

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

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

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg.

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

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

Pomocné látky se známým účinkem

Jedna injekční lahvička obsahuje přibližně 13,2 mg sodíku.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

Bílý až téměř bílý koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Hodgkinův lymfom

ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s dosud neléčeným CD30+ Hodgkinovým lymfomem (HL) stadia IV v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem (AVD) (viz body 4.2 a 5.1).

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

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

1. po ASCT nebo
2. po nejméně dvou předchozích terapiích v případech, kdy ASCT nebo kombinovaná chemoterapie nepředstavuje léčebnou možnost.

Systémový anaplastický velkobuněčný lymfom

ADCETRIS v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem (CHP) je indikován k léčbě dospělých pacientů s dříve neléčeným systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem (systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL) (viz bod 5.1).

ADCETRIS je indikován k léčbě dospělých pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL.

Kožní T-buněčný lymfom

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

4.2 Dávkování a způsob podání

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

Dávkování

Dosud neléčený HL

Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (doxorubicin [A], vinblastin [V] a dacarbazin [D] [AVD]) je 1,2 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut v 1. a 15. den každého 28denního cyklu po dobu 6 cyklů (viz bod 5.1).

U všech pacientů s dosud neléčeným HL, kterým je podávána kombinovaná terapie, se doporučuje počínaje první dávkou primární profylaxe s podporou růstovými faktory (G-CSF) (viz bod 4.4).

Další informace naleznete v souhrnech údajů o přípravku (SmPC) chemoterapeutických přípravků podávaných v kombinaci s přípravkem ADCETRIS jako léčby u pacientů s dosud neléčeným HL.

HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu

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

Léčba přípravkem ADCETRIS by měla být zahájena po zotavení z ASCT na základě posouzení klinického stavu. Těmto pacientům by mělo být podáno až 16 cyklů (viz bod 5.1).

Relabující nebo refrakterní HL

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

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

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

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

Dosud neléčený sALCL

Doporučená dávka v kombinaci s chemoterapií (cyklofosfamid [C], doxorubicin [H] a prednison [P]; [CHP]) je 1,8 mg/kg podávaná intravenózní infuzí během 30 minut každé 3 týdny po dobu 6 až 8 cyklů (viz bod 5.1).

Pro všechny pacienty s dosud neléčeným sALCL, kteří dostávají kombinovanou léčbu, se od první dávky doporučuje primární profylaxe s G-CSF (viz bod 4.4).

Další informace naleznete v souhrnech údajů o přípravku (SmPC) chemoterapeutických přípravků podávaných v kombinaci s přípravkem ADCETRIS u pacientů s dosud neléčeným sALCL.

Relabující nebo refrakterní sALCL

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

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

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

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

CTCL

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

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

Obecné informace

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

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

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

Úpravy dávkování

Neutropenie

Pokud se během léčby vyskytne neutropenie, má být řešena odkladem dávky. V tabulce 1 a tabulce 2 naleznete příslušná doporučení pro dávkování při monoterapii a kombinované léčbě (viz bod 4.4)

Tabulka 1: Doporučené dávkování při neutropenii během monoterapie

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

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

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

Tabulka 2: Doporučené dávkování při neutropenii během kombinované léčby

| Stupeň závažnosti neutropenie (známky a příznaky [zkrácený popis CTCAE ^{a)}]) | Úprava dávkovacího schématu |
|--|---|
| Stupeň 1 (< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1,5x 10 ⁹ /l) nebo Stupeň 2 (< 1500 – 1 000/mm ³ < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /l) Stupeň 3 (< 1000 – 500/mm ³ < 1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l) nebo Stupeň 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l) | Primární profylaxe G-CSF, počínaje první dávkou, se doporučuje všem pacientům, kteří dostávají kombinovanou terapii. Pokračovat ve stejné dávce a schématu. |

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

Periferní neuropatie

Pokud během léčby dojde k výskytu nebo ke zhoršení periferní senzorické nebo motorické neuropatie, má se postupovat podle příslušných dávkovacích doporučení uvedených pro monoterapii a kombinovanou terapii v tabulce 3 a 4 (viz bod 4.4).

