

ПРИЛОЖЕНИЕ I
КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте точка 4.8.

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCETRIS 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ

Всеки флакон съдържа 50 mg брентуксимаб ведотин (brentuximab vedotin).

След разтваряне (вж. точка 6.6), всеки милилитър съдържа 5 mg брентуксимаб ведотин.

ADCETRIS е конюгат антитяло-лекарство, състоящ се от моноклонално антитяло към CD30 (рекомбинантен химерен имуноглобулин G1 [IgG1], произведен по рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчници на китайски хамстер), което е ковалентно свързано с антимикуротубулното средство монOMETИЛ ауристатин Е (ММАЕ).

Помощни вещества с известно действие

Всеки флакон съдържа приблизително 13,2 mg натрий.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор

Бяла до почти бяла компактна маса или прах.

4. КЛИНИЧНИ ДАННИ

4.1 Терапевтични показания

Лимфом на Ходжкин

ADCETRIS е показан при възрастни пациенти с нелекуван преди това CD30+ лимфом на Ходжкин (HL) в стадий IV в комбинация с доксорубицин, винбластин и дакарбазин (AVD) (вж. точки 4.2 и 5.1).

ADCETRIS е показан за лечение на възрастни пациенти с CD30+ HL, с повишен риск от рецидив или прогресия след автоложна трансплантация на стволови клетки (ASCT) (вж. точка 5.1).

ADCETRIS е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен CD30+ лимфом на Ходжкин (HL):

1. след ASCT или
2. след най-малко две предходни терапии, когато ASCT или комбинирана химиотерапия не са възможни.

Системен анапластичен едроклетъчен лимфом

ADCETRIS в комбинация с циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (CHP) е показан за възрастни пациенти с нелекуван преди това системен анапластичен едроклетъчен лимфом (sALCL) (вж. точка 5.1).

ADCETRIS е показан за лечение на възрастни пациенти с рецидивиращ или рефрактерен sALCL.

Кожен Т-клетъчен лимфом

ADCETRIS е показан за лечение на възрастни пациенти с CD30+ кожен Т-клетъчен лимфом (CTCL) след поне 1 предишна системна терапия (вж. точка 5.1).

4.2 Дозировка и начин на приложение

ADCETRIS трябва да се прилага под наблюдение на лекар с опит в употребата на противоракови средства.

Дозировка

Нелекуван преди това HL

Препоръчителната доза в комбинация с химиотерапия (доксорубицин [A], винбластин [V] и дакарбазин [D] [AVD]) е 1,2 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути в ден 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл за 6 цикъла (вж. точка 5.1).

Основна профилактика с поддържащ растежен фактор (G-CSF), започващ с първата доза, се препоръчва при всички пациенти с нелекуван преди това HL, получаващи комбинирана терапия (вж. точка 4.4).

Вижте кратката характеристика на продукта (КХП) на химиотерапевтичните средства, прилагани в комбинация с ADCETRIS при пациенти с нелекуван преди това HL.

HL с повишен риск от рецидив или прогресия

Препоръчителната доза е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Лечението с ADCETRIS трябва да започне след възстановяване от ASCT въз основа на клинична преценка. Тези пациенти трябва да получат до 16 цикъла (вж. точка 5.1).

Рецидивиращ или рефрактерен HL

Препоръчителната доза е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Препоръчителната начална доза за повторното лечение на пациенти, които преди това са се повлияли от лечението с ADCETRIS, е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Също така, лечението може да се започне с последно прилаганата поносима доза (вж. точка 5.1).

Лечението трябва да продължи до прогресия на заболяването или проява на неприемлива токсичност (вж. точка 4.4).

Пациенти, които постигнат стабилност на заболяването или по-добър резултат, трябва да получат най-малко 8 цикъла и до максимум 16 цикъла (приблизително 1 година) (вж. точка 5.1).

Нелекуван преди това sALCL

Препоръчителната доза в комбинация с химиотерапия (циклофосфамид [С], доксорубин [Н] и преднизон [Р]; [СНР]) е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици за 6 до 8 цикъла (вж. точка 5.1).

Препоръчва се първична профилактика с G-CSF при всички пациенти с нелекуван преди това sALCL, получаващи комбинирана терапия, която започва с първата доза (вж. точка 4.4).

Вижте КХП на химиотерапевтичните средства, прилагани в комбинация с ADCETRIS при пациенти с нелекуван преди това sALCL.

Рецидивиращ или рефрактерен sALCL

Препоръчителната доза е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Препоръчителната начална доза за повторно лечение на пациенти, които преди това са се повлияли от лечението с ADCETRIS, е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Също така, лечението може да се започне с последно прилаганата поносима доза (вж. точка 5.1).

Лечението трябва да се продължи до прогресия на заболяването или проява на неприемлива токсичност (вж. точка 4.4).

Пациентите, които постигат стабилност на заболяването или по-добър резултат, трябва да получат най-малко 8 цикъла и до максимум 16 цикъла (приблизително 1 година) (вж. точка 5.1).

CTCL

Препоръчителната доза е 1,8 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

Пациенти с CTCL трябва да получат до 16 цикъла (вж. точка 5.1).

Общо

Ако теглото на пациента е над 100 kg, при изчисляване на дозата трябва да се използват 100 kg (вж. точка 6.6).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява преди прилагането на всяка доза от това лечение (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани по време на и след инфузия (вж. точка 4.4).

Корекции на дозата

Неутропения

Ако по време на лечението се развие неутропения, тя трябва да се лекува с отлагане на следващите дози. Вижте Таблица 1 и Таблица 2 за препоръки за подходящо дозиране, съответно за монотерапия и комбинирана терапия (вж. също точка 4.4).

Таблица 1: Препоръки за дозиране при неутропения при монотерапия

Степен на тежест на неутропения (признаци и симптоми [съкратено описание на СТСАЕ ^а])	Модифициране на схемата на прилагане
Степен 1 (< LLN – 1500/mm ³ < LLN - 1,5 x 10 ⁹ /l) или Степен 2 (< 1500 – 1000/mm ³ < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /l)	Продължаване със същата доза и схема
Степен 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) или Степен 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Дозата не се прилага до връщане на токсичността до ≤ Степен 2 или до изходно ниво, след това лечението се възобновява при същата доза и схема ^б . Преценка за включване на G-CSF или GM-CSF в следващите цикли за пациенти, които развиват неутропения Степен 3 или Степен 4.

^а. Степени въз основа на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) v3.0 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI); вижте неутрофили/гранулоцити; LLN = долна граница на нормата.

^б. Пациенти, които развиват лимфопения Степен 3 или Степен 4, могат да продължат лечението без прекратяване.

Таблица 2: Препоръки за дозиране при неутропения по време на комбинирана терапия

Степен на тежест на неутропения (признаци и симптоми [съкратено описание на СТСАЕ ^а])	Модифициране на схемата на прилагане
Степен 1 (< LLN – 1500/mm ³ < LLN - 1,5 x 10 ⁹ /l) или Степен 2 (< 1500 – 1000/mm ³ < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /l) Степен 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) или Степен 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Препоръчва се първична профилактика с G-CSF при всички пациенти, получаващи комбинирана терапия, която започва с първата доза. Продължаване със същата доза и схема.

^а. Степени въз основа на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) v4.03 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI); вижте неутрофили/гранулоцити; LLN = долна граница на нормата.

Периферна невропатия

Ако възникне или се влоши периферна сензорна или моторна невропатия по време на лечение, вижте Таблица 3 и 4 за препоръки за подходящо дозиране съответно при монотерапия и комбинирана терапия (вж. точка 4.4).

Таблица 3: Препоръки за дозиране за нова или влошаваща се периферна сензорна или моторна невропатия при монотерапия

Тежест на периферната сензорна или моторна невропатия (признаци и симптоми [съкратено описание на СТСАЕ ^a])	Модифициране на дозата и схемата
Степен 1 (парестезия и/или загуба на рефлекс, без загуба на функция)	Продължаване със същата доза и схема
Степен 2 (влияние върху функциите, но не и върху ежедневните занимания)	Дозата не се прилага до връщане на токсичността до ≤Степен 1 или до изходно ниво, след това лечението се възобновява при редуцирана доза от 1,2 mg/kg до максимум 120 mg на всеки 3 седмици
Степен 3 (влияние върху ежедневните занимания)	Дозата не се прилага до връщане на токсичността до ≤Степен 1 или до изходно ниво, след това лечението се възобновява при редуцирана доза от 1,2 mg/kg до максимум 120 mg на всеки 3 седмици
Степен 4 (сензорна невропатия, която е инвалидизираща, или моторна невропатия, която е животозастрашаваща или води до парализа)	Прекратяване на лечението

^a. Степени въз основа на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) v3.0 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI); вижте невропатия: моторна; невропатия: сензорна; и невропатна болка.

Таблица 4: Препоръки за дозиране при нова или влошаваща се периферна сензорна или моторна невропатия по време на комбинирана терапия

	Комбинирана терапия с AVD	Комбинирана терапия с CNP
Тежест на периферната сензорна или моторна невропатия (признаци и симптоми [съкратено описание на СТСАЕ^a])	Модифициране на дозата и схемата	Модифициране на дозата и схемата
Степен 1 (парестезия и/или загуба на рефлекс, без загуба на функция)	Продължаване със същата доза и схема	Продължаване със същата доза и схема.
Степен 2 (влияние върху функциите, но не и върху ежедневните занимания)	Намаляване на дозата до 0,9 mg/kg до максимум 90 mg на всеки 2 седмици.	<u>Сензорна невропатия:</u> Продължаване на лечението със същата доза. <u>Моторна невропатия:</u> Намаляване на дозата до 1,2 mg/kg до максимум 120 mg на всеки 3 седмици.
Степен 3 (влияние върху ежедневните занимания)	Лечението с ADCETRIS се прекъсва, докато се достигне токсичност от \leq Степен 2, след това лечението се възобновява при редуцирана доза от 0,9 mg/kg до максимум 90 mg на всеки 2 седмици.	<u>Сензорна невропатия:</u> Намаляване на дозата до 1,2 mg/kg до максимум 120 mg на всеки 3 седмици. <u>Моторна невропатия:</u> Прекратяване на лечението.
Степен 4 (сензорна невропатия, която е инвалидизираща, или моторна невропатия, която е животозастрашаваща или води до парализа)	Прекратяване на лечението.	Прекратяване на лечението.

^a Степени въз основа на общите терминологични критерии за нежелани лекарствени реакции (Common Terminology Criteria for Adverse Events, СТСАЕ) v4.03 на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute, NCI); вижте невропатия: моторна; невропатия: сензорна; и невропатна болка.

Специални популации пациенти

Бъбречно и чернодробно увреждане

Комбинирана терапия

Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани събития. Липсва опит от клинични изпитвания, използващи ADCETRIS в комбинация с химиотерапия при пациенти с бъбречно увреждане, където серумният креатинин е $\geq 2,0$ mg/dl и/или креатининовият клирънс, или изчисленият креатининов клирънс е ≤ 40 ml/минута. Употребата на ADCETRIS в комбинация с химиотерапия трябва да се избягва при пациенти с тежка степен бъбречно увреждане.

Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани събития. Препоръчителната начална доза при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, получаващи ADCETRIS в комбинация с AVD, е 0,9 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 2 седмици. Препоръчителната начална доза при пациенти с лека степен на чернодробно увреждане, получаващи ADCETRIS в комбинация с CNP, е 1,2 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Липсва опит от клинични изпитвания, използващи ADCETRIS в

комбинация с химиотерапия при пациенти с чернодробно увреждане, където общият билирубин е $> 1,5$ пъти над горната граница на нормата (ULN) (освен ако не се дължи на синдрома на Gilbert) или аспартат аминотрансфераза (AST), или аланин аминотрансфераза (ALT) са > 3 пъти над ULN или > 5 пъти над ULN, ако тяхното повишаване може да бъде разумно приписано на наличието на HL в черния дроб. Употребата на ADCETRIS в комбинация с химиотерапия трябва да се избягва при пациенти с умерена и тежка степен чернодробно увреждане.

Монотерапия

Препоръчителната начална доза при пациенти с тежка степен бъбречно увреждане е 1,2 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Пациентите с бъбречно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани събития (вж. точка 5.2).

Препоръчителната начална доза при пациенти с чернодробно увреждане е 1,2 mg/kg, прилагана като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Пациентите с чернодробно увреждане трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нежелани реакции (вж. точка 5.2).

Старческа възраст

Препоръките за дозиране при пациенти на възраст 65 и повече години са същите като при възрастни. Наличните в момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2.

Педиатрична популация

Безопасността и ефикасността на ADCETRIS при деца на възраст под 18 години все още не са установени. Наличните в момента данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но не може да се направи препоръка за дозировка.

При неклинични проучвания е наблюдавано намаляване на тимуса (вж. точка 5.3).

Начин на приложение

Препоръчителната доза на ADCETRIS се влива в продължение на 30 минути.

За указания относно разтварянето и разреждането на лекарствения продукт преди приложение вижте точка 6.6.

ADCETRIS ведотин не трябва да се прилага струйно интравенозно или болус. ADCETRIS ведотин трябва да се прилага през специално предназначена за това интравенозна линия и не трябва да се смесва с други лекарствени продукти (вж. точка 6.2).

4.3 Противопоказания

Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.

Комбинираното използване на блеомицин и ADCETRIS причинява белодробна токсичност (вж. точка 4.5).

4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба

Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия

При пациенти, лекувани с ADCETRIS, може да се получи реактивация на вируса на John Cunningham (JCV), водеща до развитие на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) и смърт. Съобщения за PML е имало при пациенти, които са били лекувани с този продукт, след като предходно са били подложени на много химиотерапевтични схеми. PML е рядко демиелинизиращо заболяване на централната нервна система, което възниква в резултат на реактивация на латентен JCV и често е фатално.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за нови или влошаващи се неврологични, когнитивни или поведенчески признаци или симптоми, които биха могли да предполагат PML. Прилагането на ADCETRIS трябва да се спре при всяко съмнение за PML. Възможната оценка за PML включва консултация с невролог, изследване с магнитен резонанс на мозъка с гадолиний и анализ на гръбначно-мозъчната течност за ДНК на JCV чрез полимеразна верижна реакция или мозъчна биопсия с доказателство за JCV. Отрицателен резултат от полимеразната верижна реакция за JCV не изключва PML. Ако не може да се постави друга диагноза може да се наложи провеждане на допълнително проследяване и изследвания. Прилагането на ADCETRIS трябва трайно да се прекрати, ако се потвърди диагноза PML.

Лекарят трябва да е особено бдителен за симптоми, предполагащи PML, които пациентът може да не забелязва (напр. когнитивни, неврологични или психиатрични симптоми).

Панкреатит

Остър панкреатит е наблюдаван при пациенти, лекувани с ADCETRIS. Докладван е фатален изход.

Пациентите трябва да бъдат внимателно наблюдавани за нова или влошена коремна болка, която може да е проява на остър панкреатит. Преценката на пациентите може да включва лекарски преглед, лабораторни изследвания за серумна амилаза и серумна липаза, преглед на корема с ултразвук или други подходящи диагностични методи. ADCETRIS трябва да се има предвид за всеки съмнителен за остър панкреатит случай. Лечението с ADCETRIS трябва да се прекрати, ако се потвърди диагноза остър панкреатит.

Белодробна токсичност

Докладвани са случаи на белодробна токсичност, включително пневмонит, интерстициално белодробно заболяване и остър респираторен дистрес синдром (ARDS), някои от които с фатален изход, при пациенти приемащи ADCETRIS. Въпреки, че причинна връзка с ADCETRIS не е била доказана, рискът от белодробна токсичност не може да се изключи. В случай на нови или влошени белодробни симптоми (напр. кашлица, диспнея), трябва да се проведе бърза диагностична оценка и пациентите да се лекуват подходящо. Помислете за продължаване на прилагането на ADCETRIS по време на оценката и до подобряване на симптомите.

Сериозни инфекции и опортюнистични инфекции

При пациенти, лекувани с ADCETRIS, са били съобщавани сериозни инфекции като пневмония, стафилококова бактериемия, сепсис/септичен шок (включително с фатален изход) херпес зостер, реактивация на вируса на цитомегалия (CMV) и опортюнистични инфекции като например пневмония, причинена от *Pneumocystis jiroveci* и орална кандидоза. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на лечението за поява на възможни сериозни и опортюнистични инфекции.

Реакции, свързани с инфузията

Има съобщения за бързи и забавени реакции, свързани с инфузията (IRR), както и анафилактични реакции.

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно по време на и след инфузията. Ако възникне анафилактична реакция, приложението на ADCETRIS трябва да се прекрати незабавно и окончателно и да се приложи подходящо лечение.

Ако възникне IRR, инфузията трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение. Инфузията може да се възобнови с по-ниска скорост след отшумяване на симптома. При пациенти, които предходно са имали IRR, за следващите инфузии трябва да се приложи премедикация. Премедикацията може да включва парацетамол, антихистаминов препарат и кортикостероид.

IRR са по-чести и по-тежки при пациенти с антитела към брентуксимаб ведотин (вж. точка 4.8).

Тумор-лизис синдром

При ADCETRIS е имало съобщения за тумор-лизис синдром (TLS). При пациенти с бързо пролифериращ тумор и голямо туморно натоварване има риск от тумор-лизис синдром. Тези пациенти трябва да се наблюдават внимателно и да се лекуват съгласно най-добрите медицински практики. Овладеяването на TLS може да включва агресивна хидратация, проследяване на бъбречната функция, корекция на електролитния дисбаланс, анти-хиперурикемична терапия и поддържащо лечение.

Периферна невропатия

ADCETRIS може да причини периферна невропатия, както сензорна така и моторна. Периферната невропатия, индуцирана от ADCETRIS, обикновено е следствие на кумулативната експозиция на този лекарствен продукт и в повечето случаи е обратима. В клинични изпитвания повечето пациенти имат отшумяване или подобряване на симптомите (вж. точка 4.8). Пациентите трябва да се следят за симптоми на невропатия като хипоестезия, хиперестезия, парестезии, дискомфорт, усещане за парене, невропатна болка или слабост. Пациенти, при които има нова или влошаваща се периферна невропатия, може да имат нужда от отлагане или намаляване на дозата на ADCETRIS или от прекратяване на лечението (вж. точка 4.2).

Хематологична токсичност

При лечение с ADCETRIS може да се развие анемия от Степен 3 или Степен 4, тромбоцитопения и продължителна (≥ 1 седмица) неутропения от Степен 3 или Степен 4. Преди приложение на всяка доза трябва да се проверява пълната кръвна картина. Ако се развие неутропения от Степен 3 или Степен 4, вижте точка 4.2.

Фебрилна неутропения

При лечение с ADCETRIS е съобщавана фебрилна неутропения (повишена температура с неизвестен произход без клинично или микробиологично документирана инфекция с абсолютен брой на неутрофилите $< 1,0 \times 10^9/l$, температура $\geq 38,5$ °C; спр. CTCAE v3). Преди приложение на всяка доза от лечението трябва да се проверява пълната кръвна картина. Пациентите трябва да се наблюдават внимателно за повишена температура и ако се развие фебрилна неутропения да се лекуват съгласно най-добрите медицински практики.

При комбинирана терапия с AVD или CHP, напредналата възраст е рисков фактор за фебрилна неутропения. Когато ADCETRIS се прилага в комбинация с AVD или CHP, се препоръчва

първична профилактика с G-CSF, започваща с първата доза, при всички пациенти, независимо от възрастта.

