objawami poważnego i potencjalnie śmiertelnego powikłania ze strony płuc (toksycznego działania na płuca);
- pacjent przyjmuje lub wcześniej przyjmował leki, które mogą wpływać na układ odpornościowy, takie jak chemioterapia lub leki immunosupresyjne;
- pacjent ma lub podejrzewa, że ma zakażenie. Niektóre zakażenia mogą być ciężkie i mogą być spowodowane przez wirusy, bakterie lub inne czynniki, które mogą zagrażać życiu;
- u pacjenta wystąpi świszczący oddech, trudności z oddychaniem, pokrzywka, świąd lub obrzęk (objawy związane z wlewem). Więcej informacji podano w „Reakcje związane z podaniem wlewu” w punkcie 4;
- u pacjenta wystąpią zmiany dotyczące czucia na skórze, szczególnie obejmujące dłonie lub stopy, takie jak drętwienie, mrowienie, uczucie pieczenia, ból, dyskomfort lub osłabienie (neuropatia);
- u pacjenta wystąpią bóle głowy, uczucie zmęczenia, zawroty głowy, bladość (niedokrwistość) lub nietypowe krwawienia bądź wybroczyny pod skórą, występujące przez czas dłuższy niż typowo po pobraniu krwi, lub krwawienie z dziąseł (trombocytopenia);
- u pacjenta wystąpią dreszcze lub uczucie ciepła; należy zmierzyć temperaturę ciała ponieważ może pojawić się gorączka. Gorączka z małą liczbą białych krwinek może oznaczać ciężkie zakażenie;
- u pacjenta wystąpią zawroty głowy, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, stan splątania, wymioty, nudności, obrzęki, zadyszka lub zaburzenia rytmu serca (może to być potencjalnie zagrażające życiu powikłanie określane jako zespół rozpadu guza);
- u pacjenta wystąpią objawy grypopodobne, po których pojawia się rozprzestrzeniająca się bolesna czerwona lub purpurowa wysypka tworząca pęcherze, łącznie z rozległym oddzielaniem się naskórka, co może stanowić zagrożenie dla życia (może to być ciężka reakcja skórna określana jako zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka);

- u pacjenta wystąpią lub nasilą się bóle brzucha, nudności, wymioty lub zaparcia, ponieważ mogą być one objawami poważnego i potencjalnie śmiertelnego powikłania ze strony żołądka lub jelit (powikłań żołądkowo-jelitowych);
- u pacjenta wystąpią nieprawidłowe wyniki parametrów wątrobowych, ponieważ mogą one wynikać z poważnego i potencjalnie śmiertelnego uszkodzenia wątroby (hepatotoksyczności). Zaburzenia czynności wątroby i inne schorzenia występujące u pacjenta przed rozpoczęciem przyjmowania leku Adcetris oraz niektóre jednocześnie stosowane leki mogą zwiększać ryzyko uszkodzenia wątroby.
- u pacjenta wystąpi uczucie zmęczenia, częste oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, zwiększony apetyt z niezamierzonym zmniejszeniem masy ciała lub rozdrażnienie (hiperglikemia);
- u pacjenta wystąpią zaburzenia czynności nerek lub wątroby.

Lekarz będzie wykonywać regularne badania krwi, aby upewnić się, że podawanie tego leku jest bezpieczne dla pacjenta.

Adcetris a inne leki

Należy powiedzieć lekarzowi o wszystkich lekach przyjmowanych przez pacjenta obecnie lub ostatnio, a także o lekach, które pacjent planuje przyjmować. Dotyczy to również leków ziołowych lub innych leków wydawanych bez recepty.

Ciąża, karmienie piersią i wpływ na płodność

Pacjentka i jej partner muszą stosować dwie skuteczne metody antykoncepcji podczas leczenia tym lekiem. Kobiety muszą kontynuować stosowanie metody antykoncepcyjnej przez 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku Adcetris.

Kobiety w ciąży nie mogą stosować tego leku, o ile pacjentka wraz z lekarzem nie zdecydują, że korzyści dla pacjentki przeważają potencjalne ryzyko dla nienarodzonego dziecka.

Jest bardzo ważne, aby przed rozpoczęciem leczenia i w jego trakcie powiedzieć lekarzowi, jeśli pacjentka jest w ciąży, podejrzewa, że jest w ciąży lub planuje zajść w ciążę.

Jeśli pacjentka karmi piersią, należy zapytać lekarza, czy może przyjmować ten lek.

Zaleca się, aby mężczyźni leczeni tym lekiem zamrozili próbki nasienia przed rozpoczęciem leczenia. Mężczyznom leczonym tym lekiem zaleca się nieplanowanie ojcostwa podczas leczenia i do 6 miesięcy po podaniu ostatniej dawki leku.