Tabulka 3: Doporučené dávkování při nově vzniklé nebo zhoršené periferní senzorycké nebo motorické neuropatii během monoterapie

| Závažnost periferní senzorycké nebo motorické neuropatie (známky a příznaky [zkrácený popis CTCAE ^{a)}]) | Úprava dávky a schématu |
|--|--|
| Stupeň 1 (parestezie a/nebo ztráta reflexů, bez ztráty funkce) | Pokračovat ve stejné dávce a schématu |
| Stupeň 2 (narušení funkce, avšak bez narušení aktivit každodenního života) | Odložit dávku až do návratu toxicity na ≤ stupeň 1 nebo do výchozího stavu, poté v léčbě pokračovat sníženou dávkou 1,2 mg/kg až do maximální dávky 120 mg každé 3 týdny |
| Stupeň 3 (narušení aktivit každodenního života) | Odložit dávku až do návratu toxicity na ≤ stupeň 1 nebo do výchozího stavu, poté v léčbě pokračovat sníženou dávkou 1,2 mg/kg až do maximální dávky 120 mg každé 3 týdny |
| Stupeň 4 (senzorycká neuropatie, která je zneschopňující, nebo motorická neuropatie, která je život ohrožující nebo vede k paralýze) | Přerušit léčbu |

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

Tabulka 4: Doporučené dávkování při nově objevené nebo zhoršené periferní senzorycké nebo motorické neuropatii během kombinované léčby

| Závažnost periferní senzorycké nebo motorické neuropatie (známky a příznaky [zkrácený popis CTCAE ^{a)}]) | Kombinovaná léčba s AVD | Kombinovaná léčba s CHP |
|---|---|--|
| | Úprava dávkovacího schématu | Úprava dávkovacího schématu |
| Stupeň 1 (parestezie a/nebo ztráta reflexů, bez ztráty funkce) | Pokračovat ve stejné dávce a schématu. | Pokračovat ve stejné dávce a schématu. |
| Stupeň 2 (narušení funkce, avšak bez narušení aktivit každodenního života) | Snížit dávku na 0,9 mg/kg až do maximální dávky 90 mg každé 2 týdny. | <u>Senzorycká neuropatie:</u> Pokračovat ve stejné dávce a schématu. <u>Motorická neuropatie:</u> Snížit dávku na 1,2 mg/kg až do maximální dávky 120 mg každé 3 týdny. |
| Stupeň 3 (narušení aktivit každodenního života) | Odložit dávku až do návratu toxicity na ≤ stupeň 2, poté v léčbě pokračovat sníženou dávkou 0,9 mg/kg až do maximální dávky 90 mg každé 2 týdny | <u>Senzorycká neuropatie:</u> Snížit dávku na 1,2 mg/kg až do maximální dávky 120 mg každé 3 týdny. <u>Motorická neuropatie:</u> Přerušit léčbu. |
| Stupeň 4 (senzorycká neuropatie, která je zneschopňující, nebo motorická, která je život ohrožující nebo vede k paralýze) | Přerušit léčbu. | Přerušit léčbu. |

^{a)} Klasifikace podle Obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky (CTCAE) National Cancer Institute (NCI) verze 4.03; viz neuropatie: motorická; neuropatie: senzorycká; a neuropatická bolest.

Zvláštní populace pacientů

Porucha funkce ledvin a jater

Kombinovaná terapie

U pacientů s poruchou funkce ledvin je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. Neexistují zkušenosti z klinického hodnocení přípravku ADCETRIS v kombinaci s chemoterapií u pacientů s poruchou funkce ledvin, u kterých je hodnota kreatininu v séru $\geq 2,0$ mg/dl a/nebo clearance kreatininu nebo vypočtená clearance kreatininu ≤ 40 ml/min. U pacientů s těžkou poruchou funkce ledvin je třeba se podávání přípravku ADCETRIS v kombinaci s chemoterapií vyvarovat.

U pacientů s poruchou funkce jater je třeba pečlivě sledovat případné nežádoucí účinky. Doporučená počáteční dávka u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, kterým se podává přípravek ADCETRIS v kombinaci s AVD, je 0,9 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 2 týdny. Doporučená počáteční dávka u pacientů s lehkou poruchou funkce jater, kterým se podává přípravek ADCETRIS v kombinaci s CHP, je 1,2 mg/kg podávaných intravenózní infuzí trvajících 30 minut každé 3 týdny. Neexistují zkušenosti z klinického hodnocení přípravku ADCETRIS v kombinaci s chemoterapií u pacientů s poruchou funkce jater, u kterých je hodnota celkového bilirubinu $> 1,5$ krát vyšší, než je horní hranice normálních hodnot (ULN) (leďaže by se jednalo o Gilbertův syndrom), nebo hodnoty aspartátaminotransferázy (AST) nebo alaninaminotransferázy (ALT) > 3 krát vyšší než ULN, respektive > 5 krát vyšší než ULN, pokud lze jejich zvýšení odůvodněně připsovat přítomnosti HL v játrech. U pacientů s těžkou poruchou funkce jater je třeba se podávání přípravku ADCETRIS v kombinaci s chemoterapií vyvarovat.