Синдром на Stevens-Johnson и токсична епидермална некролиза

При лечение с ADCETRIS има съобщения за синдром на Stevens-Johnson (SJS) и токсична епидермална некролиза (TEN). Има съобщения за летални изходи. Ако се развие SJS или TEN, ADCETRIS трябва да се прекрати и да се приложи подходящо лечение.

Стомашно-чревни усложнения

Стомашно-чревните (GI) усложнения, включително чревна непроходимост, илеус, ентероколит, неутропеничен колит, ерозия, язва, перфорация и кръвоизлив, някои от които с фатален изход, са съобщавани при пациенти, лекувани с ADCETRIS. В случай на нови или влошаващи се стомашно-чревни симптоми, проведете бързо диагностично уточняване и лекувайте подходящо.

Хепатотоксичност

Хепатотоксичност под формата на повишени нива на аланин аминотрансферазата (ALT) и аспартат аминотрансферазата (AST) се съобщава при лечение с ADCETRIS. Настъпили са и сериозни случаи на хепатотоксичност, включително такива с фатален изход. Предшестващо чернодробно заболяване, съпътстващи заболявания и съпътстващи лекарства също могат да увеличат риска. Чернодробната функция трябва да се изследва преди започване на лечението и да се проследява рутинно при пациенти, получаващи ADCETRIS. При пациенти с хепатотоксичност, може да е необходимо забавяне на лечението, промяна в дозата или преустановяване на ADCETRIS.

Хипергликемия

При пациенти с по-висок индекс на телесна маса (ИТМ) по време на клинични проучвания е имало съобщения за хипергликемия със или без анамнеза за захарен диабет. При всички случаи, за всеки пациент, при който се наблюдава хипергликемия, трябва да се следи нивото на глюкоза в серума. Антидиабетно лечение трябва да се прилага според необходимостта.

Бъбречно и чернодробно увреждане

Има ограничен опит с пациенти с бъбречно и чернодробно увреждане. Наличните данни показват, че клирънсът на MMAE може да се повлияе от тежко бъбречно увреждане, чернодробно увреждане и от ниски концентрации на серумния албумин (вж. точка 5.2).

CD30+ CTCL

Размера на ефекта от лечението при подвидове на CD30+ CTCL, различни от микозис фунгоидес (MF) и първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом (pcALCL), не е ясна поради липса на доказателства на високо ниво. В две проучвания фаза II с едно рамо на ADCETRIS активността на заболяването е доказана при подтиповете синдром на Sezary (SS), лимфоматозна папулоза (Lyp) и CTCL със смесена хистология. Тези данни предполагат, че ефикасността и безопасността могат да бъдат екстраполирани към други подтипове на CD30+ CTCL. Независимо от това Adcetrис трябва да се използва с повишено внимание при други пациенти с CD30+ CTCL след внимателно обмисляне на съотношението потенциална полза/риска на индивидуална основа (вж. точка 5.1).

Съдържание на натрий в помощните вещества

Този лекарствен продукт съдържа 13,2 mg натрий във флакон, еквивалентен на 0,7% от препоръчания от СЗО максимален дневен прием на 2 g натрий за възрастен.

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие

Взаимодействие с лекарствени продукти, метаболизиращи чрез CYP3A4 (инхибитори/индуктори на CYP3A4)

Едновременното приложение на брентуксимаб ведотин с кетоконазол, мощен инхибитор на CYP3A4 и P-gp, повишава експозицията на антимицротубулният агент ММАЕ с приблизително 73%, и не променя плазмената експозиция на брентуксимаб ведотин. Следователно едновременното приложение на брентуксимаб ведотин с мощни инхибитори на CYP3A4 и P-gp може да повиши честотата на неутропения. Ако се развие неутропения, вижте Таблица 1 и 2 за препоръки за дозиране при неутропения (вж. точка 4.2).

Едновременното приложение на брентуксимаб ведотин с рифампицин, мощен индуктор на CYP3A4, не променя плазмената експозиция на брентуксимаб ведотин. Въпреки че фармакокинетичните данни са ограничени, едновременното приложение на рифампицин изглежда намалява плазмените концентрации на ММАЕ метаболитите, които могат да бъдат анализирани.

Едновременното приложение с мидазолам, субстрат на CYP3A4, с брентуксимаб ведотин не променя метаболизма на мидазолам; следователно не се очаква брентуксимаб ведотин да промени експозицията на лекарства, които се метаболизират от CYP3A4 ензими.

Доксорубицин, винбластин и дакарбазин (AVD)

Серумните и плазмените фармакокинетични характеристики съответно на конюгат антитяло-лекарство (ADC) и ММАЕ след прилагане на брентуксимаб ведотин в комбинация с AVD са подобни на тези при монотерапия.

Едновременното приложение на брентуксимаб ведотин повлиява плазмената експозиция на AVD.

Циклофосфамид, доксорубицин и преднизон (СНР)

Серумните и плазмените фармакокинетични характеристики съответно на ADC и ММАЕ след прилагане на брентуксимаб ведотин в комбинация с СНР са подобни на тези при монотерапия.

Не се очаква едновременното приложение на брентуксимаб ведотин да повлияе експозицията на СНР.

Блеомицин

Не са провеждани официални проучвания за лекарствени взаимодействия с брентуксимаб ведотин и блеомицин (В). При проучване фаза 1 за установяване на дозата и безопасност (SGN35-009) е наблюдавана неприемлива белодробна токсичност (включително 2 летални събития) при 11 от 25 пациенти (44%), лекувани с брентуксимаб ведотин плюс АВВД. Липсват данни за белодробна токсичност или летални събития с брентуксимаб ведотин + AVD. Затова едновременното приложение на ADCETRIS с блеомицин е противопоказано (вж. точка 4.3).

4.6 Фертилитет, бременност и кърмене

Жени с детероден потенциал

Жените с детероден потенциал трябва да използват два метода на ефективна контрацепция по време на лечение с ADCETRIS и до 6 месеца след лечение.

Бременност

Липсват данни от употребата на ADCETRIS при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

ADCETRIS не трябва да се използва по време на бременност, освен ако ползата за майката надхвърля потенциалните рискове за плода. Ако се налага да бъде лекувана бременна жена, тя трябва да се информира ясно относно потенциалния риск за плода.

Вижте точката за фертилитета по-долу по отношение на препоръките за жени, чиито партньори се лекуват с ADCETRIS.

Кърмене

Не е известно дали брентуксимаб ведотин или неговите метаболити се екскретират в кърмата.

Не може да се изключи риск за новородените/кърмачетата.

Трябва да се вземе решение дали да се преустанови кърменето или да се преустанови/не се приложи тази терапия, като се вземат предвид потенциалният риск от кърменето за детето и ползата от терапията за жената.

Фертилитет

При неклинични проучвания лечението с брентуксимаб ведотин води до токсичност за тестисите и може да наруши фертилитета при мъжете. За ММАЕ е известно, че има анеугенни свойства (вж. Точка 5.3). По тази причина се препоръчва мъжете, лекувани с това лекарство, да замразят и съхранят проби от сперма преди лечението. За мъжете, лекувани с това лекарство, се препоръчва да не създават деца по време на лечението и в продължение на 6 месеца след последната доза.

4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини

ADCETRIS може да повлияе в умерена степен способността за шофиране и работа с машини (напр. замаяност) вижте точка 4.8.

4.8 Нежелани лекарствени реакции

Обобщение на профила на безопасност

Профилът на безопасност на ADCETRIS се основава на данни от наличните клинични изпитвания, Програмата за конкретни пациенти (NPP) и постмаркетинговия опит до момента. Честотата на нежеланите реакции, описани по-долу и в Таблица 5, е определена въз основа на данните, получени от клинични изпитвания.

Монотерапия

В обобщения набор от данни за Adcetris като монотерапия при проучвания на HL, sALCL и CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 и C25007 (вж. точка 5.1) най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са инфекции, периферна сензорна невропатия, гадене,

умора, диария, пирексия, инфекция на горните дихателни пътища, неутропения, обрив, кашлица, повръщане, артралгия, периферна моторна невропатия, реакции, свързани с инфузията, сърбеж, запек, диспнея, намаляване на теллото, миалгия и болка в корема.

Сериозни нежелани лекарствени реакции се наблюдават при 12% от пациентите. Честотата на необичайни сериозни нежелани лекарствени реакции е $\leq 1\%$.

Нежеланите събития са довели до прекратяване на лечението при 24% от пациентите, лекувани с ADCETRIS.

Данните за безопасност при пациенти, лекувани с ADCETRIS (SGN35-006, вж. точка 5.1), са в съответствие с тези, наблюдавани при комбинираните основни проучвания фаза 2 с изключение на периферната моторна невропатия, която има по-висока честота (28% в сравнение с 9% в основните проучвания фаза 2) и е предимно степен 2. Пациентите също са имали по-висока честота на артралгия, анемия степен 3 и болка в гърба в сравнение с пациенти, наблюдавани в комбинираните основни проучвания фаза 2.

Данните за безопасност при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен HL, които не са получили автоложна трансплантация на стволови клетки и са били лекувани с препоръчителната доза от 1,8 mg/kg на всеки три седмици при проучване с едно рамо фаза 4 (n = 60), фаза 1 проучванията за повишаване на дозата и за клинична фармакология (n = 15 пациенти) и при NPP (n = 26 пациенти) (вж. точка 5.1), са в съответствие с профила на безопасност от основните клинични проучвания.

Комбинирана терапия

За информация относно безопасността на химиотерапевтичните средства, дадени в комбинация с ADCETRIS (доксорубин, винбластин и дакарбазин (AVD) или циклофосфамид, доксорубин и преднизон (CHP)), вижте тяхната кратка характеристика на продукта.

При проучванията на ADCETRIS като комбинирана терапия с AVD при 662 пациенти с нелекуван преди това авансирал HL (C25003) и 223 пациенти с нелекуван преди това CD30+ периферен Т-клетъчен лимфом (PTCL) (SGN35-014) най-честите нежелани реакции ($\geq 10\%$) са: инфекции, неутропения, периферна сензорна невропатия, гадене, запек, повръщане, диария, умора, пирексия, алопеция, анемия, намалено телло, стоматит, фебрилна неутропения, коремна болка, намален апетит, безсъние, болка в костите, обрив, кашлица, диспнея, артралгия, миалгия, болка в гърба, периферна моторна невропатия, инфекция на горните дихателни пътища и замаяност.

При пациенти, получаващи комбинирана терапия с ADCETRIS, сериозни нежелани реакции са наблюдавани при 34% от пациентите. Сериозните нежелани реакции, възникнали при $\geq 3\%$ от пациентите, включват фебрилна неутропения (15%), пирексия (5%) и неутропения (3%).

Нежеланите събития са довели до прекратяване на лечението при 10% от пациентите. Нежеланите събития, довели до прекратяване на лечението при $\geq 2\%$ от пациентите, включват периферна сензорна невропатия и периферна невропатия.

Табличен списък на нежеланите лекарствени реакции

Нежеланите лекарствени реакции за ADCETRIS са изброени по системо-органен клас по MedDRA и предпочитан термин (вж. Таблица 5). В рамките на всеки системо-органен клас нежеланите лекарствени реакции са изброени в категории по честота: много чести ($\geq 1/10$), чести ($\geq 1/100$ до $< 1/10$); нечести ($\geq 1/1\ 000$ до $< 1/100$); редки ($\geq 1/10\ 000$ до $< 1/1\ 000$); много редки ($< 1/10\ 000$); с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка на честотата). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите лекарствени реакции са представени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

Таблица 5: Нежелани лекарствени реакции към ADCETRIS

Системо-органен клас	Нежелани реакции (монотерапия)	Нежелани реакции (комбинирана терапия)
Инфекции и инфестации		
Много чести:	Инфекция ^a , инфекция на горните дихателни пътища	Инфекция ^a , инфекция на горните дихателни пътища
Чести:	Херпес зостер, пневмония, херпес симплекс, орална кандидоза	Пневмония, орална кандидоза, сепсис/септичен шок, херпес зостер
Нечести:	Орална кандидоза, пневмония от <i>Pneumocystis jiroveci</i> , стафилококова бактериемия, Инфекция с цитомегаловирус или реактивиране, сепсис/септичен шок	Херпес симплекс, пневмония предизвикана от <i>Pneumocystis jiroveci</i>
С неизвестна честота:	Прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия	
Нарушения на кръвта и лимфната система		
Много чести:	Неутропения	Неутропения ^a , анемия, фебрилна неутропения
Чести:	Анемия, тромбоцитопения	Тромбоцитопения
Нечести:	Фебрилна неутропения	
Нарушения на имунната система		
Нечести:	Анафилактична реакция	Анафилактична трансфузионна реакция
Нарушения на метаболизма и храненето		
Много чести:		Намален апетит
Чести:	Хипергликемия	Хипергликемия
Нечести:	Тумор-лизис синдром	Тумор-лизис синдром
Психични нарушения		
Много чести:		Безсъние
Нарушения на нервната система		
Много чести:	Периферна сензорна невропатия, периферна моторна невропатия	Периферна сензорна невропатия, периферна моторна невропатия ^a , замаяност
Чести:	Замаяност	
Нечести:	Демиелинизираща полиневропатия	
Респираторни, гръдни и медиастинални нарушения		
Много чести:	Кашлица, диспнея	Кашлица, диспнея
Стомашно-чревни нарушения		
Много чести:	Гадене, диария, повръщане, запек, коремна болка	Гадене, запек, повръщане, диария, коремна болка, стоматит
Нечести:	Остър панкреатит	Остър панкреатит
Хепатобилиарни нарушения		
Чести	Повишена аланин аминотрансфераза/аспартат аминотрансфераза (ALT/AST)	Повишена аланин аминотрансфераза/аспартат аминотрансфераза (ALT/AST)
Нарушения на кожата и подкожната тъкан		
Много чести:	Обрив ^a , сърбеж	Алопеция, обрив ^a
Чести	Алопеция	Сърбеж
Нечести:	Синдром на Stevens-Johnson/токсична епидермална некролиза	Синдром на Stevens-Johnson ^b

Нарушения на мускулно-скелетната система и съединителната тъкан		
Много чести:	Артралгия, миалгия	Болка в костите, артралгия, миалгия, болка в гърба
Чести:	Болка в гърба	
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение		
Много чести:	Умора, пирексия, реакции, свързани с инфузията ^а	Умора, пирексия
Чести:	Втрисане	Реакции, свързани с инфузията ^а , втрисане
Изследвания		
Много чести:	Намаляване на теллото	Намаляване на теллото

^а. Представява обединяване на предпочитани термини.

^б. При комбинирана терапия не се съобщава за токсична епидермална некролиза.

Описание на избрани нежелани лекарствени реакции

Неутропения и фебрилна неутропения

Монотерапия

В клинични изпитвания неутропенията е довела до отлагане на прилагането на доза при 14% от пациентите. Неутропения степен 3 се съобщава при 13% и неутропения степен 4 се съобщава при 5% от пациентите. Няма пациенти, при които да се налага намаляване на дозата или преустановяване на лечението поради неутропения.

При това лечение може да се получи тежка и продължителна (≥ 1 седмица) неутропения, което може да увеличи риска за развитие на сериозни инфекции при пациентите. Фебрилна неутропения се съобщава при $< 1\%$ от пациентите (вж. точка 4.2).

При популацията в основното проучване фаза 2 (SG035-0003 и SG035-0004) медианата на продължителност на неутропенията от Степен 3 или Степен 4 е била ограничена (1 седмица); 2% от пациентите са имали неутропения от Степен 4, която е продължила ≥ 7 дни. По-малко от половината пациенти в популацията от основното проучване фаза 2 с неутропения от Степен 3 или Степен 4 са имали преходни, свързани с неутропенията инфекции, а повечето преходните, свързани с неутропения инфекции са били от Степен 1 или Степен 2.

Комбинирана терапия

При клиничните изпитвания на ADCETRIS като комбинирана терапия неутропенията е довела до отлагане на дозата при 19% от пациентите. Неутропения Степен 3 се съобщава при 17%, а неутропения Степен 4 се съобщава при 41% от пациентите. При два процента от пациентите е било необходимо намаляване на дозата, а $< 1\%$ са преустановили едно или повече от изследваните лекарства поради неутропения.

За фебрилна неутропения се съобщава при 20% от пациентите, които не са получавали първична профилактика с G-CSF (вж. точка 4.2). Честотата на фебрилната неутропения е 13% при пациенти, които са получили първична профилактика с G-CSF.

Сериозни инфекции и опортюнистични инфекции

Монотерапия

При клинични изпитвания се наблюдават сериозни инфекции и опортюнистични инфекции при 10% от пациентите, като при $< 1\%$ от пациентите се наблюдава сепсис или септичен шок. Най-честите съобщавани опортюнистични инфекции са херпес зостер и херпес симплекс.

Комбинирана терапия

При клиничните изпитвания на ADCETRIS като комбинирана терапия сериозни инфекции, включително опортюнистични инфекции, са наблюдавани при 15% от пациентите; сепсис, неутропеничен сепсис, септичен шок или бактериемия са наблюдавани при 4% от пациентите. Най-често съобщаваните опортюнистични инфекции са херпес вирусни инфекции.

Периферна невропатия

Монотерапия

В клинични проучвания се наблюдава невропатия, възникваща при лечението, при 59% от популацията, като при 14% от пациентите се наблюдава периферна моторна невропатия. Периферната невропатия води до прекратяване на лечението при 15%, намаляване на дозата при 15% и отлагане на дозата при 17% от пациентите. При пациенти, които имат периферна невропатия, медианата на времето до появата на периферна невропатия е 12 седмици. Медианата на продължителност на лечението при пациенти, преустановили лечението поради периферна невропатия, е 12 цикъла.

Сред пациентите, които са развили периферна невропатия при основни проучвания фаза 2 (SG035-0003 и SG035-0004) и рандомизирани проучвания фаза 3 с монотерапия (SGN35-005 и C25001), медианата на времето за проследяване от края на лечението до последното оценяване варира от 48,9 до 98 седмици. В момента на последно оценяване по-голямата част от пациентите (82-85%), които са развили периферна невропатия, са имали отзвучаване или подобрене на симптомите на периферна невропатия. Медианата на времето от появата до отзвучаването или подобренето за всички събития варира от 16 до 23,4 седмици.

При пациенти с рецидивиращ или рефрактерен HL или sALCL, които са повторно лекувани с ADCETRIS (SGN35-006), по-голямата част от пациентите (80%) също имат подобряване или отшумяване на симптомите на периферна невропатия по време на последната оценка.

Комбинирана терапия

При клиничното изпитване на ADCETRIS като комбинирана терапия с AVD, се наблюдава невропатия, възникваща по време на лечението, при 67% от популацията; периферна моторна невропатия се наблюдава при 11% от пациентите. Периферната невропатия води до прекратяване на лечението при 7%, намаляване на дозата при 21% и отлагане на дозата при 1% от пациентите. При пациенти, които имат периферна невропатия, медианата на времето до появата на периферна невропатия, е 8 седмици. Пациентите, които преустановяват лечението поради периферна невропатия, получават медиана от 8 дози ADCETRIS + AVD (A+AVD) преди преустановяване на едно или повече средства.

При пациенти, които имат периферна невропатия, медианата на времето за проследяване от края на лечението до последната оценка, е приблизително 91 седмици. По време на последната оценка повечето пациенти (76%), които имат периферна невропатия, имат отшумяване или подобряване на симптомите на периферна невропатия. Медианата на времето от появата до отшумяването или подобряването на събитията, свързани с периферна невропатия, е 10 седмици (в диапазон от 0 седмици до 139 седмици).