Prowadzenie pojazdów i obsługiwanie maszyn

Lek może upośledzać zdolność do prowadzenia pojazdów lub obsługi maszyn. Jeśli pacjent nie czuje się dobrze podczas leczenia, nie powinien prowadzić pojazdów ani obsługiwać maszyn.

Adcetris zawiera sód

Ten lek zawiera maksymalnie 2,1 mmol (47 mg) sodu na dawkę. Należy wziąć to pod uwagę u pacjentów kontrolujących zawartość sodu w diecie.

3. Jak przyjmować lek Adcetris

W razie jakichkolwiek wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza lub pielęgniarki, która podaje wlew.

Dawka i częstota stosowania

Dawka tego leku zależy od masy ciała pacjenta. Zazwyczaj stosowana dawka początkowa leku Adcetris wynosi 1,8 mg/kg, podawane co 3 tygodnie, nie dłużej niż przez 1 rok. Lekarz może zmniejszyć dawkę początkową do 1,2 mg/kg, jeśli pacjent ma problemy z nerkami lub wątrobą.

Adcetris przeznaczony jest do stosowania wyłącznie u dorosłych. Lek nie jest wskazany do stosowania u dzieci.

Jak podawany jest lek Adcetris

Ten lek jest podawany dożylnie w postaci wlewu. Lek jest podawany przez lekarza lub pielęgniarkę we wlewie trwającym 30 minut. Ponadto, lekarz lub pielęgniarka będzie obserwować pacjenta podczas i po wlewie.

W razie jakichkolwiek dalszych wątpliwości związanych ze stosowaniem tego leku należy zwrócić się do lekarza.

4. Możliwe działania niepożądane

Jak każdy lek, lek ten może powodować działania niepożądane, chociaż nie u każdego one wystąpią.

Reakcje związane z podaniem wlewu

Leki tego typu (przeciwciała monoklonalne) mogą powodować reakcje związane z wlewie, takie jak:

- wysypka;
- duszność;
- trudności z oddychaniem;
- kaszel;
- uczucie ucisku w klatce piersiowej;
- gorączka;
- ból pleców;
- dreszcze;
- ból głowy;
- nudności lub wymioty.

Reakcje związane z podaniem wlewu dla tego typu leku występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów.

Zasadniczo tego typu reakcje występują w ciągu kilku minut do kilku godzin po zakończeniu wlewu. Jednak mogą też rozwinąć się później niż w kilka godzin po zakończeniu wlewu, ale nie zdarza się to często. Takie reakcje związane z podaniem wlewu (nazywane reakcją anafilaktyczną) mogą być ciężkie, a nawet śmiertelne. Nie jest wiadomo jak często reakcje związane z wlewie tego leku są ciężkie lub śmiertelne.

Pacjent może otrzymać inne leki, takie jak:

- leki przeciwhistaminowe, kortykosteroidy lub paracetamol, aby ograniczyć wymienione wyżej reakcje, jeśli już występowały u pacjenta po podaniu tego typu leku.

Jeśli pacjent podejrzewa, że wcześniej wystąpiła u niego podobna reakcja, należy powiedzieć o tym lekarzowi PRZED podaniem tego leku.

Jeśli u pacjenta wystąpią reakcje po podaniu wlewu (takie jak wymienione wcześniej), lekarz może przerwać podawanie tego leku i rozpocząć leczenie podtrzymujące.

Jeśli wznowiono podawanie wlewu, lekarz może zwiększyć odstępy czasu pomiędzy poszczególnymi wlewie w celu ułatwienia tolerancji leku przez pacjenta.

Należy niezwłocznie powiedzieć lekarzowi jeśli pacjent zauważy którykolwiek z następujących objawów, ponieważ niektóre z nich mogą być objawami ciężkiej lub śmiertelnej choroby:

- objawy postępującej wieloogniskowej leukoencefalopatii, takie jak stan splątania, trudności z myśleniem, utrata pamięci, niewyraźne widzenie lub utrata wzroku, zmniejszenie siły, obniżenie kontroli lub czucia w ramieniu lub nodze, zmiana sposobu chodzenia lub utrata równowagi (bardziej szczegółowe informacje podano w punkcie 2) (występują rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów);
- objawy stanu zapalnego trzustki (zapalenie trzustki), takie jak silny i utrzymujący się ból brzucha, z towarzyszącymi nudnościami i wymiotami lub bez tych dolegliwości (występują rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów);
- duszność lub kaszel (występuje u więcej niż 1 na 10 pacjentów);
- objawy grypopodobne, po których pojawia się rozprzestrzeniająca się bolesna czerwona lub purpurowa wysypka tworząca pęcherze, łącznie z rozległym oddzielaniem się naskórka (występują rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów);
- zmiana odczuwania lub wrażliwości, szczególnie dotycząca skóry, drętwienie, mrowienie, dyskomfort, uczucie pieczenia, brak siły lub ból w dłoniach bądź w stopach (neuropatia; występuje częściej niż u 1 na 10 pacjentów);
- uczucie osłabienia (występuje częściej niż u 1 na 10 pacjentów);
- zaparcie (występuje częściej niż u 1 na 10 pacjentów);
- biegunka, wymioty (występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów);
- dreszcze (występują rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów);
- uczucie zmęczenia, częste oddawanie moczu, zwiększone pragnienie, zwiększony apetyt z niezamierzonym zmniejszeniem masy ciała oraz rozdrażnienie (mogą to być objawy hiperglikemii, która występuje rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów);
- nietypowe krwawienie lub wybroczyny pod skórą, dłuższe niż typowe krwawienie po pobraniu krwi, lub krwawienie z dziąseł (mogą to być objawy trombocytopenii, która występuje rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów);
- bóle głowy, zawroty głowy, błądzenie (mogą to być objawy niedokrwistości, która występuje rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów).

U pacjenta mogą wystąpić następujące działania niepożądane:

Bardzo częste działania niepożądane (występują częściej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zmniejszona liczba białych krwinek;
- zakażenie górnych dróg oddechowych;
- obniżenie masy ciała;
- zakażenie;
- nudności;
- ból brzucha;
- świąd;
- ból mięśni;
- ból stawów lub ból i obrzęk stawów.

Częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 10 pacjentów):

- zapalenie płuc;
- bolesne, kremowo-żółte wypukłe plamy w jamie ustnej (pleśniawki);
- zmniejszona liczba płytek krwi;
- zawroty głowy;
- pęcherze, z których mogą tworzyć się strupy;
- zwiększone stężenie cukru we krwi;
- zwiększona aktywność enzymów wątrobowych;
- nietypowa utrata lub przerzedzenie włosów.

Niezbyt częste działania niepożądane (występują rzadziej niż u 1 na 100 pacjentów):

- zespół rozpadu guza – stan potencjalnie zagrażający życiu, podczas którego mogą wystąpić zawroty głowy, zmniejszenie ilości oddawanego moczu, stan splątania, wymioty, nudności, obrzęki, zadyszka lub zaburzenia rytmu serca;
- nowe zakażenie wirusem cytomegalii (CMV) lub nawrót zakażenia tym wirusem;
- zakażenie krwi (sepsa) i (lub) wstrząs septyczny (zagrożająca życiu postać sepsy);
- zespół Stevens-Johnsona i toksyczne martwicze oddzielanie naskórka – rzadka, ciężka choroba, podczas której mogą występować objawy grypopodobne, po których pojawia się rozprzestrzeniająca się bolesna czerwona lub purpurowa wysypka tworząca pęcherze, łącznie z rozległym oddzielaniem się naskórka;
- zmniejszona liczba białych krwinek z towarzyszącą gorączką;
- uszkodzenie nerwów i osłonek nerwów (polineuropatia demielinizacyjna).

Zgłaszanie działań niepożądanych

Jeśli wystąpią jakiegokolwiek objawy niepożądane, w tym wszelkie objawy niepożądane niewymienione w ulotce, należy powiedzieć o tym lekarzowi. Działania niepożądane można zgłaszać bezpośrednio do „krajowego systemu zgłaszania” wymienionego w załączniku V. Dzięki zgłaszaniu działań niepożądanych można będzie zgromadzić więcej informacji na temat bezpieczeństwa stosowania leku.

5. Jak przechowywać lek Adcetris

Lek należy przechowywać w miejscu niewidocznym i niedostępnym dla dzieci.

Nie stosować tego leku po upływie terminu ważności zamieszczonego na etykiecie fiolki i pudełka po skrócie EXP. Termin ważności oznacza ostatni dzień podanego miesiąca.

Nieotwarta fiolka: Przechowywać w lodówce (2°C-8°C). Nie zamrażać.

Przechowywać fiolkę w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Sporządzony i rozcieńczony roztwór: Należy zużyć niezwłocznie lub przechowywać w lodówce (2°C-8°C) i zużyć w ciągu 24 godzin.

Nie stosować tego leku, jeśli przed podaniem zauważy się cząstki stałe lub odbarwienie.

Leków nie należy wyrzucać do kanalizacji ani domowych pojemników na odpadki. Lekarz lub pielęgniarka usunie niewykorzystany lek. Takie postępowanie pomoże chronić środowisko.