Monoterapie

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

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

Starší pacienti

Doporučené dávkování pro pacienty ve věku 65 let a starší je stejné jako u dospělých pacientů. Aktuálně dostupné údaje jsou popsány v bodech 4.8, 5.1 a 5.2.

Pediatrická populace

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

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

Způsob podání

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

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

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

4.3 Kontraindikace

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

Kombinované použití bleomycinu a přípravku ADCETRIS vyvolává plicní toxicitu (viz bod 4.5).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Progresivní multifokální leukoencefalopatie

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

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

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

Pankreatitida

U pacientů léčených přípravkem ADCETRIS byla pozorována akutní pankreatitida. Byly hlášeny fatální následky.

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

Pulmonální toxicita

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

Závažné infekce a oportunní infekce

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

Reakce související s infuzí

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

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

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

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

Syndrom nádorového rozpadu

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

Periferní neuropatie

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

Hematologické toxicity

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

Febrilní neutropenie

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

V kombinaci s léčbou AVD nebo CHP byl rizikovým faktorem vzniku febrilní neutropenie vyšší věk. Při podávání přípravku ADCETRIS v kombinaci s AVD nebo CHP se u všech pacientů bez ohledu na věk doporučuje primární profylaxe s G-CSF počínaje první dávkou.

Stevensův-Johnsonův syndrom a toxická epidermální nekrolýza

Při podávání přípravku ADCETRIS byly hlášeny Stevensův-Johnsonův syndrom (SJS) a toxická epidermální nekrolýza (TEN). Byly hlášeny fatální případy. V případě výskytu SJS nebo TEN je třeba léčbu přípravkem ADCETRIS přerušit a podat příslušnou léčbu.

Gastrointestinální komplikace

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

Hepatotoxicita

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

Hyperglykemie

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

Poruchy funkce ledvin a jater

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

CD30+ CTCL

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

Obsah sodíku v pomocných látkách

Tento léčivý přípravek obsahuje 13,2 mg sodíku v jedné injekční lahvičce, což odpovídá 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou podle WHO pro dospělého, který činí 2 g sodíku.

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

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

Současné podávání brentuximab vedotinu s ketokonazolem, silným inhibitorem CYP3A4 a P-gp, zvyšovalo expozici antimikrotubulové látky MMAE o přibližně 73 % a neměnilo plazmatickou expozici brentuximab vedotinu. Proto může současné podávání brentuximab vedotinu a silných inhibitorů CYP3A4 a P-gp zvýšit incidenci neutropenie. V případě výskytu neutropenie viz tabulka 1 a 2: Doporučené dávkování při neutropenii (viz bod 4.2).

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

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

Doxorubicin, vinblastin a dacarbazin (AVD)

Sérové a plazmatické farmakokinetické charakteristiky konjugátu protilátka-lék (ADC), respektive MMAE, po podání brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD byly podobné jako u monoterapie.

Současné podávání brentuximab vedotinu neměnilo plazmatickou expozici AVD.

Cyklofosfamid, doxorubicin a prednison (CHP)

Sérové a plazmatické farmakokinetické vlastnosti ADC a MMAE byly, v uvedeném pořadí, po podání brentuximab vedotinu v kombinaci s CHP podobné jejich farmakokinetickým vlastnostem pozorovaným při monoterapii.

Současné podávání brentuximab vedotinu neměnilo plazmatickou expozici CHP.

Bleomycin

Nebyly provedeny žádné formální studie lékových interakcí s brentuximab vedotinem a bleomycinem (B). V jedné studii dávkování a bezpečnosti fáze 1 (SGN35-009) byla u 11 z 25 pacientů (44 %) léčených brentuximab vedotinem plus ABVD zaznamenána nepříjemná pulmonární toxicita (včetně 2 fatálních příhod). Při podávání brentuximab vedotinu + AVD žádná pulmonární toxicita ani fatální příhody hlášeny nebyly. Současné podávání přípravku ADCETRIS s bleomycinem je proto kontraindikováno (viz bod 4.3).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku

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

Těhotenství

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

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

Doporučení pro ženy, jejichž partneři jsou léčeni přípravkem ADCETRIS, viz bod níže týkající se fertility.