В клиничните проучвания на ADCETRIS като комбинирана терапия с CHP се наблюдава невропатия, възникваща по време на лечението, при 52% от популацията; периферна моторна невропатия се наблюдава при 9% от пациентите. Периферната невропатия води до прекратяване на лечението при 1%, намаляване на дозата при 7% и отлагане на дозата при < 1% от пациентите. При пациенти, които имат периферна невропатия, медианата на времето до появата е 9,1 седмици. Пациентите, които преустановяват лечението поради периферна

невропатия, получават 5 дози ADCETRIS + CHP (A + CHP) (медиана) преди преустановяване на едно или повече средства.

При пациенти, които имат периферна невропатия, медианата на времето за проследяване от края на лечението до последната оценка е приблизително 177 седмици. По време на последната оценка 64% от пациентите, които имат периферна невропатия, имат отшумяване или подобряване на симптомите на периферна невропатия. Медианата на времето от появата до отшумяването или подобряването на събитията, свързани с периферна невропатия, е 19,0 седмици (в диапазон от 0 седмици до 205 седмици).

Реакции, свързани с инфузията

Монотерапия

При 13% от пациентите се съобщава за реакции, свързани с инфузията, като главоболие, обрив, болка в гърба, повръщане, втрисане, гадене, диспнея, сърбеж и кашлица.

Има съобщения за анафилактични реакции (вж. точка 4.4). Симптомите на анафилактична реакция могат да включват, но не се ограничават до уртикария, ангиоедем, хипотония и бронхоспазъм.

Комбинирана терапия

При 8% от пациентите се съобщава за реакции, свързани с инфузията, като главоболие, обрив, болка в гърба, повръщане, втрисане, гадене, диспнея, сърбеж, кашлица, болка на мястото на инфузия и пирексия. Има съобщения за анафилактични реакции (вж. точка 4.4). Симптомите на анафилактична реакция могат да включват, но не се ограничават до уртикария, ангиоедем, хипотония и бронхоспазъм.

Имуногенност

При клинични изпитвания пациентите периодично се изследват за антитела към брентуксимаб ведотин с помощта на чувствителен електрохемилюминесцентен имуноен тест. Има по-висока честота на реакциите, свързани с инфузията, наблюдавани при пациенти с антитела към брентуксимаб ведотин в сравнение с пациенти, които са временно позитивни или отрицателни

Наличието на антитела към брентуксимаб ведотин не корелира с клинично значимо понижение на серумните нива на брентуксимаб ведотин и не води до намаление на ефикасността на брентуксимаб ведотин. Въпреки че наличието на антитела към брентуксимаб ведотин не прогнозира непременно развитието на реакции, свързани с инфузията (IRR), по-висока честота на IRR има при пациенти, постоянно позитивни за антилекарствени антитела (ADA), в сравнение с пациенти, които са временно позитивни за ADA и такива, които никога не са били ADA позитивни. Наблюдава се тенденция на увеличаване на клирънса на брентуксимаб ведотин при педиатрични пациенти, за които е потвърдено, че са позитивни за ADA. Липсват пациенти на възраст < 12 години (0 от 11), които да са постоянно позитивни за ADA. Има 2 пациенти на възраст ≥ 12 години (2 от 23), които са постоянно позитивни за ADA.

Педиатрична популация

Безопасността е оценена в проучване фаза 1/2 при педиатрични пациенти на възраст 7 – 17 години (n = 36) с рецидивиращ или рефрактерен (r/r) HL и sALCL (вж. точка 5.1). В това проучване при 36 пациенти не се съобщават нови съображения за безопасност.

Старческа възраст

Монотерапия

Профилът на безопасност при пациенти в старческа възраст по принцип е в съответствие с профила при възрастни пациенти. Пациентите в старческа възраст обаче може да са по-податливи на събития, като пневмония, неутропения и фебрилна неутропения.

Комбинирана терапия

При по-възрастни пациенти (≥ 60 -годишна възраст; $n = 186$ [21%]), честотата на нежеланите реакции е сходна при различните рамена на лечение. По-сериозни нежелани събития и модифициране на дозата (включително отлагане, намаляване и прекратяване на дозата) се съобщават при по-възрастните пациенти, в сравнение с общата популация на проучването. Напредналата възраст е рисков фактор за фебрилна неутропения при пациенти в двете рамена. По-възрастните пациенти, които получават първична профилактика с G-CSF, имат по-ниска честота на неутропения и фебрилна неутропения от тези, които не получават първична профилактика с G-CSF.

Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез [национална система за съобщаване, посочена в Приложение V](#).

4.9 Предозиране

Няма известен антидот за предозиране на ADCETRIS. В случай на предозиране пациентът трябва да бъде внимателно наблюдаван за нежелани лекарствени реакции, особено неутропения, и трябва да се прилага поддържащо лечение (вж. точка 4.4).

5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: Антинеопластични средства; други антинеопластични средства; моноклонални антитела, АТС код: L01XC12

Механизъм на действие

Брентуксимаб ведотин е ADC, който освобождава антинеопластичен агент, водещ до клетъчна смърт чрез апоптоза, селективно в туморните клетки, експресиращи CD30. Неклиничните данни предполагат, че биологичната активност на брентуксимаб ведотин е резултат от многостъпален процес. След свързването на ADC с CD30 на клетъчната повърхност започва интернализация на комплекса ADC-CD30, който след това се придвижва до лизозомния компартимент. В рамките на клетката, една определена активна молекула - ММАЕ, се освобождава чрез протеолитично разцепване. Свързването на ММАЕ с тубулина нарушава микротубулната мрежа в клетката, индуцира спиране на клетъчния цикъл и води до смърт чрез апоптоза на туморните клетки, експресиращи CD30.

Класическите HL, sALCL и подтипове на CTCL (включително MF и psALCL) са с експресия на CD30 като антиген на повърхността на техните малигнени клетки. Експресията е независима от стадия на заболяването, линията на лечение и трансплантационния статус. Тези функции превръщат CD30 в таргет за лечебна интервенция. Поради CD30-таргетния механизъм на

действие на брентуксимаб ведотин е възможно преодоляване на резистентност към химиотерапия, тъй като CD30 е постоянно експресиран при пациенти, които са рефрактерни на комбинирана химиотерапия, независимо от предишния им трансплантационен статус. CD30-таргетният механизъм на действие на брентуксимаб ведотин, постоянната експресия на CD30 при класическите HL, sALCL и CD30+ CTCL заболявания и терапевтичния спектър и клиничното потвърждение при случаи на CD30-позитивни злокачествени заболявания, след различни линии на лечение, дава биологичната обосновка за неговото приложение при рецидивиращ и рефрактерен класически HL, sALCL, със или без предшестваща ASCT и CD30+ CTCL след поне 1 предишна системна терапия.

Не е изключен принос към механизма на действие от други функции, свързани с антитялото.

Фармакодинамични ефекти

Сърдечна електрофизиология

От 52 пациенти, които са получавали 1,8 mg/kg брентуксимаб ведотин на всеки 3 седмици като част от фаза 1, открито, многоцентрово проучване с едно рамо на сърдечната безопасност, са били оценявани 46 пациенти с хематологични злокачествени заболявания с експресия на CD30. Основната цел е била да се оцени ефекта на брентуксимаб ведотин върху сърдечната камерна реполаризация, а предварително определеният основен анализ е бил за промяната в QTc от изходно ниво до множество времеви точки в Цикъл 1.

Горната граница на 90% доверителен интервал (ДИ) около средния ефект върху QTc е била < 10 милисекунди на всяка от времевите точки в Цикъл 1 и Цикъл 3 след изходно ниво. Тези данни показват отсъствие на клинично значимо удължаване на QT, причинено от брентуксимаб ведотин, прилаган в доза 1,8 mg/kg на всеки 3 седмици при пациенти със злокачествени образувания с експресия на CD30.

Клинична ефикасност и безопасност

Лимфом на Ходжкин

Проучване C25003

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS е оценявана в рандомизирано, отворено, многоцентрово проучване с две рамена при 1334 пациенти с нелекуван преди това авансирал HL в комбинация с химиотерапия (доксорубин [A], винбластин [V] и дакарбазин [D] [AVD]). Всички пациенти имат хистологично потвърдена болест с експресия на CD30. 62 процента от пациентите са имали екстранодални участъци. От 1334 пациента, 664 пациенти са рандомизирани в рамото с ADCETRIS + AVD, а 670 пациенти са рандомизирани в рамото с ABVD (доксорубин [A], блеомицин [B], винбластин [V] и дакарбазин [D]) и са стратифицирани по брой рискови фактори и регион съгласно International Prognostic Factor Project (IPFP). Пациентите са лекувани на ден 1 и 15 от всеки 28-дневен цикъл с 1,2 mg/kg ADCETRIS, прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути + доксорубин 25 mg/m², винбластин 6 mg/m² и дакарбазин 375 mg/m². Средният брой на получените цикли е 6 (в диапазон от 1 до 6 цикъла). Таблица 6 представя обобщение на характеристиките на пациента и заболяването на изходно ниво. Няма значими разлики по отношение на характеристиките на пациента и на заболяването между двете рамена.

Таблица 6: Обобщение на характеристиките на пациента и заболяването на изходно ниво в проучване фаза 3 на нелекуван преди това HL

Характеристики на пациента	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Медиана на възрастта (диапазон)	35 години (18-82)	37 години (18-83)
Пациенти ≥ 65 години, n (%)	60 (9)	62 (9)
Пол, n (%)	378М (57) 286Ж (43)	398М (59) 272Ж (41)
ECOG статус, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Липсва	0	2
Характеристики на заболяването		
Медиана на времето от диагностициране на HL до първа доза (диапазон)	0,92 mo (0,1-21,4)	0,89 mo (0,0-81,4)
Стадий на заболяването ^a при първоначално диагностициране на HL, n (%)		
Стадий III	237 (36)	246 (37)
Стадий IV	425 (64)	421 (63)
Не е приложимо	1 (< 1)	1 (< 1)
Липсва	0	2 (< 1)
Екстранодално засягане по време на диагноза, n (%)	411 (62)	416 (62)
Рискови фактори по IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Засягане на костен мозък при диагностициране или при включване в проучването, n (%)	147(22)	151 (23)
В симптоми ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a По системата на Ann Arbor

^b IPFP = International Prognostic Factor Project

Първичната крайна точка в проучване C25003 е модифицирана PFS (mPFS) според независимата комисия за оценка (independent review facility, IRF), определена като времето от рандомизиране до прогресията на заболяването, смъртта или доказателства за непълен отговор (non-CR) след завършване на терапията от първа линия според IRF след последваща противоракова терапия. Времето на модифицираното събитие е датата на първия PET скенер след завършване на терапията от първа линия, показваща липсата на пълен отговор (CR), определен като скор по Deauville ≥ 3. Медианата на модифицираната PFS според оценката на IRF не е достигната в нито едно от рамената на лечение. Резултатите при ИТТ популацията показват статистически значимо подобряване на модифицирана PFS за ADCETRIS+ AVD, като стратифициран коефициент на риск 0,770 (95% ДИ, 0,603; 0,983 p = 0,035), което показва 23% намаление на риска на събитията, свързани с модифицирана PFS за ADCETRIS+ AVD спрямо ABVD.

Предварително определен подгрупов анализ на mPFS според стадия на заболяването показва, че пациентите със заболяване стадий IV имат по-голям ефект в сравнение с ИТТ популацията, с нестратифициран коефициент на на риск 0,71 (95% ДИ, 0,53; 0,96), сравнено с 29% намаление на риска на събитията, свързани с модифицирана PFS за ADCETRIS + AVD спрямо ABVD. От ИТТ популацията 846 пациенти (64%) имат заболяване стадий IV.

Таблица 7 представя резултатите за ефикасност на модифицираната PFS и общата преживяемост (OS) при ИТТ популацията и пациентите със заболяване стадий IV.

Таблица 7: Резултати за ефикасност на нелекувани преди това пациенти с НЛ лекувани с 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD в ден 1 и 15 от 28-дневен цикъл (ИТТ и стадий IV)

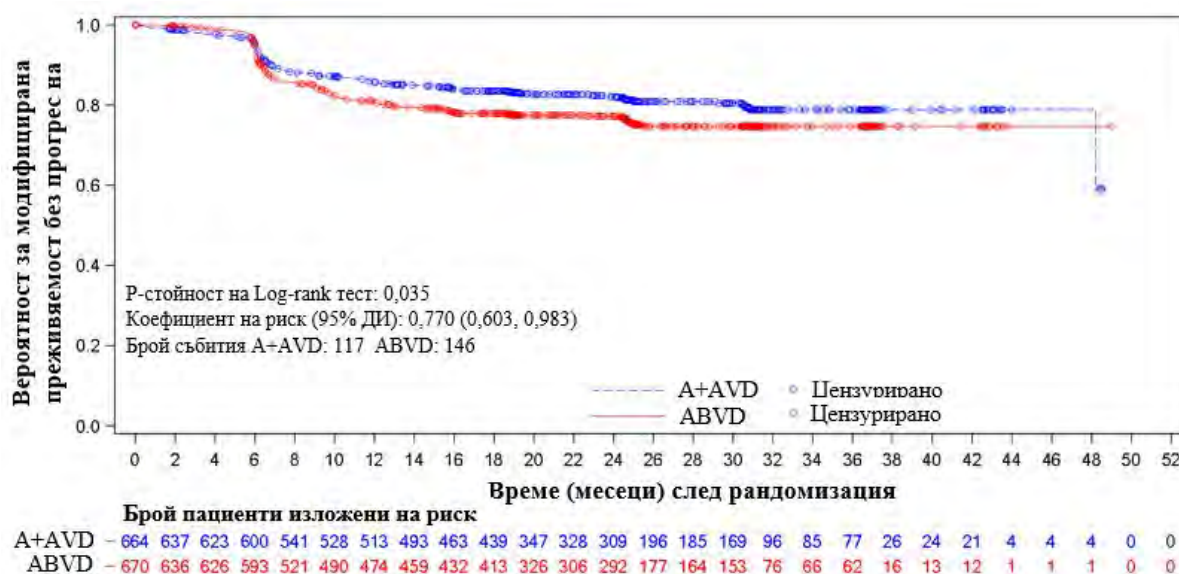
	Intent-to-treat (ИТТ) популация			Пациенти със заболяване стадий IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Стратифициран коефициент на риск и p-стойност	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Нестратифициран коефициент на риск и p-стойност
Брой събития (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% ДИ [0,60; 0,98]) p-стойност = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% ДИ [0,53; 0,96]) p-стойност = 0,023
Оценена mPFS ^a според IRF в година 2 (%)	82,1 (95% ДИ [78,8; 85,0])	77,2 (95% ДИ [73,7; 80,4])		82,0 (95% ДИ [77,8; 85,5])	75,3 (95% ДИ [70,6; 79,3])	
Обща преживяемост ^b Брой смъртни случаи (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% ДИ [0,45; 1,18]) p-стойност = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% ДИ [0,27; 0,97]) p-стойност = 0,037

^a. По време на анализа времето за проследяване на средната модифицирана PFS е 24,6 месеца

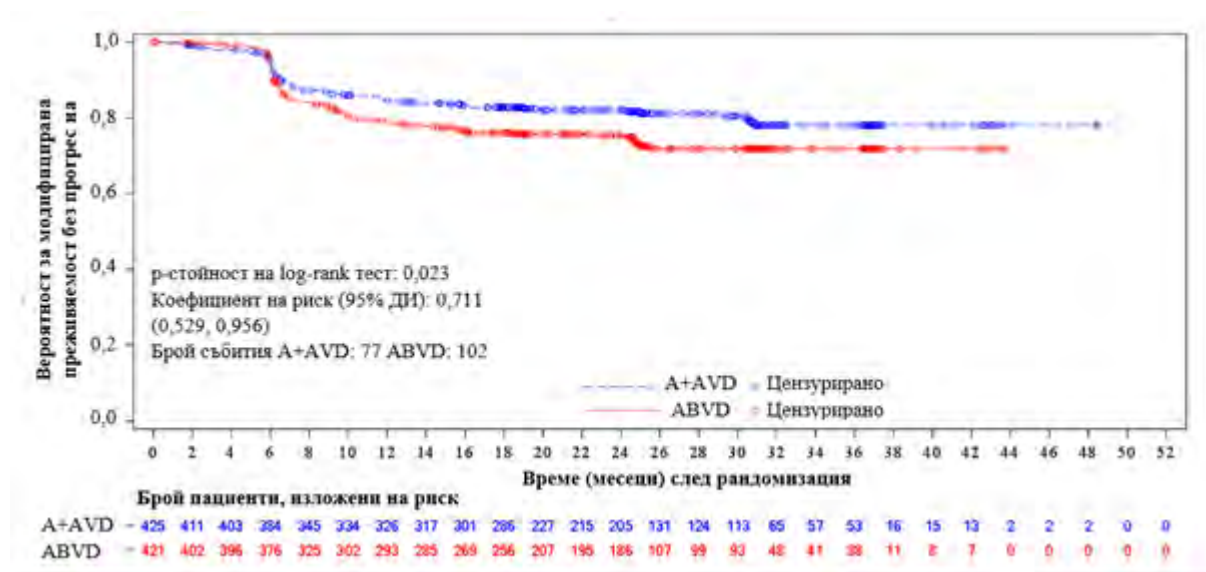
^b. Данни от междинния анализ за OS

^v. p-стойността за заболяване стадий IV не е коригирана за множественост

Фигура 1: Модифицирана преживяемост без прогрес на заболяването според IRF при ИТТ популацията (ADCETRIS + AVD спрямо ABVD)



Фигура 2: Модифицирана преживяемост без прогрес на заболяването според IRF при пациенти със заболяване стадий IV (ADCETRIS + AVD спрямо ABVD)



Други вторични крайни точки за ефикасност, включително степен на CR и ORR в края на схемата на рандомизиране, степен на CR в края на терапията от първа линия и степен на негативен PET в края на цикъл 2, продължителност на отговора (DOR), продължителност на пълната ремисия (DOCR), преживяемост без заболяване (DFS) и преживяемост без събития (EFS), всички тенденции са в полза на ADCETRIS + AVD както в ИТТ популацията, така и в популацията със стадий IV.

Извършени са анализи на модифицирана PFS на предварително определена подгрупа според IRF при ИТТ популацията, включително възраст, регион, стадий на рак на изходното ниво, екстранодални места на изходното ниво, брой рискови фактори според IPFP, B симптоми на изходното ниво, оценка на PET на цикъл 2, скор по Deauville на PET на цикъл 2 и получаване на алтернативно лекарство от първа линия (AFM). Анализите показват последователна тенденция към полза за пациентите, които получават ADCETRIS + AVD в сравнение с пациентите, които получават ABVD в повечето подгрупи. Ефикасността при пациенти в старческа възраст (пациенти ≥ 60 години [HR = 1,00; 95% ДИ (0,58; 1,72)] и ≥ 65 години [n = 122] ДИ (0,53; 1,94)) и при пациенти без екстранодални места (n = 445) (HR = 1,04; 95% ДИ [0,67; 1,62]) не показва клинично значима разлика между двете рамена.