6. Zawartość opakowania i inne informacje

Co zawiera lek Adcetris

- Substancją czynną leku jest brentuksymab vedotin. Każda fiolka zawiera 50 mg brentuksymabu vedotin. Po sporządzeniu każdy ml roztworu zawiera 5 mg leku Adcetris.
- Pozostałe składniki to kwas cytrynowy jednowodny, sodu cytrynian dwuwodny, α,α -trehaloza dwuwodna i polisorbat 80. Dodatkowe informacje dotyczące sodu patrz punkt 2.

Jak wygląda lek Adcetris i co zawiera opakowanie

Adcetris jest białym lub białawym krążkiem sprasowanego proszku lub proszkiem do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji, dostarczany w szklanej fiolce.

Opakowanie leku Adcetris zawiera jedną fiolkę.

Podmiot odpowiedzialny

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Dania

Wytwórca

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

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

W celu uzyskania bardziej szczegółowych informacji należy zwrócić się do miejscowego przedstawiciela podmiotu odpowiedzialnego:

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

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε
Τηλ: +30 210 6387800
gr.info@takeda.com

Österreich

Takeda Pharma Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0) 800-20 80 50

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

Κύπρος

A. POTAMITIS MEDICARE LTD

Τηλ: +357 22583333

info@potamitismedicare.com**Latvija**

Takeda Latvia SIA

Tel: +371 67840082

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**Sverige**

Takeda Pharma AB

Tel: +46 8 731 28 00

infosweden@takeda.com**United Kingdom**

Takeda UK Ltd

Tel: +44 (0)1628 537 900

Data ostatniej aktualizacji ulotki:

Ten lek został warunkowo dopuszczony do obrotu. Oznacza to, że oczekuje się na więcej danych dotyczących leku.

Europejska Agencja Leków dokona co najmniej raz w roku przeglądu nowych informacji o leku i, w razie konieczności treść tej ulotki zostanie zaktualizowana.

Szczegółowe informacje o tym leku znajdują się na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków: <http://www.ema.europa.eu>.

Informacje przeznaczone wyłącznie dla fachowego personelu medycznego:

Instrukcja rekonstytucji

Zawartość każdej fiolki należy rozpuścić w 10,5 ml wody do wstrzykiwań do uzyskania końcowego stężenia 5 mg/ml. Każda fiolka zawiera 10% nadmiar, co daje 55 mg produktu Adcetris na fiolkę i 11 ml całkowitej objętości roztworu po rekonstytucji.

1. Kierować strumień na ścianę fiolki, a nie bezpośrednio na zbrylony proszek lub proszek.

2. Delikatnie obracać fiolkę w celu ułatwienia rozpuszczenia. NIE WSTRZĄSAĆ.
3. Po rekonstytucji roztwór w fiolce jest klarowny lub lekko opalizujący, bezbarwny, o końcowym pH wynoszącym 6,6.
4. Gotowy roztwór należy skontrolować wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i (lub) odbarwień. W przypadku zaobserwowania nieprawidłowości, produkt leczniczy należy wylać.

Przygotowanie roztworu do wlewu

Odpowiednią ilość rozpuszczonego produktu Adcetris należy pobrać z fiolki (fiolek) i dodać do worka do wlewów zawierającego 0,9% roztwór sodu chlorku (9 mg/ml) do wstrzykiwań w celu osiągnięcia końcowego stężenia 0,4-1,2 mg/ml produktu Adcetris. Zalecana objętość rozcieńczalnika wynosi 150 ml. Po rekonstytucji Adcetris można również rozcieńczyć w 5% roztworze glukozy do wstrzykiwań lub w roztworze Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu.

Delikatnie odwrócić worek w celu wymieszania roztworu zawierającego Adcetris. NIE WSTRZĄSAĆ.

Wszelkie resztki, które pozostały w fiolce po pobraniu odpowiedniej objętości do rozcieńczenia muszą być usunięte zgodnie z lokalnymi przepisami.

Nie dodawać innych produktów leczniczych do przygotowanego do wlewu roztworu produktu Adcetris ani do zestawu do podawania wlewu. Wklucie do wlewu należy przepłukać po podaniu 0,9% roztworem chlorku sodu (9 mg/ml) do wstrzykiwań lub 5% roztworem glukozy do wstrzykiwań lub roztworem Ringera do wstrzykiwań z dodatkiem mleczanu.

Po rozcieńczeniu niezwłocznie podać roztwór Adcetris we wlewie z zalecaną szybkością podawania.

Łączny czas przechowywania roztworu od rekonstytucji do wlewu nie powinien przekraczać 24 godzin.

Usuwanie

Adcetris jest wyłącznie do jednorazowego użycia.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.