Kojení

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

Riziko pro kojené novorozence / malé děti nelze vyloučit.

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

Fertilita

V neklinických studiích vedla léčba brentuximab vedotínem k testikulární toxicitě a může ovlivnit mužskou fertilitu. U MMAE byly prokázány aneugenní vlastnosti (viz bod 5.3). Proto se mužům léčeným tímto lékem doporučuje nechat si před zahájením léčby zmrazit a uložit vzorky spermatu. Mužům léčeným tímto lékem se nedoporučuje počít dítě během léčby a po dobu 6 měsíců po poslední dávce.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek ADCETRIS může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje (např. vyvolávat závratě), viz bod 4.8.

4.8 Nežádoucí účinky

Shrnutí bezpečnostního profilu

Bezpečnostní profil ADCETRISu je založen na dostupných údajích z klinických studií, ze Jmenného patientského programu (NPP, *Named Patient Program*) a z dosavadních postmarketingových zkušeností. Frekvence nežádoucích účinků popsána níže a v tabulce 5 byla stanovena z výsledků klinických studií.

Monoterapie

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

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

Nežádoucí účinky vedly k ukončení léčby u 24 % pacientů, kteří dostávali přípravek ADCETRIS.

Údaje o bezpečnosti u pacientů opakovaně léčených přípravkem ADCETRIS (SGN35-006, viz bod 5.1) se shodovaly s údaji o bezpečnosti z kombinovaných pivotních studií fáze 2, s výjimkou periferní motorické neuropatie, u které byl výskyt vyšší (28 % vs. 9 % v pivotních studiích fáze 2), a

dosahovaly zejména stupně 2. U pacientů byl rovněž pozorován vyšší výskyt artralgie, anémie 3. stupně a bolesti zad než u pacientů sledovaných v kombinovaných pivotních studiích fáze 2.

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

Kombinovaná terapie

Informace o bezpečnosti chemoterapeutických přípravků podávaných v kombinaci s přípravkem ADCETRIS (doxorubicin, vinblastin a dacarbazin [AVD] nebo cyklofosfamid, doxorubicin a prednison [CHP]) naleznete v jejich souhrnech údajů o přípravku (SmPC).

Ve studiích přípravku ADCETRIS podávaného 662 pacientům s dříve neléčeným pokročilým HL (C25003) a 233 pacientům s dosud neléčeným CD30+ periferním T-buněčným lymfomem (PTCL) (SGN35 014) byly nejčastějšími nežádoucími účinky ($\geq 10\%$): infekce, neutropenie, periferní sensorická neuropatie, nauzea, zácpa, zvracení, průjem, únava, pyrexie, alopecie, anémie, snížení tělesné hmotnosti, stomatitida, febrilní neutropenie, bolest břicha, snížená chuť k jídlu, insomnie, bolest kostí, vyrážka, kašel, dyspnoe, artralgie, myalgie, bolest zad, periferní motorická neuropatie, infekce horních cest dýchacích a závratě.

U pacientů, kterým byl podáván přípravek ADCETRIS v kombinované terapii, se vyskytly závažné nežádoucí účinky u 34 % pacientů. Závažné nežádoucí účinky, které se vyskytly u $\geq 3\%$ pacientů, zahrnovaly febrilní neutropenii (15 %), pyrexii (5 %) a neutropenii (3 %).

Závažné nežádoucí účinky vedly k ukončení léčby u 10 % pacientů. Závažné nežádoucí účinky, které vedly k ukončení léčby u $\geq 2\%$ pacientů, zahrnovaly periferní sensorickou neuropatii a periferní neuropatii.

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS jsou uvedeny podle tříd orgánových systémů a preferovaných termínů databáze MedDRA (viz tabulka 5). V každé třídě orgánových systémů jsou nežádoucí účinky uvedeny podle následujících kategorií frekvence: Velmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$); vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$); Velmi vzácné ($< 1/10\ 000$); není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině četností jsou nežádoucí účinky uvedeny v pořadí podle klesající závažnosti.