Извършени са подгрупови анализи на модифицирана PFS според IRF за пациенти със заболяване стадий IV, включително възраст, регион, екстранодални места на изходното ниво, брой рискови фактори според IPFP, B симптоми на изходното ниво, ECOG статус на изходното ниво и пол. Анализите показват последователна тенденция към полза за пациентите, които получават ADCETRIS + AVD в сравнение с пациентите, които получават ABVD в повечето подгрупи. Пациентите със заболяване стадий IV, за които се съобщава екстранодално заболяване ([n = 722] (HR = 0,69, 95% ДИ (0,50; 0,94))), показват полза по отношение на mPFS (според IRF). Пациентите със заболяване стадий IV, при които не се съобщава за екстранодално заболяване не показват полза по време на анализа ([n = 85] [HR = 1,49; 95% ДИ (0,51; 4,31)]). Значимостта на тези находки при пациенти с HL стадий IV, без екстранодално заболяване, не е оценена поради малкия брой пациенти и ниската честота на събитията (14 случая). Ефикасността при пациенти в старческа възраст със заболяване стадий IV в рамото с A + AVD (пациенти ≥ 60 години [n = 118] [HR = 0,80; 95% ДИ (0,42; 1,53)] и ≥ 65 години [n = 78] [HR = 0,78; 95% ДИ (0,36; 1,67)]) показват по-добра полза в сравнение с пациентите в старческа възраст в ИТТ популацията.

В ИТТ популацията, 33% по-малко пациенти, лекувани с ADCETRIS + AVD в ИТТ популацията получават последваща спасителна химиотерапия (n = 66) и химиотерапия с висока доза и

трансплантация (n = 36) в сравнение с тези, лекувани с ABVD (съответно n = 99 и n = 54). В популацията със стадий IV, 35% по-малко пациенти, лекувани с ADCETRIS + AVD, получават последваща спасителна химиотерапия (n = 45) в сравнение с тези, лекувани с ABVD (n = 69), а 22% по-малко пациенти, лекувани с ADCETRIS + AVD, получават химиотерапия с висока доза и трансплантация (n = 29) в сравнение с тези, лекувани с ABVD (n = 37).

Въпросникът за качеството на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака, състоящ се от 30 точки (The European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire, EORTC-QLQ-C30) не показва клинично значима разлика между двете рамена както при ITT популацията, така и при стадий IV.

Проучване SGN35-005

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS са оценявани в рандомизирано, двойносляпо, плацебо-контролирано, многоцентрово изпитване с две рамена при 329 пациенти с HL, с риск от рецидив или прогресия след ASCT. Пациенти с известно церебрално/менингеално заболяване, включително анамнеза за PML, са изключени от проучването. Вижте таблица 8 за характеристиките на пациента. От 329 пациенти 165 пациенти са рандомизирани за рамото на лечение, а 164 пациенти са рандомизирани за рамото с плацебо. В проучването пациентите са получили първата си доза след възстановяване от ASCT (между дни 30-45 след ASCT). Пациентите са лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS или плацебо, прилагани интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици до 16 цикъла.

От подходящите пациенти се изисква да имат най-малко един от следните рискови фактори:

- HL, който е рефрактерен към терапия от първа линия
- Рецидивиращ или прогресиращ HL, настъпил < 12 месеца след края на терапията от първа линия
- Екстранодално засягане по време на рецидив преди ASCT, включващо екстранодално разпространение на нодални маси в съседни жизненоважни органи

Таблица 8: Обобщение на характеристиките на пациента и заболяването на изходно ниво в проучване фаза 3 на HL след ASCT

Характеристики на пациента	Брентуксимаб ведотин N = 165	Плацебо N = 164
Медиана на възрастта, години (диапазон)	33 години (18-71)	32 години (18-76)
Пол	76М (46%)/89Ж (54%)	97М (59%)/67Ж (41%)
ECOG статус		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Характеристики на заболяването		
Медиана на броя на предишни схеми на химиотерапия (диапазон)	2 (2-8)	2 (2-7)
Медиана на времето от диагностициране на HL до първа доза (диапазон)	18,7 мес (6,1-204,0)	18,8 мес (7,4-180,8)
Стадий на заболяването при първоначално диагностициране на HL		
Стадий I	1 (1%)	5 (3%)
Стадий II	73 (44%)	61 (37%)
Стадий III	48 (29%)	45 (27%)
Стадий IV	43 (26%)	51 (31%)
Неизвестно	0	2 (1%)
Статус преди ASTC при ПЕТ сканиране FDG-AVID	64 (39%)	51 (31%)
FDG-ОТРИЦАТЕЛЕН	56 (34%)	57 (35%)
НЕИЗВЪРШЕНО	45 (27%)	56 (34%)
Екстранодално засягане по време на рецидив преди ASCT	54 (33%)	53 (32%)
В симптоми ^a	47 (28%)	40 (24%)
Най-добър отговор към адювантна терапия преди ASCT ^b		
Пълен отговор	61 (37%)	62 (38%)
Частичен отговор	57 (35%)	56 (34%)
Стабилен отговор	47 (28%)	46 (28%)
Статус на HL след края на стандартна химиотерапия ^b от първа линия		
Рефрактерно заболяване	99 (60%)	97 (59%)
Настъпване на рефрактерно заболяване < 12 месеца	53 (32%)	54 (33%)
Настъпване на рецидив \geq 12 месеца	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} За рефрактерно заболяване или при прогресия или рецидив след терапия от първа линия.

^{b.} Фактори за стратификация при рандомизация.

Резултатите за ефикасност са представени в Таблица 9. Първичната крайна точка PFS е достигната и показва разлика в медианата на PFS от 18,8 месеца в полза на рамото на лечение.

Таблица 9: Резултати за ефикасност при пациенти с HL, с повишен риск от рецидив или прогресия след ASCT, лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS на всеки 3 седмици

	ADCETRISn = 165	Плацебо n = 164	Стратифициран коэффициент на риска
Преживяемост без прогресия	Медиана според IRF		
	42,9 месеца (95% ДИ [30,4; 42,9])	24,1 месеца (95% ДИ [11,5; -])	0,57 (95% ДИ [0,40; 0,81]) Стратифициран log-rank тест p = 0,001
	Медиана според Изследователя		
	Не е постигната (95% ДИ [26,4; -])	15,8 месеца (95% ДИ [8,5; -])	0,5 (95% ДИ [0,36; 0,70]) ^б
Обща преживяемост	Брой смъртни случаи (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% ДИ [0,67; 1,97])

а. По време на първичния анализ, медианата на времето за проследяване за двете рамена е 30 месеца [диапазон от 0 до 50].

б. Не е извършен стратифициран log-rank тест за PFS според Изследователя.

Анализите на PFS на предварително определена подгрупа според IRF са извършени според най-добрия отговор на пациентите към спасителна терапия преди ASCT, HL статус след терапия от първа линия, възраст, пол, изходно тегло, изходен ECOG статус, брой лечения преди ASCT, географски регион, PET статус преди ASCT, статус на В симптомите след неуспех на терапия от първа линия и статус на екстранодално заболяване преди ASCT. Анализите показват трайна тенденция към полза за пациентите, които са приемали ADCETRIS, в сравнение с пациентите, които са приемали плацебо, с изключение на пациентите ≥ 65 -годишна възраст (n = 8).

Не са наблюдавани разлики в качеството на живот между рамената на лечение и на плацебо. Анализът на използваните медицински ресурси (Medical resource utilization, MRU) показва, че хоспитализациите и амбулаторните посещения, както и работните дни/други дейности, пропуснати от пациенти и болногледачи, са по-малко при лечение с ADCETRIS в сравнение с плацебо при пациенти с HL, с повишен риск от рецидив.

Актуализиран анализ, извършен след 3-годишно проследяване, показва устойчиво подобряване на PFS според IRF (HR = 0,58 [95% ДИ (0,41; 0,81)]).

Post-hoc анализи на рисковите фактори

Post-hoc анализите са извършени, за да се оцени въздействието на повишен риск (брой рискови фактори) върху клиничната полза (Таблица 10). Представителните рискови фактори за тези анализи са:

- HL, настъпил < 12 месеца или HL, който е рефрактерен към терапия от първа линия
- Най-добър отговор на PR или SD към последната спасителна терапия, както е определено от CT и/или PET скенер
- Екстранодално заболяване при рецидив преди ASCT
- В симптоми при рецидив преди ASCT
- Две или повече предходни спасителни терапии.

Резултатите от тези *post-hoc* анализи показват повишена клинична полза за пациенти с два или повече рискови фактори, но няма разлика, дължаща се на някой от индивидуалните рискови фактори. Не се наблюдава полза по отношение на PFS или OS при пациенти с един рисков фактор за рецидив или прогресия.

Таблица 10: Обобщение на PFS според IRF и OS според броя рискови фактори в проучване фаза 3 на HL след ASCT

Преживяемост без прогресия на заболяването според IRF						
	Брой рискови фактори = 1		Брой рискови фактори ≥ 2		Брой рискови фактори ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Плацебо n = 28	ADCETRIS n = 144	Плацебо n = 136	ADCETRIS n = 82	Плацебо n = 84
Брой пациенти с прогресия на заболяването или смъртни случаи ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Стратифициран коефициент на риска	1,65 (95% ДИ [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95% ДИ [0,34; 0,71])		0,43 (95% ДИ [0,27; 0,68])	
Обща преживяемост						
	Брой рискови фактори = 1		Брой рискови фактори ≥ 2		Брой рискови фактори ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Плацебо n = 28	ADCETRIS n = 144	Плацебо n = 136	ADCETRIS n = 82	Плацебо n = 84
Брой смъртни случаи ^b (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Стратифициран коефициент на риска	7,94 (95% ДИ [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95% ДИ [0,53; 1,67])		0,92 (95% ДИ [0,45; 1,88])	

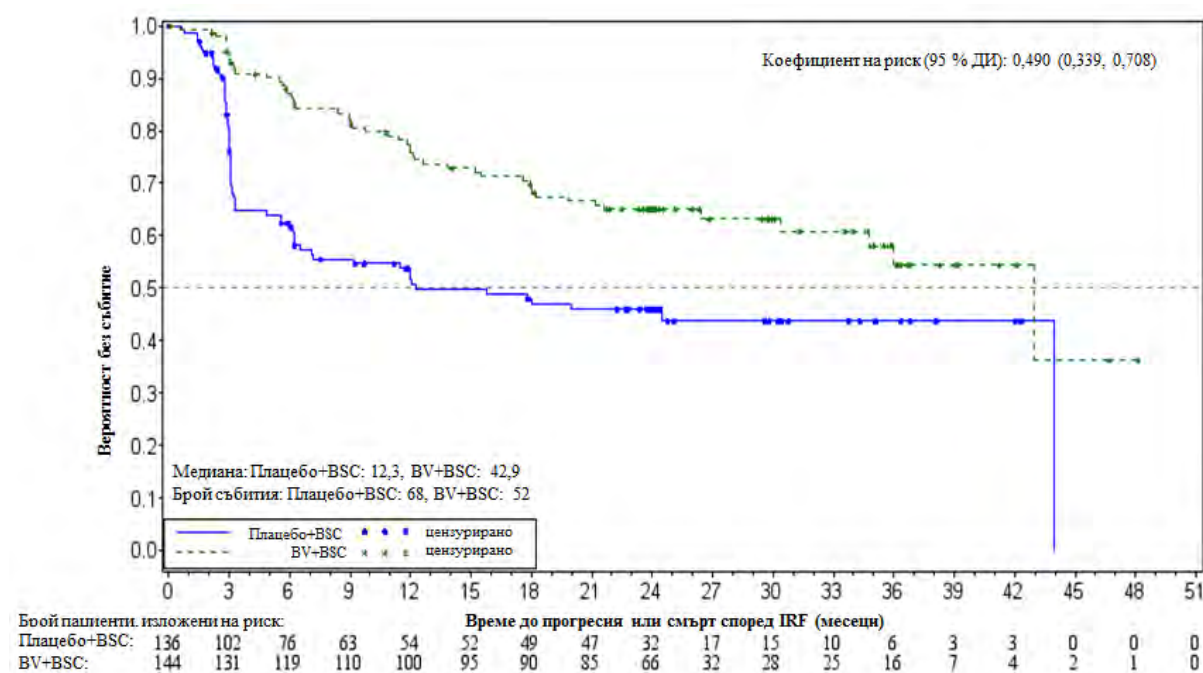
^a. Смъртен случай или без предшестваща прогресия или повече от едно пропуснато посещение за оценка.

^b. Посочва резултати от нестратифициран анализ.

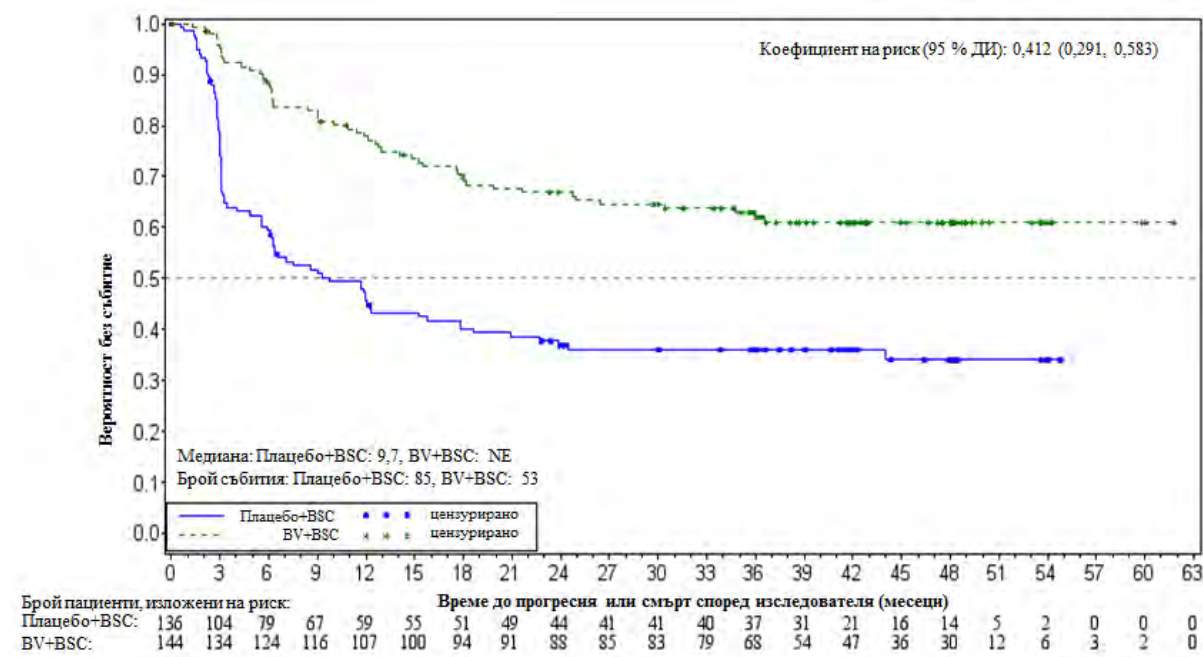
^c. Събитията са смъртни случаи поради всякаква причина.

По време на актуализирания анализ (3-годишно проследяване) при пациенти с 2 или повече рискови фактора, коефициентът на риск за PFS според IRF е 0,49 (95% ДИ [0,34; 0,71]), а коефициентът на риск за PFS според изследователя е 0,41 (95% ДИ [0,29; 0,58]) (вж. Фигури 3 и 4).

Фигура 3: Графика на Kaplan-Meier на PFS според IRF при пациенти с ≥ 2 рискови фактора



Фигура 4: Графика на Kaplan-Meier на PFS според Изследвателя при пациенти с ≥ 2 рискови фактора



Проучване SG035-0003

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS като единствено средство е била оценена в основно, открито, многоцентрово проучване с едно рамо при 102 пациенти с рецидивиращ или рефрактерен лимфом на Ходжкин (HL). Вижте Таблица 11 по-долу за обобщение на характеристиките на пациентите и заболяването на изходно ниво.

Таблица 11: Обобщение на характеристиките на пациентите и заболяването на изходно ниво в проучване фаза 2 на рецидивиращ или рефрактерен НЛ

Характеристики на пациенти	n = 102
Медиана на възрастта, години (диапазон)	31 години (15-77)
Пол	48 М (47%)/54 Ж (53%)
ECOG статус	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Предхождаща ASCT	102 (100%)
Предишни режими на химиотерапия	3,5 (1-13)
Време от ASCT до първи рецидив след трансплантация	6,7 мес (0-131)
Хистологично потвърдено заболяване с експресия на CD30	102 (100%)
Характеристики на заболяването	
Първично рефрактерно заболяване към терапия от първа линия ^a	72 (71%)
Рефрактерно заболяване към последната терапия	43 (42%)
Изходни В симптоми	35 (33%)
Стадий III при първоначална диагноза	27 (26%)
Стадий IV при първоначална диагноза	20 (20%)

^a. Първично рефрактерен НЛ се дефинира като невъзможност за постигане на пълна ремисия към, или прогресия в рамките на 3 месеца след завършване на терапията от първа линия.

Осемнадесет (18) пациенти (18%) са били подложени на 16 цикъла лечение с ADCETRIS, а медианата на броя на циклите на лечение е 9 (от 1 до 16).

Отговорът на лечение с ADCETRIS е оценен от Независима комисия за оценка (Independent Review Facility, IRF) с използване на ревизираните критерии на отговора за злокачествен лимфом (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, Cheson, 2007). Отговорът на лечение е оценен чрез спирално изследване с компютърна томография (КТ) на гръден кош, врат, корем и таз, ПЕТ сканиране и клинични данни. Оценка на отговора е правена в цикли 2, 4, 7, 10, 13 и 16, с ПЕТ сканиране в цикли 4 и 7.

Степен на обективен отговор (ORR) според оценката на IRF е 75% (76 от 102 пациенти в набора intent-to-treat [ITT]), а редуциране на тумора е било постигнато при 94% от пациентите. Пълна ремисия (CR) е постигната при 33% (34 от 102 пациенти в набора intent-to-treat [ITT]). Медианата на общата преживяемост (OS) е 40,5 месеца (медианата на времето на наблюдение (време до смърт или последен контакт) от първата доза е 35,1 месеца (в диапазон от 1,8 до 72,9+ месеца). Оцененият общ процент на преживяемост за 5 години е 41% (95% ДИ [31%, 51%]). Изследователските оценки са като цяло съответстващи на независимия преглед на резултатите от сканирането. От лекуваните пациенти 8 пациенти с отговор на лечението са продължили с получаване на алогенна трансплантация на стволови клетки. За допълнителни резултати за ефикасност вижте Таблица 12.

Таблица 12: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен лимфом на Ходжкин, лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS на всеки 3 седмици

Най-добър клиничен отговор (n = 102)	IRF n (%)	95% ДИ
Степен на обективен отговор (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Пълна ремисия (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Частична ремисия (PR)	42 (41)	Неприложимо
Ниво на контрол на заболяването (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3, 98,9
Продължителност на отговора	Медиана според IRF	95% ДИ
Степен на обективен отговор (CR + PR) ^a	6,7 месеца	3,6, 14,8
Пълна ремисия (CR)	27,9 месеца	10,8, NE ^b
Обща преживяемост		95% ДИ
Медиана	40,5 месеца	28,7, 61,9
Оценен общ процент на преживяемост за 5 години	41%	31%, 51%

^a. Диапазонът на DOR е 1,2+ месеца до 43+ месеца, а медианата на времето на проследяване от първата доза за пациенти, които са постигнали обективен отговор (OR) според IRF е 9,0 месеца.

^b. Не може да се оцени.

Проучвателен анализ за всеки отделен пациент показва, че приблизително 64% от пациентите с HL, лекувани с ADCETRIS като част от клиничното проучване SG035-0003, са имали подобрене в клиничната полза, измерено чрез по-продължителната преживяемост без прогрес на заболяването (PFS), в сравнение с последната им предходна линия на терапия.