Tabulka 5: Nežádoucí účinky přípravku ADCETRIS

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinky (monoterapie) | Nežádoucí účinky (kombinovaná terapie) |
|--|---|--|
| Infekce a infestace | | |
| Velmi časté: | Infekce ^a , infekce horních cest dýchacích | Infekce ^a , infekce horních cest dýchacích |
| Časté: | Herpes zoster, pneumonie, herpes simplex, orální kandidóza | Pneumonie, orální kandidóza, sepse/septický šok, herpes zoster |
| Méně časté: | Pneumonie vyvolaná Pneumocystis jiroveci, stafylokoková bakteriemie, cytomegalovirové infekce nebo reaktivace, sepse/septický šok | Herpes simplex, pneumonie vyvolaná Pneumocystis jiroveci |
| Není známo: | Progresivní multifokální leukoencefalopatie | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | | |

| Třídy orgánových systémů | Nežádoucí účinky (monoterapie) | Nežádoucí účinky (kombinovaná terapie) |
|---|--|--|
| Velmi časté: | Neutropenie | Neutropenie ^a , anémie, febrilní neutropenie |
| Časté: | Anémie, trombocytopenie | Trombocytopenie |
| Méně časté: | Febrilní neutropenie | |
| Poruchy imunitního systému | | |
| Méně časté: | Anafylaktická reakce | Anafylaktická reakce na transfuzi |
| Poruchy metabolismu a výživy | | |
| Velmi časté | | Snížená chuť k jídlu |
| Časté: | Hyperglykemie | Hyperglykemie |
| Méně časté: | Syndrom nádorového rozpadu | Syndrom nádorového rozpadu |
| Psychiatrické poruchy | | |
| Velmi časté | | Insomnie |
| Poruchy nervového systému | | |
| Velmi časté: | Periferní senzorická neuropatie, periferní motorická neuropatie | Periferní senzorická neuropatie, periferní motorická neuropatie ^a , závratě |
| Časté: | Závratě | |
| Méně časté: | Demyelinizační polyneuropatie | |
| Respirační, hrudní a mediastinální poruchy | | |
| Velmi časté: | Kašel, dyspnoe | Kašel, dyspnoe |
| Gastrointestinální poruchy | | |
| Velmi časté: | Nauzea, průjem, zvracení, zácpa, bolest břicha | Nauzea, zácpa, zvracení, průjem, bolest břicha, stomatitida |
| Méně časté: | Akutní pankreatitida | Akutní pankreatitida |
| Poruchy jater a žlučových cest | | |
| Časté: | Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy/ aspartátaminotransferázy (ALT/AST) | Zvýšení hladiny alaninaminotransferázy/ aspartátaminotransferázy (ALT/AST) |
| Poruchy kůže a podkožní tkáně | | |
| Velmi časté: | Vyrážka ^a , pruritus | Alopecie, vyrážka ^a |
| Časté: | Alopecie | Pruritus |
| Méně časté: | Stevensův-Johnsonův syndrom/toxická epidermální nekrolýza | Stevensův-Johnsonův syndrom ^b |
| Poruchy svalové a kosterní soustavy a pojivové tkáně | | |
| Velmi časté: | Artralgie, myalgie | Kostní bolest, artralgie, myalgie, bolest zad |
| Časté: | Bolest zad | |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | | |
| Velmi časté: | Únava, pyrexie, reakce související s infuzí ^a | Únava, pyrexie |
| Časté: | Zimnice | Reakce spojené s infuzí ^a , zimnice |
| Není známo: | Extravazace v místě infuze ^c | |
| Vyšetření | | |
| Velmi časté: | Snížení tělesné hmotnosti | Snížení tělesné hmotnosti |

^{a)} Představuje souhrn preferovaných termínů.

^{b)} Toxická epidermální nekrolýza nebyla hlášena u kombinované terapie.

^{c)} Mezi reakce související s extravazací patří zarudnutí kůže, bolest, otok, tvorba puchýřů nebo olupování kůže v místě infuze.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Neutropenie a febrilní neutropenie

Monoterapie

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

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

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

Kombinovaná terapie

V klinických hodnoceních přípravku ADCETRIS podávaného jako kombinovaná terapie vedla neutropenie k odložení dávky u 19 % pacientů. Neutropenie 3. stupně byla hlášena u 17 % pacientů a neutropenie 4. stupně u 41 % pacientů. U dvou procent pacientů bylo nutné snížení dávky a u < 1 % pacientů došlo z důvodu neutropenie k ukončení léčby jedním nebo více hodnocenými přípravky.