От 35-те пациенти (33%), които са имали В симптоми на изходно ниво, 27 пациенти (77%) са имали овладяване на всички В симптоми с медиана на времето 0,7 месеца от началото на лечението с ADCETRIS.

Данни за пациенти с HL, които не са кандидати за трансплантация на стволови клетки (SCT)

Проучване-C25007

Проведено е проучване с едно рамо фаза 4 при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен HL (n = 60), които са получили поне една предхождаща схема на химиотерапия и по време на започване на лечението с ADCETRIS не са взети предвид като кандидати за SCT или полихимиотерапия. Средният брой цикли е 7 (в диапазон от 1 до 16 цикъла). Пациентите са лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS на всеки 3 седмици. По IRF честотата на обективен отговор (ORR) в ИТТ популацията е 50% (95% ДИ, 37, 63%). Най-добър общ отговор на CR е съобщен за 7 пациенти (12%); PR е съобщен за 23 пациенти (38%). Сред тези 30 пациенти медианата на времето за отговор, определено като време от първата доза до най-скорошния момент на PR или CR, е 6 седмици (в диапазон от 5 до 39 седмици). Медианата на времето до най-добър общ отговор, определено като време от първата доза до най-добрия клиничен отговор на CR или PR, е 11 седмици (в диапазон от 5 до 60 седмици). Двадесет и осем пациенти (47%) продължават да получават SCT след медиана от 7 цикъла (диапазон от 4 до 16 цикъла) на лечение с ADCETRIS. 32 пациента (53%), които не са получили последващ SCT, също са получили ADCETRIS за медиана от 7 цикъла (диапазон от 1 до 16 цикъла).

От 60 пациента в проучването 49 пациенти (82%) са получили > 1 предходно лечение на рак, а 11 (18%) са получили 1 предходно лечение на рак. По IRF, ORR е 51% (95% ДИ [36%, 66%]) за пациентите, които са получили > 1 предходно лечение на рак и 45% (95% ДИ [17%, 77%]) за пациентите, които са получили 1 предходно лечение на рак. За пациентите, които са получили > 1 предходно лечение на рак, за 6 пациенти (12%) е съобщен най-добър общ отговор на CR; за PR се съобщава при 19 пациенти (39%). За пациентите, които са получили 1 предходно лечение на рак, за CR се съобщава при 1 пациент (9%), а за PR се съобщава при 4 пациенти (36%). От 49 пациенти, получаващи > 1 линия на предходно лечение, 22 пациенти (45%) са получили

последваща SCT; от 11 пациенти, които са получили 1 предходно лечение, 6 пациенти (55%) са получили последваща SCT.

Данните са събрани и от пациентите (n = 15) във фаза 1 проучвания за повишаване на дозата и за клинична фармакология, и от пациентите (n = 26) в NPP, с рецидивиращ или рефрактерен HL, които не са провеждали ASCT, и които са третирани с 1,8 mg/kg телесно тегло ADCETRIS всеки 3 седмици.

Характеристиките на пациентите на изходно ниво показват неуспех на предходните режими на комбинирана химиотерапия (медиана 3 с диапазон от 1 до 7), преди първото приложение на ADCETRIS. Петдесет и девет процента (59%) от пациентите са имали напреднал стадий на болестта (стадий III или IV) като първоначална диагноза.

Резултатите от тези фаза 1 проучвания и от NPP опита показват, че при пациентите с рецидивиращ или рефрактерен HL без предшестваща ASCT, отговорите, оценени от изследователите като клинично значими, може да достигнат обективно ниво от 54% и ниво на пълна ремисия от 22%, след медиана от 5 цикъла на лечение с ADCETRIS.

Проучване SGN35-006 (проучване на повторно лечение)

Ефикасността на повторното лечение при пациенти, които преди това са се повлияли (пълна ремисия (CR) или частична ремисия (PR)) от лечението с ADCETRIS, е оценена в отворено, многоцентрово изпитване фаза 2. Двадесет пациенти с рецидивиращ или рефрактерен HL са получили начална доза 1,8 mg/kg и един пациент е получил начална доза 1,2 mg/kg ADCETRIS, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Медианата на броя на циклите е била 7 (с диапазон от 2 до 37 цикъла). От 20-те оценени пациенти с HL, при 6-ма пациенти (30%) е постигната пълна ремисия (CR) и при 6-ма пациенти (30%) е постигната частична ремисия (PR) при повторно лечение с ADCETRIS, при степен на обективен отговор (ORR) 60%. Медианата на продължителност на отговора е била съответно 9,2 и 9,4 месеца при пациенти с обективен отговор (OR) (CR+PR) и CR.

Системен анапластичен едроклетъчен лимфом

Проучване SGN35-014

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS са оценени в рандомизирано, двойносляпо, двойномаскирано, активно-контролирано, многоцентрово изпитване при 452 пациенти с нелекуван преди това CD30+ PTCL, в комбинация с циклофосфамид [C], доксорубин [H] и преднизон [P] (CHP). За включване в изпитването се е изисквала експресия на CD30 \geq 10% на имунохистохимичен анализ. Включени са само пациенти с CD30+ PTCL, които са били подходящи за схема на базата на циклофосфамид [C], доксорубин [H], винкристин [O] и преднизон [P] (CHOP). Комбинацията от ADCETRIS + CHP не е проучена при всички подвидове на PTCL. Вижте Таблица 13 за включените подвидове на PTCL. От тези 452 пациенти 226 са рандомизирани на лечение с ADCETRIS + CHP, а 226 пациенти са рандомизирани на лечение с CHOP. Рандомизацията е стратифицирана по ALK-позитивния sALCL спрямо всички останали подтипове и по оценката на Международния прогностичен индекс (International Prognostic Index, IPI). Пациентите са лекувани с ADCETRIS, прилаган като интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на ден 1 от всеки 21-дневен цикъл, за 6 до 8 цикъла + CHP. Средният брой на получените цикли е 6 (в диапазон от 1 до 8 цикъла); 70% от пациентите са получили 6 цикъла на лечение, а 18% са получили 8 цикъла на лечение. Таблица 13 представя обобщение на характеристиките на пациента и заболяването на изходно ниво.

Таблица 13: Обобщение на характеристиките на пациента и заболяването на изходно ниво в проучване фаза 3 при нелекуван преди това PTCL (ITT и sALCL)

Характеристики на пациента	ITT популация		sALCL популация ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Медиана на възрастта (диапазон)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Пациенти ≥ 65 години (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Мъжки пол, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG статус, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Характеристики на заболяването				
Диагноза според локална оценка, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-позитивен	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-негативен	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Периферен Т-клетъчен лимфом (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	Неприложимо	Неприложимо
Ангиоимунобластен Т-клетъчен лимфом (AITL)	30 (13)	24 (11)	Неприложимо	Неприложимо
Т-клетъчна левкемия/лимфом при възрастни (ATLL)	4 (2)	3 (1)	Неприложимо	Неприложимо
Асоцииран с ентеропатия Т-клетъчен лимфом (EATL)	1 (0)	2 (1)	Неприложимо	Неприложимо
Медиана на времето от диагностициране до първа доза, месеци (диапазон)	0,8 (0,19)	0,9 (0,10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Стадий на заболяването при първоначално диагностициране на PTCL, n (%)				
Стадий I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Стадий II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Стадий III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Стадий IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Оценка по IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Екстранодално засягане по време на диагноза, n (%)				
≤ 1 място	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 място	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Биопсия от костен мозък на изходно ниво – засягане от лимфом, n (%)				
Да	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Не	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a. Съгласно класификацията на СЗО за 2008 г.

^b. За пациенти с локално диагностициран sALCL.

Първичната крайна точка в SGN35-014 е PFS според IRF, определена като времето от датата на рандомизиране до датата на първото документиране на прогресиращо заболяване, смърт поради някаква причина или получаване на последваща противоракова химиотерапия за лечение на остатъчно или прогресиращо заболяване, което възникне първо. Получаването на консолидираща лъчетерапия след лечението, химиотерапия след лечението с цел мобилизиране на стволови клетки от периферна кръв или консолидираща автоложна или алогенна трансплантация на стволови клетки не се счита за прогресия на заболяването или за започване на нова противоракова терапия.

Ключовите вторични крайни точки включват PFS според IRF за пациенти с централно потвърден sALCL, степен на CR според IRF след приключване на изпитваното лечение, OS и ORR според IRF след приключване на изпитваното лечение, които са изследвани чрез процедура за тестване чрез фиксирана последователност, следвайки статистическата значимост на PFS според IRF.

Първичната крайна точка и алфа-защитените ключови вторични крайни точки, които са оценени йерархично, са постигнати. Медианата на PFS според IRF за ИТТ популацията е 48,2 месеца за рамото с ADCETRIS + СНР спрямо 20,8 месеца за рамото с СНОР. Стратифицираният коефициент на риск е 0,71 (95% ДИ: 0,54, 0,93, $p = 0,011$), което показва 29% намаление на риска за PFS събития за ADCETRIS + СНР спрямо СНОР. За общата преживяемост стратифицираният коефициент на риск е 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$) – намаление от 34% на риска за OS събития при ADCETRIS + СНР спрямо СНОР.

PFS според IRF за пациентите с централно потвърден sALCL е предварително определена ключова вторична крайна точка. Медианата на PFS според IRF е 55,7 месеца в рамото с ADCETRIS + СНР спрямо 54,2 месеца в рамото с СНОР. Стратифицираният коефициент на риск е 0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), което съответства на статистически значимо намаление от 41% на риска за PFS събития за ADCETRIS + СНР спрямо СНОР (p -стойност = 0,003); вижте Фигура 5 и Таблица 14.

Извършени са подгрупови анализи за пациентите с локално диагностициран sALCL. За общата преживяемост стратифицираният коефициент на риск е 0,54 (95% CI: 0,34; 0,87) – намаление от 46% на риска за OS събития при ADCETRIS + СНР спрямо СНОР; вижте Фигура 6. В края на лечението степента на CR според IRF оценката е 71,0% за пациентите в рамото с ADCETRIS + СНР в сравнение с 53,2% при пациентите в рамото с СНОР с разлика от 17,7% (95% CI: 7,2%; 28,3%). В края на лечението степента на ORR според IRF оценката е 87,7% за пациентите в рамото с ADCETRIS + СНР в сравнение с 70,8% при пациентите в рамото с СНОР с разлика от 16,9% (95% CI: 8,1%; 25,7%). В подгрупата на пациентите с ALK + sALCL и ALK-sALCL стратифицираният коефициент на риск за PFS според IRF е съответно 0,29 (95% CI: 0,11; 0,79) и 0,65 (95% CI: 0,44; 0,95).

Таблица 14: Резултати за ефикасност при пациенти с нелекуван преди това sALCL с 1,8 mg/kg ADCETRIS в ден 1 от 3-седмичен цикъл

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
PFS според IRF		
Брой пациенти със събитие, свързано с PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
Медиана на PFS, месеци (95% ДИ)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Съотношение на риска (95% ДИ) ^b	0,59 (0, 42, 0,84)	
р-стойност ^c	0,0031	
Прогнозна оценка на PFS (95% ДИ)^d на:		
6 месеца	88,0%, (81,8%, 92,2%)	68,4% 60,3%, 75,2%)
12 месеца	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 месеца	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 месеца	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
OS^e		
Брой смъртни случаи	29 (18)	44 (29)
Медиана на OS, месеци (95% ДИ)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Съотношение на риска (95% ДИ) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
р-стойност ^{e,f}	0,0096	
Степен на CR^g		
% (95% CI)	71% (63,3, 77,8)	53% (45,0, 61,3)
р-стойност ^{f,h}	0,0004	
ORR^g		
% (95% CI)	88% (81,6 92,3)	71% (62,9, 77,8)
р-стойност ^{f,h}	< 0,0001	

CR = пълна ремисия; RF = Независима комисия за оценка; NE: Не може да се оцени; ORR = честота на обективен отговор; PFS = преживяемост без прогресия на заболяването.

a PFS според IRF е изчислен чрез използване на данните от пациентите с централно потвърден sALCL, с n = 163 пациенти в рамото с A + CHP и n = 151 в рамото с CHOP. OS, CR и ORR са изчислени с използване на данните от пациентите с локално диагностициран sALCL

b Съотношението на риска (A + CHP/CHOP) и 95% доверителните интервали се основават на стратифициран регресионен модел на Cox за пропорционалност на риска със стратификационни фактори (ALK-позитивен sALCL спрямо всички останали и оценка на Международния прогностичен индекс [PI] на изходно ниво). Съотношение на риска < 1 е в полза на рамото с A + CHP.

c р-стойността е изчислена с помощта стратифициран log-rank тест.

d Степента на PFS е оценена по методите на Kaplan-Meier и 95% ДИ е изчислен с помощта на допълнителния log-log метод на трансформация.

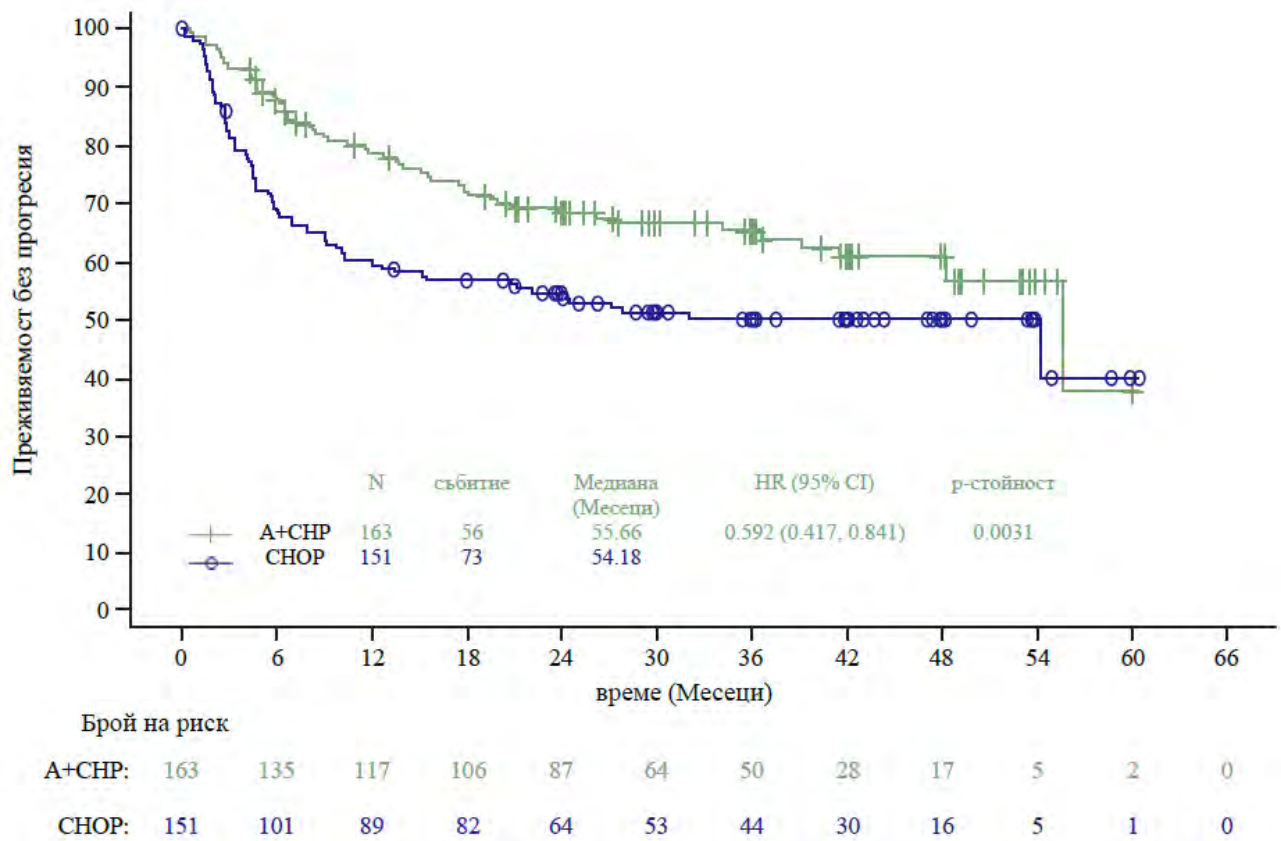
e Медианата на проследяване на OS в рамото с ADCETRIS + CHP е 38,5 месеца; в рамото с CHOP е 41,0 месеца.

f р-стойността не е коригирана за множественост.

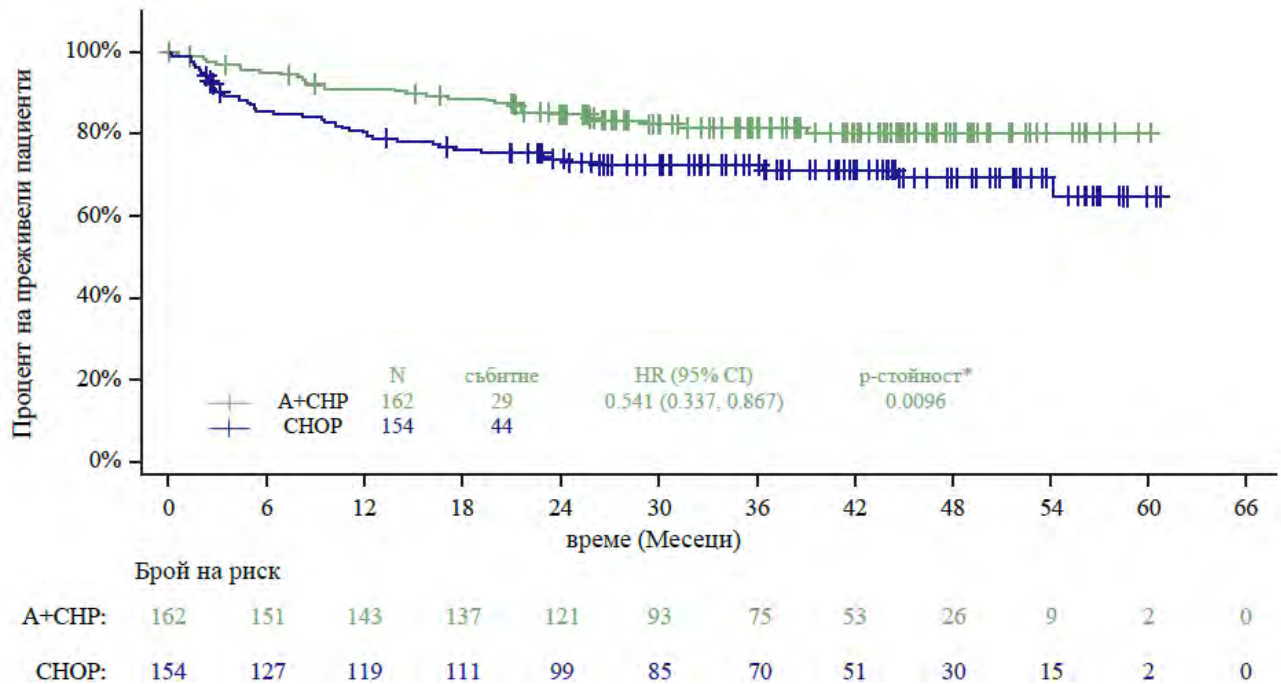
g Отговор според Критериите на международната работна група 2007 (2007 International Working Group Criteria) в края на лечението.

h р-стойността е изчислена с помощта на стратифициран тест на Cochran-Mantel-Haenszel.

Фигура 5: Преживяемост без прогресия на заболяването според IRF в sALCL популацията (ADCETRIS + CHP спрямо CHOP)



Фигура 6: Обща преживяемост в sALCL популацията (ADCETRIS + CHP спрямо CHOP)



p-стойността за общата преживяемост не е коригирана за множественост.