Febrilní neutropenie byla hlášena u 20 % pacientů, u kterých nebyla provedena primární profylaxe s G-CSF (viz bod 4.2). U pacientů, u kterých byla provedena primární profylaxe s G-CSF, činila četnost febrilní neutropenie 13 %.

Závažné infekce a oportunní infekce

Monoterapie

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

Kombinovaná terapie

V klinických hodnoceních přípravku ADCETRIS podávaného jako kombinovaná terapie se vyskytly závažné infekce včetně oportunních infekcí u 15 % pacientů, přičemž sepse, sepse při neutropenii, septický šok nebo bakteriemie se vyskytly u 4 % pacientů. Nejčastěji hlášenými oportunními infekcemi byly herpetické virové infekce.

Periferní neuropatie

Monoterapie

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

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

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

Kombinovaná terapie

V klinické studii přípravku ADCETRIS podávaného jako kombinovaná terapie s AVD se vyskytla neuropatie vyvolaná léčbou u 67 % populace, přičemž periferní motorická neuropatie se vyskytla u 11 % pacientů. Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby u 7 % pacientů, ke snížení dávky u 21 % pacientů a k odložení dávky u 1 % pacientů. U pacientů, u kterých se vyskytla periferní neuropatie, činil medián doby nástupu periferní neuropatie 8 týdnů. Pacientům, u kterých došlo z důvodu periferní neuropatie k ukončení léčby, byl před ukončením léčby jedním nebo více přípravky podán medián 8 dávek přípravku ADCETRIS+AVD (A+AVD).

Mezi pacienty, u kterých se vyskytla periferní neuropatie, činil medián doby sledování od ukončení léčby do posledního hodnocení přibližně 91 týdnů. U většiny pacientů (76 %), u kterých se vyskytla periferní neuropatie, bylo v době posledního hodnocení zaznamenáno vymizení nebo zlepšení jejich symptomů periferní neuropatie. Medián doby od nástupu do odeznění nebo zlepšení příhod periferní neuropatie činil 10 týdnů (pohyboval se mezi 0 a 139 týdny).

V klinické studii přípravku ADCETRIS podávaného jako kombinovaná terapie s CHP se vyskytla neuropatie vyvolaná léčbou u 52 % populace, přičemž periferní motorická neuropatie se vyskytla u 9 % pacientů. Periferní neuropatie vedla k ukončení léčby u 1 % pacientů, ke snížení dávky u 7 % pacientů a k odložení dávky u < 1 % pacientů. U pacientů, u kterých se vyskytla periferní neuropatie, činil medián doby nástupu periferní neuropatie 9,1 týdnů. Pacientům, u kterých došlo z důvodu periferní neuropatie k ukončení léčby, byl před ukončením léčby jedním nebo více přípravky podán medián 5 dávek přípravku ADCETRIS+CHP (A + CHP).

Mezi pacienty, u kterých se vyskytla periferní neuropatie, činil medián doby sledování od ukončení léčby do posledního hodnocení přibližně 177 týdnů. U většiny pacientů (64 %), u kterých se vyskytla periferní neuropatie, bylo v době posledního hodnocení zaznamenáno vymizení nebo zlepšení jejich symptomů periferní neuropatie. Medián doby od nástupu do odeznění nebo zlepšení příhod periferní neuropatie činil 19 týdnů (pohyboval se mezi 0 a 205 týdny).

Reakce související s infúzí

Monoterapie

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

Kombinovaná terapie

Reakce související s infúzí, jako např. bolest hlavy, vyrážka, bolest zad, zvracení, zimnice, nauzea, dyspnoe, svědění, kašel, bolest v místě infuze a pyrexie byly hlášeny u 8 % pacientů. Byly hlášeny anafylaktické reakce (viz bod 4.4). K příznakům anafylaktické reakce mohou patřit, mimo jiné, urtikarie, angioedém, hypotenze a bronchospasmus.

Imunogenita

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

Přítomnost protilátek proti brentuximab vedotinu nekorelovala s klinicky významným snížením hladin brentuximab vedotinu v séru a nevedla ke snížení účinnosti brentuximab vedotinu. I když přítomnost protilátek proti brentuximab vedotinu nemusí nutně předpovídat rozvoj IRR, u pacientů s trvale pozitivními protilátkami proti léku (ADA) byl pozorován vyšší výskyt IRR než u pacientů s přechodnou ADA pozitivitou a pacientů, kteří na ADA nikdy pozitivní nebyli.