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS като единствен агент е оценена в открито, многоцентрово проучване с едно рамо при 58 пациенти с рецидивиращ или рефрактерен sALCL. За обобщение на характеристиките на пациентите и заболяването на изходно ниво вижте Таблица 15 по-долу.

Таблица 15: Обобщение на характеристиките на пациентите и заболяването на изходно ниво в проучването фаза 2 на рецидивиращ или рефрактерен sALCL

Характеристики на пациенти	n = 58
Медиана на възрастта, години (диапазон)	52 години (14-76)
Пол	33М (57%)/25Ж (43%)
ECOG статус ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Предходна ASCT	15 (26%)
Предишни режими на химиотерапия (диапазон)	2 (1-6)
Хистологично потвърдено заболяване с експресия на CD30	57 (98%)
Анапластичен лимфом киназа (ALK)-отрицателен лимфом	42 (72%)
Характеристики на заболяването	
Първично рефрактерно заболяване към терапия от първа линия ^b	36 (62%)
Рефрактерно заболяване към последната терапия	29 (50%)
Рецидив към последната терапия	29 (50%)
Изходни В симптоми	17 (29%)
Стадий III при първоначална диагноза	8 (14%)
Стадий IV при първоначална диагноза	21 (36%)

^a. Един пациент е имал изходен ECOG статус 2, което е било забранено от протокола и записано като пациент, неотговарящ на критериите за включване.

^b. Първично рефрактерен sALCL се дефинира като невъзможност за постигане на пълна ремисия към, или прогресия в рамките на 3 месеца след завършване на терапията от първа линия.

Медианата на времето от първоначалната диагноза sALCL до първата доза ADCETRIS е 16,8 месеца.

Десет (10) пациенти (17%) са получили 16 цикъла на лечение с ADCETRIS, а медианата на броя на циклите на проведеното лечение е 7 (от 1 до 16).

Отговорът на лечение с ADCETRIS е оценен от Независима комисия за преглед (Independent Review Facility, IRF) с използване на подобрените критерии за отговор за злокачествен лимфом (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma, Cheson, 2007). Отговорът на лечение е оценен чрез спирално изследване с компютърна томография (КТ) на гръден кош, врат, корем и таз, ПЕТ сканиране и клинични данни. Оценка на отговора е правена в цикли 2, 4, 7, 10, 13 и 16, с ПЕТ сканиране в цикли 4 и 7.

Според оценката на IRF ORR е 86% (50 от 58 пациенти в набора ИТТ). CR е 59% (34 от 58 пациенти в набора ИТТ), а редуциране на тумора (в каквато и да е степен) е постигнато при 97% от пациентите. Изчислената обща преживяемост на 5 години е 60% (95% ДИ [47%,73%]) (медианата на времето на наблюдение (време до смърт или последен контакт) от първата доза е 71,4 месеца. Изследователските оценки са като цяло съответстващи на независимия преглед на резултатите от сканирането. От лекуваните пациенти, 9 пациенти с отговор са продължили с получаване на аlogenна трансплантация на стволови клетки (SCT), а 9 пациенти с отговор са

продължили с получаване на автоложна трансплантация на стволови клетки. За допълнителни резултати за ефикасност вижте Таблица 16 и Фигура 7.

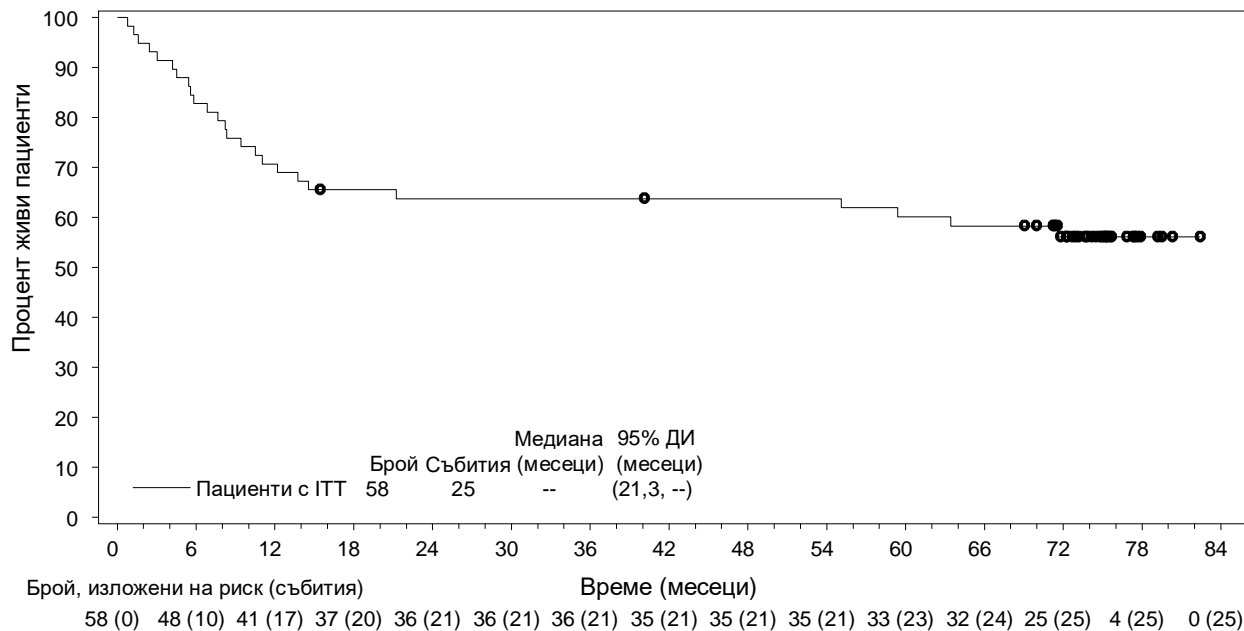
Таблица 16: Резултати за ефикасност при пациенти с рецидивиращ или рефрактерен sALCL, лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS на всеки 3 седмици

Най-добър клиничен отговор (n = 58)	IRF n (%)	95% ДИ
Степен на обективен отговор (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Пълна ремисия (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Частична ремисия (PR)	16 (28)	Неприложимо
Ниво на контрол на заболяването (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8, 96,1
Продължителност на отговора	Медиана според IRF	95% ДИ
Обективен отговор (CR + PR) ^a	13,2	5,7, 26,3
Пълна ремисия (CR)	26,3	13,2, NE ^b
Преживяемост без прогресия на заболяването	Медиана според IRF	95% ДИ
Медиана	14,6	6,9, 20,6
Обща преживяемост	Медиана	95% ДИ
Медиана	Не е постигнато	21,3, NE ^b

^a. Диапазонът на DOR е 0,1 месеца до 39,1+ месеца, а медианата на времето на проследяване от първата доза за пациенти, които са постигнали обективен отговор (OR) според IRF е 15,5 месеца.

^b. Не може да се оцени.

Фигура 7: Графика на Kaplan-Meier за общата преживяемост (OS)



Проучвателен анализ за всеки отделен пациент показва, че приблизително 69% от пациентите със sALCL, лекувани с ADCETRIS като част от клиничното проучване SG035-0004, са имали подобрене в клиничната полза, измерено чрез по-продължителната преживяемост без прогрес на заболяването (PFS), в сравнение с последната им предходна линия на терапия.

От 17-те пациенти (29%), които са имали В симптоми на изходно ниво, 14 пациенти (82%) са имали овладяване на всички В симптоми с медиана на времето 0,7 месеца от началото на лечението с ADCETRIS.

Проучване SGN35-006 (проучване на повторно лечение)

Ефикасността на повторното лечение при пациенти, които преди това са се повлияли (пълна ремисия (CR) или частична ремисия (PR)) от лечението с ADCETRIS, е оценена в отворено, многоцентрово изпитване фаза 2. Седем пациенти с рецидивиращ sALCL са получили начална доза 1,8 mg/kg и един пациент е получил начална доза 1,2 mg/kg ADCETRIS, прилаган интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици. Медианата на броя на циклите е била 8,5 (с диапазон от 2 до 30 цикъла). От 8-те пациенти с sALCL, 3-ма пациенти са били повторно лекувани два пъти, при общо 11 повторни лечения. Повторното лечение с ADCETRIS е довело до 6 пълни ремисии (CRs) (55%) и 4 частични ремисии (PR) (36%), при Степен на обективен отговор (ORR) 91%. Медианата на продължителност на отговора е била съответно 8,8 и 12,3 месеца при пациенти, които са постигнали обективен отговор (OR) (CR+PR) и CR.

Кожен Т-клетъчен лимфом

Проучване C25001

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS като самостоятелно средство са оценени в основно, отворено, рандомизирано, многоцентрово проучване фаза 3 при 128 пациенти с хистологично потвърдени CD30+ CTCL. CD30 позитивността се определя като $\geq 10\%$ таргетни лимфоидни клетки, които показват характерно оцветяване на мембранта или цитоплазмата и/или апарата на Golgi при имунохистохимичен анализ (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Пациенти с диагноза микозис фунгоидес [MF] или първичен кожен анапластичен едроклетъчен лимфом [pcALCL] се считат за отговарящи на критериите за включване в проучването. Пациентите са стратифицирани по тези типове заболявания и са рандомизирани в съотношение 1: 1 да получават ADCETRIS или лекарството по избор на лекаря - метотрексат или бексаротен. Пациентите с pcALCL са получили или предходна лъчева терапия или поне 1 предишна системна терапия, а пациентите с MF са получили поне 1 предишна системна терапия. Пациентите с едновременно диагностицирани системен ALCL, синдром на Sezary и друг неходжкинов лимфом (с изключение на лимфоматозна папулоза [LyP]) са изключени от това проучване. Пациентите са лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици до 16 цикъла или по избор на лекаря до 48 седмици. Медианата на броя цикли е била приблизително 12 цикъла в рамото с ADCETRIS. В рамото на лечение по избор на лекаря медианата на продължителност на лечението (брой цикли) за пациентите, получаващи бексаротен, е била приблизително 16 седмици (5,5 цикъла) и 11 седмици (3 цикъла) за пациентите, получаващи метотрексат. Таблица 17 представя обобщение на основните характеристики на пациентите и заболяванията.

Таблица 17: Обобщение на основните характеристики на пациентите и заболяванията в проучване при CTCL фаза 3 (ITT популация)

Характеристики на пациентите	ADCETRIS n = 64	По избор на лекаря (Метотрексат или Бексаротен) n = 64
Медиана на възрастта (диапазон)	62 години (22-83)	58,5 години (22-83)
Пациенти ≥ 65 години n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Пол n (%)	33М (52%)/31Ж (48%)	37М (58%)/27Ж (42%)
ECOG статус n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Характеристики на заболяванията		
Медиана на брой предишни терапии (диапазон)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Медиана на брой кожни терапии, (диапазон)	1 (0-6)	1 (0-9)
Медиана на брой системни терапии (диапазон)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Ранен стадий (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Напреднал стадий (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Само кожно	9 (56)	11 (73)
Екстракутанно заболяване	7 (44)	4 (27)

^a Един пациент във всяко рамо е имал непълни данни за стадиране и не е включен в таблицата

Най-честите предишни кожни терапии в ITT популацията са лъчева терапия (64%), фототерапия (48%) и локални стероиди (17%). Най-честите предишни системни терапии в ITT популацията са химиотерапия (71%), имунотерапия (43%) и бексаротен (38%).

Първичната крайна точка е степен на обективен отговор, който продължава най-малко 4 месеца (ORR4) (продължителност от първия до последния отговор ≥ 4 месеца), както е определено чрез независим преглед на Глобалната оценка на отговор (GRS), която се състои от оценки на кожата (претеглен оценъчен инструмент за измерване на модифицираната тежест [mSWAT], според оценката на всеки изследовател), нодална и висцерална рентгенографска оценка и откриване на циркулиращи клетки на Sezary (Olsen 2011). Таблица 18 включва резултатите за ORR4 и други ключови вторични крайни точки.

Таблица 18: Резултати за ефикасността при пациенти с CTCL, лекувани с 1,8 mg / kg ADCETRIS на всеки 3 седмици (ITT популация)

	ADCETRIS n = 64	По избор на лекаря (Метатрексат или Бексаротен) n = 64
Степен на обективен отговор, продължаващо поне 4 месеца (ORR4) според IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Процентна разлика (95% ДИ)		43,8 (29,1, 58,4)
p-стойност		< 0,001
Пълен отговор (CR) според IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Процентна разлика (95% ДИ)		14,1 (-4,0, 31,5)
Коригирана p-стойност ^a		0,0046
Преживяемост без прогресия на заболяването (PFS) според IRF		
Медиана (месеци)	16,7	3,5
Коефициент на риск		0,270
95% ДИ		(0,17, 0,43)
Коригирана p-стойност ^a		< 0,001

^a. Изчислена от претеглена процедура на Holm

Извършени са предварително определени подгрупови анализи на ORR4 според IRF по пациенти с подтипове на CTCL, лечение по избор на лекаря, изходен статус по ECOG, възраст, пол и географски регион. Анализите показват последователна тенденция към полза за пациенти, които получават ADCETRIS в сравнение с пациенти, които получават лечение по избор на лекаря. ORR4 е 50% и 75% в рамото на ADCETRIS в сравнение с 10,2% и 20% в рамото по избор на лекаря, съответно за MF и рsALCL.

В рамената на лечение не се наблюдават значими различия в качеството на живот (оценено чрез въпросника с 5 измерения на EuroQol [EuroQol five dimensions questionnaire, EQ-5D] и функционалната оценка на противоракова терапия – обща [Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G]).

Ефикасността и безопасността на ADCETRIS са оценени в две допълнителни отворени проучвания при 108 пациенти с рецидивиращ CD30+ CTCL (включително MF и рsALCL, както и SS, LyP и CTCL със смесена хистология), независимо от нивото на експресия на CD30. Пациентите са лекувани с ADCETRIS 1,8 mg/kg интравенозно в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици до 16 цикъла. Резултатите за безопасност и ефикасност в тези проучвания са в съответствие с резултатите от проучване C25001. Степента на общ отговор за MF е била 54-66%; рsALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; и за CTCL със смесена хистология, 82-85%.

Педиатрична популация

Безопасността, фармакокинетиката и антитуморната активност на ADCETRIS при 36 педиатрични пациенти (на възраст 7–17 години) с рецидивиращ/рефрактерен (r/r) HL и sALCL (деца на възраст 7–11 години, n = 12 и юноши на възраст от 12 до 17 години, n = 24) са оценени в открито, с единствено средство, многоцентрово проучване фаза 1/2 за увеличаване на дозата (C25002). Фаза 1 на проучването оценява профила на безопасност (вж. точка 4.8), определя максималната поносима доза (MTD) при педиатрични пациенти и/или препоръчителната доза за фаза 2 (RP2D) и оценява фармакокинетиката на ADCETRIS (вж. точка 5.2). Фаза 1 включва 3 пациенти с r/r HL, лекувани с 1,4 mg/kg, и 9 пациенти (7 с r/r HL и 2 с sALCL), лекувани с 1,8 mg/kg. MTD не е постигната. За RP2D е определена стойност 1,8 mg/kg. В проучването общо 16 пациенти с r/r HL и 17 пациенти с r/r sALCL, от които 10 са с първи рецидив, са лекувани с 1,8 mg/kg ADCETRIS. Най-добрата степен на общо повлияване (ORR) според Независимата комисия за оценка (Independent Review Facility, IRF) е анализирана в двете фази на проучването при RP2D. От тези 33 пациенти, които получават RP2D, 32 са

оценени за отговор. ORR е 47% при пациенти с r/r HL, оценени за отговор, 53% при пациенти с r/r sALCL и 60% при пациенти с sALCL с първи рецидив. Осем пациенти с HL и 9 пациенти с sALCL продължават да получават SCT след лечение с ADCETRIS.

Европейската агенция по лекарствата отлага задължението за предоставяне на резултатите от проучванията с Adcetris в една или повече подгрупи на педиатричната популация при лечение на лимфом на Ходжкин и системен анапластичен едроклетъчен лимфом (вж. точка 4.2 за информацията относно употребата в педиатрията).

Този лекарствен продукт е разрешен за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за този продукт се очакват допълнителни данни. Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за този лекарствен продукт поне веднъж годишно и тази КХП съответно ще се актуализира.

5.2 Фармакокинетични свойства

Монотерапия

Фармакокинетиката (ФК) на брентуксимаб ведотин е оценена в проучванията фаза 1 и в популационен фармакокинетичен анализ на данни от 314 пациенти. Във всички клинични изпитвания брентуксимаб ведотин е прилаган като интравенозна инфузия.

Максимални концентрации на брентуксимаб ведотин ADC са наблюдавани обикновено в края на инфузията или в момента на вземане на пробата, който е най-близо до края на инфузията. Наблюдавано е мултиекспоненциално намаляване на серумните концентрации на ADC с терминален полуживот от приблизително 4 до 6 дни. Експозициите са приблизително пропорционални на дозата. Минимално кумулиране до липса на кумулиране на ADC е наблюдавано при многократно прилагане по схемата на всеки 3 седмици, в съответствие с очаквания терминален полуживот. Типичната C_{max} и AUC на ADC след еднократно прилагане на 1,8 mg/kg в проучване фаза 1 са съответно приблизително 31,98 $\mu\text{g/ml}$ и 79,41 $\mu\text{g/ml} \times \text{ден}$.

ММАЕ е основният метаболит на брентуксимаб ведотин. Медианите на C_{max} , AUC и T_{max} на ММАЕ след еднократно прилагане на 1,8 mg/kg ADC в проучване фаза 1 са съответно приблизително 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml \times ден и 2,09 дни. Експозицията на ММАЕ намалява след многократно прилагане на брентуксимаб ведотин с приблизително 50% до 80% от експозицията, наблюдавана при първата доза, при следващите дози. ММАЕ допълнително се метаболизира главно до също толкова мощен метаболит. Въпреки това, експозицията е един порядък по-ниска от тази на ММАЕ. Следователно е малко вероятно да има някакъв съществен принос към системните ефекти на ММАЕ.

При първия цикъл, по-високата ММАЕ експозиция е асоциирана с абсолютно намаляване в броя на неутрофилите.

Комбинирана терапия

Фармакокинетиката на ADCETRIS в комбинация с AVD е оценена в единично проучване фаза 3 при 661 пациенти. Популационният фармакокинетичен анализ показва, че фармакокинетиката на ADCETRIS в комбинация с AVD е в съответствие с тази при монотерапия.

След многократно приложение, интравенозна инфузия от 1,2 mg/kg брентуксимаб ведотин на всеки две седмици, максимални серумни концентрации на ADC се наблюдават близо до края на инфузията и при елиминирането се проявява мултиекспоненциален спад с $t_{1/2z}$ приблизително 4 до 5 дни. Максималните плазмени концентрации на ММАЕ се наблюдават приблизително 2 дни след края на инфузията и показват моноекспоненциален спад с $t_{1/2z}$ от приблизително 3 до 4 дни.

След многократно приложение, интравенозна инфузия от 1,2 mg/kg брентуксимаб ведотин на всеки две седмици, най-ниските концентрации в стационарно състояние на ADC и MMAE са достигнати до цикъл 3. След като се достигне стационарно състояние, ФК на ADC изглежда не се променя с течение на времето. Кумулирането на ADC (оценено чрез AUC_{14D} между цикъл 1 и цикъл 3) е 1,27 пъти. Експозицията на MMAE (оценена чрез AUC_{14D} между цикъл 1 и цикъл 3) изглежда намалява с времето с приблизително 50%.

Фармакокинетиката на ADCETRIS в комбинация с CHP е оценена в едно проучване фаза 3 при 223 пациенти (SGN35-014). След многократно приложение като интравенозна инфузия на 1,8 mg/kg ADCETRIS на всеки 3 седмици, фармакокинетичните показатели на ADC и MMAE са сходни с тези при монотерапия.

Разпределение

Свързването на MMAE с човешките серумни плазмени протеини *In vitro* е в диапазона 68-82%. Малко вероятно е MMAE да измести или да бъде изместен от лекарства с висока степен на свързване с плазмените протеини. MMAE е субстрат на P-gp *In vitro* и в клинични концентрации не инхибира P-gp.

При хората средният обем на разпределение в стационарно състояние е приблизително 6-10 l за ADC. Въз основа на оценка чрез популационен ФК анализ типичният привиден обем на разпределение в централния компартимент на MMAE е 35,5 l.

Метаболизъм

Очаква се ADC да се катаболизира като белтък с рециклиране или елиминиране на съставлящите го аминокиселини.

In vivo данните при животни и хора предполагат, че едва малка част от освобождавания от брентуксимаб ведотин MMAE се метаболизира. Нивата на метаболитите на MMAE не са измерени в човешка плазма. Поне един метаболит на MMAE е доказано активен *in vitro*.

MMAE е субстрат на CYP3A4, а може би и на CYP2D6. *In vitro* данните показват, че метаболизмът на MMAE е основно чрез окисление от CYP3A4/5. *In vitro* проучвания с използване на човешки чернодробни микрозомни частици показват, че MMAE инхибира само CYP3A4/5 в концентрации, които са много по-високи от постигнатите по време на клинично приложение. MMAE не инхибира други изоформи.

MMAE не индуцира никой от основните CYP450 ензими в първични култури от човешки хепатоцити.

Елиминиране

ADC се елиминира чрез катаболизъм с типичен изчислен клирънс и полуживот съответно 1,5 l/ден и 4-6 дни.

Елиминирането на MMAE е ограничено от скоростта на освобождаването му от ADC, типичният привиден клирънс и полуживотът на MMAE са съответно 19,99 l/ден и 3-4 дни.

Започнато е проучване за екскрецията при пациенти, които получават една доза от 1,8 mg/kg брентуксимаб ведотин. Приблизително 24% от цялото количество MMAE, приложено като част от ADC по време на инфузия на брентуксимаб ведотин, се открива в урината и изпражненията за период от 1 седмица. От откритото количество MMAE приблизително 72% е в изпражненията. По-малко количество MMAE (28%) се екскретира в урината.

Фармакокинетика при специални популации

Популационният ФК анализ показва, че изходната серумна концентрация на албумин е значителна ковариата на клирънса на ММАЕ. Анализът показва, че клирънсът на ММАЕ е 2 пъти по-нисък при пациенти с ниски серумни концентрации на албумин < 3,0 g/dl, в сравнение с пациенти със серумни концентрации на албумин в рамките на нормата.

Чернодробно увреждане

При проведено проучване са оценени ФК на брентуксимаб ведотин и ММАЕ след приложението на 1,2 mg/kg Adcetris на пациенти с чернодробно увреждане в лека (Child-Pugh A; n = 1), умерено тежка (Child-Pugh B; n = 5) и тежка степен (Child-Pugh C; n = 1). В сравнение с пациенти с нормална чернодробна функция, ММАЕ експозицията се е повишила приблизително 2,3 пъти (90% CI 1,27-4,12 пъти) при пациенти с чернодробна недостатъчност.

Бъбречно увреждане

При проведено проучване са оценени ФК на брентуксимаб ведотин и ММАЕ след приложение на 1,2 mg/kg Adcetris на пациенти с бъбречно увреждане в лека (n = 4), умерено тежка (n = 3) и тежка степен (n = 3). В сравнение с пациенти с нормална бъбречна функция, ММАЕ експозицията се е повишила приблизително 1,9 пъти (90% CI 0,85-4,21 пъти) при пациенти с бъбречна недостатъчност в тежка степен (креатининов клирънс < 30 ml/min). Не е наблюдаван ефект при пациенти с бъбречна недостатъчност в лека и умерено тежка степен.

Старческа възраст

Популационната фармакокинетика на брентуксимаб ведотин е изследвана от няколко проучвания, включително въз основа на данни от 380 пациенти на възраст до 87 години (34 пациенти ≥ 65- < 75 и 17 пациенти ≥ 75 години). Освен това е изследвана популационната фармакокинетика на брентуксимаб ведотин в комбинация с AVD, включително данни от 661 пациенти на възраст до 82 години (42 пациенти ≥ 65- < 75 и 17 пациенти ≥ 75 години). Изследвано е влиянието на възрастта върху фармакокинетиката при всеки анализ и тя не е значима ковариата.

Педиатрична популация

Фармакокинетиката на брентуксимаб ведотин ADC и ММАЕ след 30-минутна интравенозна инфузия на брентуксимаб ведотин, приложен с доза от 1,4 mg/kg или 1,8 mg/kg на всеки 3 седмици, е оценена в клинично изпитване фаза 1/2 при 36 педиатрични пациенти (на възраст 7–17 години) с r/r HL и sALCL (деца на възраст 7–11 години, n = 12 и юноши на възраст от 12 до 17 години, n = 24) (вж. точка 5.1). C_{max} на ADC е наблюдавана обикновено в края на инфузията или в момента на вземане на пробата, който е най-близо до края на инфузията. Наблюдавано е мултиекспоненциално намаляване на серумните концентрации на ADC с терминален полуживот приблизително 4 до 5 дни. Експозициите са приблизително пропорционални на дозата с тенденция, наблюдавана при по-ниски експозиции на ADC при по-ниски възрастови групи/телесно тегло в изследваната популация. Медианите на AUC на ADC при деца и юноши от това проучване са съответно приблизително 14% и 3% по-ниски, отколкото при възрастни пациенти, докато експозициите на ММАЕ са съответно 53% по-ниски и 13% по-високи, отколкото при възрастни пациенти. Медианите на C_{max} и AUC на ADC след единична доза 1,8 mg/kg са съответно 29,8 µg/ml и 67,9 µg*ден/ml при пациенти на възраст < 12 години и съответно 34,4 µg/ml и 77,8 µg*дневно/ml при пациенти ≥ 12 години. Медианите на C_{max} , AUC и T_{max} на ММАЕ след единична доза 1,8 mg/kg са съответно 3,73 ng/ml, 17,3 ng*ден/ml и 1,92 дни при пациенти < 12 години и съответно 6,33 ng/ml, 42,3 ng*ден/ml и 1,82 дни при пациенти ≥ 12 години. Наблюдава се тенденция на увеличаване на клирънса на брентуксимаб ведотин при педиатрични пациенти, за които е потвърдено, че са позитивни за ADA. Липсват пациенти на възраст < 12 години (0 от 11), които да са постоянно

позитивни за ADA. Има 2 пациенти на възраст ≥ 12 години (2 от 23), които са постоянно позитивни за ADA.

5.3 Предклинични данни за безопасност

За ММАЕ е доказано, че има анеугенни свойства в *in vivo* микронуклеарно проучване на костен мозък от плъхове. Тези резултати са в съответствие с фармакологичния ефект на ММАЕ върху митотичния апарат (разрушаване на микротубулната мрежа) в клетките.

Ефектите на брентуксимаб ведотин върху фертилитета при мъже и жени не са проучвани. Въпреки това, резултатите от проучванията за токсичност на многократно прилагане при плъхове показват, че брентуксимаб ведотин има потенциал да увреди репродуктивните функции и фертилитета при мъжките. Атрофията и дегенерацията на тестисите са били частично обратими след 16-седмичен период без лечение.

Брентуксимаб ведотин причинява ембрио-фетална смъртност при бременни женски плъхове.

При неклиничните проучвания са наблюдавани изчерпване на лимфоидната тъкан и намалена маса на тимуса, което съответства на фармакологичното разрушаване на микротубулите, причинено от ММАЕ, получен от брентуксимаб ведотин.

6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ

6.1 Списък на помощните вещества

Лимонена киселина монохидрат (за корекция на рН)

Натриев цитрат дихидрат (за корекция на рН)

α, α -трехалоза дихидрат

Полисорбат 80

6.2 Несъвместимости

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, освен тези посочени в точка 6.6.

6.3 Срок на годност

4 години.

След разтваряне/разреждане от микробиологична гледна точка, продуктът трябва да се използва незабавно. Все пак, химическа и физическа стабилност е доказана за 24 часа при температура 2 °C-8 °C.

6.4 Специални условия на съхранение

Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C).

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане на лекарствения продукт вижте точка 6.3.

6.5 Вид и съдържание на опаковката

Стъклен флакон тип I с бутилова гумена запушалка и алуминиева/пластмасова отчупваща се обкатка, съдържащ 50 mg прах.

Опаковка от 1 флакон.

6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

Общи предпазни мерки

Трябва да се имат предвид процедурите за правилна работа и изхвърляне на противоракови лекарствени продукти.

По време на работата с този лекарствен продукт трябва да се спазва подходяща асептична техника.

Указания за разтваряне

Всеки флакон за еднократна употреба трябва да се разтвори с 10,5 ml вода за инжекции до крайна концентрация 5 mg/ml. Всеки флакон съдържа 10% по-голямо съдържание, осигуряващо 55 mg ADCETRIS на флакон и общ обем на разтвора 11 ml.

1. Насочете струята към стената на флакона, а не директно към компактната маса или праха.
2. Завъртете внимателно флакона, за да подпомогнете разтварянето. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.
3. Приготвеният разтвор във флакона е прозрачен до леко опалесциращ, безцветен разтвор с крайно рН 6,6.
4. Приготвеният разтвор трябва да се огледа за наличие на чужди частици и/или промяна в цвета. При наличие на едно от двете, изхвърлете лекарствения продукт.

Приготвяне на инфузионен разтвор

Подходящото количество разтворен ADCETRIS трябва да се изтегли от флакона(ите) и да се прибави към инфузионен сак, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се получи крайна концентрация 0,4-1,2 mg/ml ADCETRIS. Препоръчителният обем разреждател е 150 ml. Вече разтвореният ADCETRIS може да се разреди и в 5% декстроза за инжекции или Рингер лактат за инжекции.

Обърнете внимателно сака, за да смесите разтвора, съдържащ ADCETRIS. НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.

Всяка част от лекарството, останала във флакона, след изтегляне на необходимия обем за разреждане, трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Не прибавяйте други лекарствени продукти към приготвения инфузионен разтвор на ADCETRIS или към набора за интравенозна инфузия. След приложението инфузионната линия трябва да се промие с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), 5% декстроза за инжекции или Рингер лактат за инжекции.

След разреждане направете веднага инфузията на разтвора ADCETRIS с препоръчителната скорост на инфузия.

Общото време за съхранение на разтвора от момента на разтваряне до инфузията не трябва да надвишава 24 часа.

Определяне на количество за доза:

Формула за определяне на общата доза ADCETRIS (ml) за последващо разреждане (вж. точка 4.2):

$$\frac{\text{Доза на ADCETRIS (mg/kg) x телесно тегло на пациента (kg)}}{\text{Концентрация на реконституирания флакон (5 mg/ml)}} = \text{Обща доза ADCETRIS (ml), която трябва да бъде разреждана}$$

Забележка: Ако теглото на пациента е над 100 kg, при изчисляване на дозата трябва да се използват 100 kg. Максималната препоръчителна доза е 180 mg.

Формула за определяне на общия брой необходими флакони ADCETRIS:

$$\frac{\text{Обща доза ADCETRIS (ml) за приложение}}{\text{Общ обем на флакон (10 ml/флакон)}} = \text{Брой необходими флакони ADCETRIS}$$

Таблица 19: Примери за изчислена доза за пациенти, получаващи препоръчителната доза от 1,8 mg/kg ADCETRIS за тегло от 60 kg до 120 kg

Тегло на пациента (kg)	Обща доза = тегло на пациента, умножено по препоръчителната доза [1,8 mg/kg ^a])	Общ обем за разреждане ^b = обща доза, разделена на концентрацията на разтворения флакон [5 mg/ml])	Брой необходими флакони = общ обем за разреждане, разделен на общия обем на флакона [10 ml/флакон])
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 флакона
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 флакона
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 флакона
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 флакона

^{a.} За редуцирана доза използвайте 1,2 mg/kg за изчисляването.

^{b.} За разреждане в 150 ml разредител и приложение чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 3 седмици.

^{v.} Ако теглото на пациента е над 100 kg, при изчисляване на дозата трябва да се използват 100 kg.

^{г.} Максималната препоръчителна доза е 180 mg.

Таблица 20: Примери за изчисление на доза за пациенти, получаващи препоръчителна доза 1,2 mg/kg ADCETRIS при тегло от 60 kg до 120 kg като комбинирана терапия или когато е необходима намалена доза

Тегло на пациента (kg)	Обща доза = тегло на пациента, умножено по препоръчителната доза [1,2 mg/kg ^a])	Общ обем за разреждане ^b = обща доза, разделена на концентрацията на реконституирания флакон [5 mg/ml])	Брой необходими флакони = общ обем за разреждане, разделен на общия обем на флакона [10 ml/флакон])
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 флакона
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 флакона
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 флакона
120 kg ^b	120 mg ^г	24 ml	2,4 флакона

^{a.} При намалена доза, използвайте 0,9 mg/kg за изчислението.

^{b.} Да се разрежда в 150 ml разредител и да се прилага чрез интравенозна инфузия в продължение на 30 минути на всеки 2 седмици като комбинирана терапия или на всеки 3 седмици, когато е необходимо намаляване на дозата на монотерапията.

^{v.} Ако теглото на пациента е над 100 kg, при изчисляване на дозата трябва да се използват 100 kg.

^{г.} Максималната препоръчителна доза за комбинирана терапия е 120 mg.

Изхвърляне

ADCETRIS е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

8. НОМЕР НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/794/001

9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Дата на първо разрешаване: 25 октомври 2012 г.

Дата на последното подновяване: 19 септември 2019 г.

10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

ПРИЛОЖЕНИЕ II

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**
- Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ**

A. ПРОИЗВОДИТЕЛИ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ

Име и адрес на производителите на биологично активното вещество

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Швейцария

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

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

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

Печатната листовка на лекарствения продукт трябва да съдържа името и адреса на производителя, отговорен за освобождаването на съответната партида.

B. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

B. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешение за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

Д. КОНКРЕТНО ЗАДЪЛЖЕНИЕ ЗА ИЗПЪЛНЕНИЕ НА МЕРКИ СЛЕД РАЗРЕШАВАНЕ ЗА УПОТРЕБА ПОД УСЛОВИЕ

Това е разрешаване за употреба под условие и съгласно чл. 14-а, (4) от Регламент (ЕО) № 726/2004 в определения срок ПРУ трябва да изпълни следната мярка:

Описание	Срок
Да проведе проучване с едно рамо при популация пациенти, сходна с популацията с sALCL, което да проучи степента на отговор, продължителността на отговора, честотата на (втора) ASCT и данни при субпопулации (включително, но не задължително ограничени по ALK статус и възраст), базирано на съгласуван с CHMP протокол (Проучване C25006).	Краен доклад на проучването: 1-во тримесечие на 2021

ПРИЛОЖЕНИЕ III
ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА

A. ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА

ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА
КАРТОНЕНА ОПАКОВКА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ

ADCETRIS 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
брентуксимаб ведотин

2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)

Всеки флакон съдържа 50 mg брентуксимаб ведотин

След разтваряне всеки флакон съдържа 5 mg/ml брентуксимаб ведотин

3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА

Помощни вещества: лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат дихидрат, α,α -трехалоза дихидрат, полисорбат 80.

Вижте листовката за допълнителна информация.

4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА

Прах за концентрат за инфузионен разтвор
1 флакон

5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане
Преди употреба прочетете листовката.

6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И ДОСЕГА НА ДЕЦА

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО

8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до

9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ

Да се съхранява в хладилник.

Да не се замразява.

Съхранявайте флакона в картонената опаковка, за да се предпази от светлина.

10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА

Само за еднократна употреба

11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА

EU/1/12/794/001

13. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ

Лекарственият продукт се отпуска по лекарско предписание

15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА

16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука

17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА

PC:
SN:
NN:

МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ

ЕТИКЕТ НА ФЛАКОНА

1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ

ADCETRIS 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор
брентуксимаб ведотин
i.v. приложение

2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ

За интравенозно приложение след разтваряне и разреждане

3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ

Годен до:

4. ПАРТИДЕН НОМЕР

Партида:

5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ

50 mg

6. ДРУГО

Б. ЛИСТОВКА

Листовка: информация за пациента

Adcetris 50 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор брентуксимаб ведотин (brentuximab vedotin)

▼ Този лекарствен продукт подлежи на допълнително наблюдение. Това ще позволи бързото установяване на нова информация относно безопасността. Можете да дадете своя принос като съобщите всяка нежелана реакция, която сте получили. За начина на съобщаване на нежелани реакции вижте края на точка 4.

Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар.
- Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява Adcetris и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Adcetris
3. Как ще се прилага Adcetris
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате Adcetris
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

1. Какво представлява Adcetris и за какво се използва

Adcetris съдържа активното вещество **брентуксимаб ведотин**, противораков препарат, който се състои от моноклонално антитяло, свързано с вещество, предназначено да убива раковите клетки. Това вещество се доставя до раковите клетки от моноклоналното антитяло. Моноклоналното антитяло представлява белтък, който разпознава определени ракови клетки.

Лимфомът на Ходжкин, системният анапластичен едроклетъчен лимфом и кожният Т-клетъчен лимфом са видове рак на белите кръвни клетки.

Класическият лимфом на Ходжкин експресира специфични белтъци на клетъчната повърхност, които са различни от не-класическия лимфом на Ходжкин.

Adcetris се използва за лечение на пациенти с напреднал класически лимфом на Ходжкин, които не са лекувани преди това. Adcetris ще Ви бъде приложен заедно с доксорубин, винбластин и дакарбазин, които са други химиотерапевтични лекарства, използвани за лечение на лимфом на Ходжкин.

Adcetris се използва самостоятелно за намаляване на вероятността от повторна поява на класически лимфом на Ходжкин след автоложна трансплантация на стволови клетки при пациенти с определени рискови фактори.

Adcetris се използва самостоятелно също и за лечение на класически лимфом на Ходжкин, който:

- не се повлиява от или се възобновява след вливане в тялото Ви на Ваши собствени здрави стволови клетки (автоложна трансплантация на стволови клетки), или

- никога не се е повлиял от или се възобновява след най-малко две предшестващи лечения, и когато не може да Ви се приложи допълнителна комбинирана противоракова терапия или автоложна трансплантация на стволови клетки.

Системният анапластичен едроклетъчен лимфом е вид неходжкинов лимфом, намиращ се в лимфните възли и/или в други части на тялото.

Adcetris се използва за лечение на пациенти със системен анапластичен едроклетъчен лимфом, които не са лекувани преди това. Adcetris ще Ви бъде приложен заедно с циклофосфамид, доксорубин и преднизон (други лекарства за химиотерапия, използвани за лечение на тези състояния).

Adcetris се използва и за лечение на системен анапластичен едроклетъчен лимфом, който:

- не е реагирал на други видове противоракови лечения, или
- се е възобновил след предходно противораково лечение.

Кожният Т-клетъчен лимфом е рак на определен тип бели кръвни клетки, наречен „Т-клетки“, който засяга главно кожата. Adcetris се използва за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом, когато на повърхността на клетките присъства специфичен вид протеин.

Adcetris се използва за лечение на кожен Т-клетъчен лимфом при пациенти, които преди това са получили поне едно противораково лекарство, което преминава през кръвообращението.

2. Какво трябва да знаете, преди да Ви бъде приложен Adcetris

Не използвайте Adcetris, ако

- сте алергични към брентуксимаб ведотин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка б).
- ако в момента използвате блеомицин, противораков препарат

Предупреждения и предпазни мерки

Когато за първи път получите това лекарство и по време на лечението, кажете на Вашия лекар, ако:

- имате обърканост, затруднено мислене, загуба на паметта, замъглено зрение или загуба на зрение, намалена сила, отслабен контрол или чувствителност в едната ръка или крак, промяна в ходенето или загуба на равновесие, тъй като това може да са симптоми на сериозно и потенциално фатално мозъчно заболяване, известно като прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML). Ако имате такива симптоми преди лечението с това лекарство, кажете на Вашия лекар веднага, ако в тези симптоми настъпи някаква промяна. Освен това трябва да уведомите партньора или болногледачите си за лечението, тъй като те може да забележат симптоми, които Вие да не осъзнавате
- имате силна и продължителна стомашна болка, с или без гадене и повръщане, тъй като те може да са симптоми на сериозно и потенциално фатално състояние известно като панкреатит (възпаление на панкреаса)
- имате нови или влошени задух или кашлица, тъй като те могат да бъдат симптоми на сериозно и потенциално фатално белодробно усложнение (белодробна токсичност).
- приемате или по-рано сте приемали лекарства, които могат да повлияят имунната Ви система, например химиотерапия или имуносупресорни средства
- имате или мислите, че имате някаква инфекция. Някои инфекции могат да бъдат сериозни и да се дължат на вируси, бактерии или други причини, които може да са животозастрашаващи
- получите хрипене при дишане (хрипове)/затруднено дишане, уртикария, сърбеж или подуване (признаци на реакция, свързана с вливането). За по-подробна информация вижте „Реакции, свързани с вливането“ в точка 4

- имате проблеми с промяна в чувствителността на кожата, особено на ръцете или краката, например изтръпване, мравучкане, усещане за парене, болка, дискомфорт или слабост (невропатия)
- имате главоболие, усещане за умора, замаяност, изглеждате бледи (анемия) или имате необичайно кървене или кръвонасядане под кожата, по-продължително от обичайното кървене след вземане на кръв или кървене от венците (тромбоцитопения)
- получите втрисане или треперене или усещате затопляне; трябва да измерите температурата си, тъй като е възможно тя да е повишена. Висока температура с нисък брой бели кръвни клетки може да е знак за сериозна инфекция
- имате замайване, намалено уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, недостиг на въздух или сърдечни ритъмни нарушения (това може да е потенциално животозастрашаващо усложнение, известно като тумор-лизис синдром)
- имате грипopodobни симптоми, последвани от болезнен червен или пурпурен обрив, който се разпространява и образува мехурчета, включително обширно отлепване на кожата, което може да бъде животозастрашаващо (това може да е сериозна кожна реакция, известна като синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза)
- имате нови или влошени стомашни болки, гадене, повръщане, запек, тъй като те могат да бъдат симптоми на сериозно и потенциално фатално стомашно или чревно усложнение (стомашно-чревни усложнения)
- имате отклонения в резултатите от чернодробните тестове, тъй като това може да е свързано със сериозно и потенциално фатално чернодробно увреждане (хепатотоксичност). Чернодробно заболяване и други заболявания, които може да са съществували преди да започнете да приемате Adcetris и някои лекарства, които в момента взимате, могат да увеличат риска от чернодробно увреждане
- се чувствате уморени, имате често уриниране, засилена жажда, повишен апетит с нецеленасочено намаляване на тегло, или раздразнителност (хипергликемия)
- имате бъбречни или чернодробни проблеми

Вашият лекар редовно ще прави кръвни изследвания, за да се увери, че за Вас е безопасно да получавате това лекарство.

Други лекарства и Adcetris

Информирайте Вашия лекар, ако приемате, наскоро сте приемали или ако започнете да приемате други лекарства. Това включва билкови и други лекарства, които се продават без рецепта.

Бременност, кърмене и фертилитет

Вие и Вашият партньор трябва да използвате два метода на ефективна контрацепция по време на лечението Ви с това лекарство. Жените трябва да продължат да използват контрацептивни средства в продължение на 6 месеца след последната доза Adcetris.

Не трябва да използвате това лекарство, ако сте бременна, освен ако Вие и Вашият лекар не решите, че ползата за Вас надхвърля потенциалния риск за нероденото бебе.

Важно е да информирате Вашия лекар преди и по време на лечението, ако сте бременна, смятате, че може да сте бременна или планирате да забременеете.

Ако кърмите, трябва да обсъдите с Вашия лекар дали трябва да приемате това лекарство.

На мъжете, лекувани с това лекарство, се препоръчва да замразят и съхранят проби от сперма преди лечението. На мъжете се препоръчва да не създават деца по време на лечението с това лекарство и в продължение на 6 месеца след последната му доза.

Шофиране и работа с машини

Вашето лечение може да повлияе способността Ви да шофирате или да работите с машини. Ако не се чувствате добре по време на лечението, не шофирайте и не работете с машини.

Adcetris съдържа натрий

Това лекарство съдържа 13,2 mg натрий (основен компонент на готварската сол) във всеки флакон. Това е равно на 0,7% от препоръчителния максимален дневен прием на натрий за възрастни.

3. Как ще се прилага Adcetris

Ако имате някакви въпроси във връзка с използването на това лекарство, попитайте лекаря или медицинската сестра, които извършват вливането.

Доза и честота

Дозата на това лекарство зависи от телесното Ви тегло.

- Обичайната доза Adcetris, прилагана в комбинация с доксорубицин, винбластин и дакарбазин, е 1,2 mg/kg, прилагана на всеки 2 седмици в продължение на 6 месеца.
- Обичайната доза Adcetris, прилагана в комбинация с циклофосфамид, доксорубицин и преднизон, е 1,8 mg/kg, прилагана на всеки 3 седмици в продължение на 4–6 месеца.

Вижте листовките на тези лекарства, прилагани в комбинация с Adcetris, за допълнителна информация за тяхната употреба и ефекти. След първата доза Adcetris в комбинация с химиотерапия, Вашият лекар може също така да Ви предпише лекарство, което ще помогне да се предотврати развитието или да се намали тежестта на неутропения (намаляване на броя на белите кръвни клетки), което може да повиши риска от инфекция. Уведомете Вашия лекар, ако имате бъбречни или чернодробни проблеми, тъй като Вашият лекар може да намали началната Ви доза или може да не препоръча Adcetris.

- Обичайната доза Adcetris, прилагана самостоятелно, е 1,8 mg/kg, прилагана веднъж на всеки 3 седмици за не повече от една година. Вашият лекар може да Ви намали началната доза до 1,2 mg/kg, ако имате проблеми с бъбреците или черния дроб.

Adcetris трябва да се прилага само при възрастни. Той не е предназначен за употреба при деца.

Как се прилага Adcetris

Това лекарство се прилага във вена (интравенозно) под формата на вливане. То се прилага от Вашия лекар или медицинска сестра в продължение на 30 минути. Вашият лекар или медицинска сестра също така ще Ви наблюдават по време на и след вливането.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар.

4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава.

Реакции, свързани с вливането

Лекарствата от този тип (моноклонални антитела) могат да причинят реакции, свързани с вливането, като например:

- обрив
- задух
- затруднено дишане
- кашлица
- стягане в гърдите
- висока температура
- болка в гърба
- втрисане
- главоболие
- гадене или повръщане.

Реакции, свързани с вливането на това лекарство могат да засегнат повече от 1 на 10 души.

Като цяло този вид реакции възникват в рамките на минути до няколко часа след приключване на вливането. Въпреки това, те могат да възникнат след повече от няколко часа след приключване на вливането, но това не е често. Тези реакции, свързани с вливането, могат да бъдат сериозни или дори фатални (известни като анафилактична реакция). Не е известно колко често реакциите, свързани с вливането на това лекарство, са сериозни или фатален изход.

Може да Ви бъдат дадени други лекарства, като например

- антихистамини, кортикостероиди или парацетамол
- за намаляване на някои от реакциите по-горе, ако вече сте имали такива при получаването на този тип лекарство.

Ако смятате, че по-рано сте имали подобна реакция, кажете на Вашия лекар ПРЕДИ да Ви бъде приложено това лекарство.

Ако получите реакции, свързани с вливането (както беше посочено преди това), Вашият лекар може да спре прилагането на лекарството и да започне поддържащо лечение.

Ако вливането се възобнови, Вашият лекар може да увеличи времето на прилагане на вливането, така че да можете да го понесете по-добре.

Кажете веднага на Вашия лекар, ако забележите някой от следните симптоми, тъй като някои от тях може да са признаци на сериозно или възможно фатално заболяване:

- симптоми на прогресивна мултифокална левкоенцефалопатия (PML) като например обърканост, затруднено мислене, загуба на паметта, замъглено зрение или загуба на зрение, намалена сила, намален контрол или чувствителност в едната ръка или крак, промяна в начина на ходене или загуба на равновесие (за по-подробна информация вижте точка 2)
- (засяга по-малко от 1 на 100 души)
- симптоми на възпаление на панкреаса (панкреатит) като силна и продължителна стомашна болка, с или без гадене и повръщане (могат да засегнат до 1 на 100 души).
- задух или кашлица (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)
- грипopodobни симптоми, последвани от болезнен червен или пурпурен обрив, който се разпространява и образува мехурчета, включително обширно отлепване на кожата (могат да засегнат до 1 на 100 души)
- промяна в усещанията или чувствителността, особено на кожата, изтръпване, мравучкане, дискомфорт, усещане за парене, слабост или болка в ръцете или краката (невропатия; могат да засегнат повече от 1 на 10 души)
- усещане за слабост (могат да засегне повече от 1 на 10 души)
- запек (могат да засегне повече от 1 на 10 души)
- диария, повръщане (могат да засегне повече от 1 на 10 души)
- втрисане или треперене (могат да засегне до 1 на 10 души)

- усещане за умора, често уриниране, засилена жажда, повишен апетит с нецеленасочена загуба на тегло и раздразнителност (това може да са признаци на хипергликемия, които могат да засегнат до от 1 на 10 души)
- необичайно кървене или кръвонасядане под кожата, по-продължително от обичайното кървене след вземане на кръв, или кървене от венците (това може да са признаци на тромбоцитопения, които могат да засегнат до 1 на 10 души)
- главоболие, замайване, бледост (това може да са признаци на анемия, които могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

При Вас може да се появят следните нежелани реакции:

Следните нежелани реакции се съобщават само при Adcetris:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намалено ниво на бели кръвни клетки
- инфекция на горните дихателни пътища
- намаляване на теглото
- инфекция
- гадене
- коремна болка
- сърбеж
- болка в мускулите
- болка в ставите или болезнени и подути стави

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- пневмония
- възпалени кремаво-жълти надигнати плаки в устата (млечница)
- намалено ниво на тромбоцити в кръвта
- замаяност
- мехурчета по кожата, които може да образуват корички
- повишено ниво на кръвна захар
- повишени нива на чернодробните ензими
- необичаен косопад или изтъняване на косата

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Тумор-лизис синдром – потенциално животозастрашаващо състояние, при което можете да получите замайване, намалено уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, задух или сърдечни ритъмни нарушения
- нова или рецидивираща инфекция с цитомегаловирус (CMV)
- инфекция на кръвта (сепсис) и/или септичен шок (животозастрашаваща форма на сепсис);
- Синдром на Стивънс-Джонсън и токсична епидермална некролиза - рядко, сериозно нарушение, при което може да имате грипоподобни симптоми, последвани от болезнен червен или пурпурен обрив, който се разпространява и образува мехурчета, включително обширно отлепване на кожата
- намаляване нивото на белите кръвни клетки с повишена температура
- увреждане на нервите и тяхната обвивка (демиелинизираща полиневропатия)

Следните нежелани реакции се съобщават при Adcetris в комбинация с химиотерапевтични лекарства:

Много чести нежелани реакции (могат да засегнат повече от 1 на 10 души)

- намалено ниво на бели кръвни клетки
- намалено ниво на тромбоцити в кръвта
- намалено ниво на бели кръвни клетки с висока температура
- инфекция на горните дихателни пътища
- намаляване на теглото

- инфекция
- гадене
- коремна болка
- необичаен косопад или изтъняване на косата
- болка в мускулите
- болки в ставите или болезнени и подути стави
- замаяност
- намален апетит
- безсъние
- болка в костите
- мехури по кожата, които може да образуват корички

Чести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 10 души)

- инфекция в кръвта (сепсис) и/или септичен шок (животозастрашаваща форма на сепсис); пневмония
- афта или възпаление в устата
- възпалени кремаво-жълто надигнати плаки в устата (млечница)
- сърбеж
- повишено ниво на кръвната захар
- повишени нива на чернодробните ензими

Нечести нежелани реакции (могат да засегнат до 1 на 100 души)

- Тумор-лизис синдром - потенциално животозастрашаващо състояние, при което можете да получите замаяване, намалено уриниране, обърканост, повръщане, гадене, подуване, задух или нарушения на сърдечния ритъм.
- Синдром на Стивън-Джонсън - рядко, сериозно нарушение, при което може да имате грипоподобни симптоми, последвани от болезнен червен или виолетов обрив, който се разпространява и образува мехурчета, включително обширно отлепване на кожата
- нова или рецидивираща инфекция с цитомегаловирус (CMV)

Ако сте по-възрастен пациент (≥ 65 години), при Вас може по-често да се появяват сериозни нежелани реакции.

Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез [националната система за съобщаване, посочена в Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

5. Как да съхранявате Adcetris

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и на картонената опаковка след „Годен до: “. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

Неотворен флакон: Да се съхранява в хладилник (2 °C-8 °C). Да не се замразява. Съхранявайте флакона в оригиналната картонена опаковка, за да се предпази от светлина.

Приготвен/разреден разтвор: Използвайте веднага или съхранявайте в хладилник (2 °C-8 °C) и използвайте в рамките на 24 часа.

Не използвайте това лекарство, ако преди приложение забележите някакви частици или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Лекарят или медицинската сестра ще изхвърлят това лекарство. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

Какво съдържа Adcetris

- Активното вещество е: брентуксимаб ведотин. Всеки флакон съдържа 50 mg брентуксимаб ведотин. След разтваряне всеки милилитър разтвор съдържа 5 mg Adcetris.
- Другите съставки са: лимонена киселина монохидрат, натриев цитрат дихидрат, α, α -трехалоза дихидрат и полисорбат 80. За допълнителна информация за съдържанието на натрий вижте точка 2.

Как изглежда Adcetris и какво съдържа опаковката

Adcetris е бяла до почти бяла компактна маса или прах за концентрат за инфузионен разтвор, който се предоставя в стъклен флакон.

Всяка опаковка Adcetris съдържа един флакон.

Притежател на разрешението за употреба

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Дания

Производител

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

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

За допълнителна информация относно това лекарство, моля свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfo@takeda.de

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
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.
Sími: +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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma 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
Puh/Tel: +358 20 746 5000
infoposti@takeda.com

Sverige

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

Latvija
Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

Дата на последно преразглеждане на листовката:

Това лекарство е разрешено за употреба по т. нар. схема „разрешаване под условие“. Това означава, че за лекарството се очакват допълнителни данни.

Европейската агенция по лекарствата ще извършва преглед на новата информация за лекарството поне веднъж годишно и тази листовка съответно ще се актуализира.

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu/>

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти:

Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

Изхвърляне

Adcetris е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

Указания за разтваряне

Всеки флакон за еднократна употреба трябва да се разтвори с 10,5 ml вода за инжекции до крайна концентрация от 5 mg/ml. Всеки флакон съдържа 10% по-голямо съдържание, осигуряващо 55 mg Adcetris на флакон и общ обем на разтвора 11 ml.

1. Насочете стъята към стената на флакона, а не директно към компактната маса или праха.
2. Завъртете внимателно флакона, за да подпомогнете разтварянето. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.**
3. Пригответият разтвор във флакона е прозрачен до леко опалесциращ, безцветен разтвор с крайно рН 6,6.
4. Пригответият разтвор трябва да се огледа за наличие на чужди частици и/или промяна в цвета. При наличие на едно от двете изхвърлете лекарствения продукт.

Приготвяне на инфузионен разтвор

Подходящото количество разтворен Adcetris трябва да се изтегли от флакона(ите) и да се прибави към инфузионен сак, съдържащ инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), за да се получи крайна концентрация 0,4-1,2 mg/ml Adcetris. Препоръчителният обем разредител е 150 ml. Вече разтвореният Adcetris може да се разреди и в 5% декстроза за инжекции или Рингер лактат за инжекции.

Обърнете внимателно сака, за да смесите разтвора, съдържащ Adcetris. **НЕ РАЗКЛАЩАЙТЕ.**

Всяка част от лекарството, останала във флакона, след изтегляне на необходимия обем за разреждане трябва да се изхвърли в съответствие с местните изисквания.

Не прибавяйте други лекарствени продукти към пригответия инфузионен разтвор на Adcetris или към набора за интравенозна инфузия. След приложението инфузионната линия трябва да се

промие с инжекционен разтвор на натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%), 5% декстроза за инжекции или Рингер лактат за инжекции.

След разреждане направете веднага инфузията на разтвора Adcetris с препоръчителната скорост на инфузия.

Общото време за съхранение на разтвора от момента на разтваряне до инфузията не трябва да надвишава 24 часа.

ПРИЛОЖЕНИЕ IV

**НАУЧНИ ЗАКЛЮЧЕНИЯ И ОСНОВАНИЯ ЗА ПРОМЯНА НА УСЛОВИЯТА
НА РАЗРЕШЕНИЕТО(ЯТА) ЗА УПОТРЕБА**

Научни заключения

Предвид оценъчния доклад на PRAC относно окончателния доклад от наложеното неинтервенционално постмаркетингово проучване за безопасност (PASS) за лекарствения(ите) продукт(и), споменат(и) по-горе, научните заключения на СНМР са, както следва:

Понастоящем в точка 4.8 на КХП следното е описано относно профила на безопасност при пациенти в старческа възраст, лекувани с брентуксимаб ведотин монотерапия: „Профилът на безопасност при пациенти в старческа възраст е в съответствие с профила при възрастни пациенти.“. Въз основа на информацията, предоставена от ПРУ, това твърдение не се счита за адекватно. Доказано е, че честотата на пневмония, фебрилна неутропения и неутропения се различава значително при пациентите ≥ 65 години в сравнение с пациентите < 65 години. Също така, както е споменато и от ПРУ, напредналата възраст е важен рисков фактор, наред с други фактори, за поява на неутропения и фебрилна неутропения.

Следователно, с оглед на наличните данни относно окончателния доклад от PASS, PRAC счита, че промените в продуктовата информация са основателни.

СНМР се съгласява с научните заключения на PRAC.

Основания за промяната на условията на разрешението(ята) за употреба

Въз основа на научните заключения за резултатите от проучването за лекарствения(те) продукт(и), споменати по-горе, СНМР счита, че съотношението полза/риск за този/тези лекарствен(ни) продукт(и), е непроменено с предложените промени в продуктовата информация.

СНМР смята, че е необходима промяна на условията на разрешението(ята) за употреба на лекарствения(ите) продукт(и), споменат(и) по-горе.