Byl zjištěn trend zvýšené clearance brentuximab vedotinu u pediatrických pacientů s potvrzenou pozitivitou na ADA. Žádní pacienti ve věku < 12 let (0 z 11) se nestali trvale ADA pozitivními a 2 pacienti ve věku ≥ 12 let (2 z 23) se stali trvale ADA pozitivními.

Pediatrická populace

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

Starší populace

Monoterapie

Bezpečnostní profil u starších pacientů se všeobecně shoduje s bezpečnostním profilem u dospělých pacientů. Starší pacienti však mohou být náchylnější k příhodám, jako je pneumonie, neutropenie a febrilní neutropenie.

Kombinovaná terapie

Výskyt nežádoucích účinků u starších pacientů (≥ 60 let; n = 186 [21 %]) byl ve všech léčebných ramenech podobný. U starších pacientů bylo hlášeno více závažných nežádoucích účinků a úprav dávky (včetně odložení a snížení dávky a ukončení léčby) než v celé sledované populaci. Pokročilý věk byl v obou ramenech rizikovým faktorem pro výskyt febrilní neutropenie. U starších pacientů, u kterých byla provedena primární profylaxe s G-CSF, byl výskyt neutropenie a febrilní neutropenie nižší než u pacientů, u kterých primární profylaxe s G-CSF provedena nebyla.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

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

4.9 Předávkování

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

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

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

Mechanismus účinku

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

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

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

Farmakodynamické účinky

Srdeční elektrofyziologie

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

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

Klinická účinnost a bezpečnost

Hodgkinův lymfom

Studie C25003

Účinnost a bezpečnost přípravku ADCETRIS byla hodnocena v randomizované, otevřené, dvouramenné multicentrické studii u 1334 pacientů s dosud neléčeným pokročilým HL v kombinaci s chemoterapií (doxorubicin [A], vinblastin [V] a dacarbazin [D] [AVD]). Všichni pacienti měli histologicky potvrzené onemocnění s expresí CD30. U 62 % pacientů byla zjištěna extranodální

ložiska. Z těchto 1334 pacientů bylo 664 pacientů randomizováno do ramene s přípravkem ADCETRIS + AVD a 670 pacientů bylo randomizováno do ramene s ABVD (doxorubicin [A], bleomycin [B], vinblastin [V] a dacarbazin [D]). Pacienti byli rozděleni podle rizikových faktorů na základě Mezinárodního projektu prognostických faktorů (International Prognostic Factor Project, IPFP) a regionů. Pacienti byli léčeni v 1. a 15. den každého 28denního cyklu dávkou 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS podávanou intravenózní infuzí trvající 30 minut + 25 mg/m² doxorubicinu, 6 mg/m² vinblastinu a 375 mg/m² dacarbazinu. Medián počtu podaných cyklů byl 6 (v rozmezí 1 až 6 cyklů). Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění je uveden v tabulce 6. Nebyly zjištěny žádné významné rozdíly v charakteristice pacienta a onemocnění mezi oběma rameny.

Tabulka 6: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 3 u dosud neléčeného HL

| Charakteristika pacientů | ADCETRIS + AVD n = 664 | ABVD n = 670 |
|---|---------------------------|--------------------------|
| Medián věku, roky (rozmezí) | 35 let (18-82) | 37 let (18-83) |
| Pacienti ≥ 65 let n (%) | 60 (9) | 62 (9) |
| Pohlaví n (%) | 378 M (57) 286 Ž (43) | 398 M (59) 272 Ž (41) |
| Výkonnostní stav ECOG (%) | | |
| 0 | 376 (57) | 378 (57) |
| 1 | 260 (39) | 263 (39) |
| 2 | 28 (4) | 26 (4) |
| Chybí | 0 | 2 |
| Charakteristika onemocnění | | |
| Medián doby od diagnózy HL po první dávku (rozmezí) | 0,92 měs. (0,1-21,4) | 0,89 měs. (0,0-81,4) |
| Stadium onemocnění ^a při počáteční diagnóze HL, n (%) | | |
| III | 237 (36) | 246 (37) |
| IV | 425 (64) | 421 (63) |
| Neuplatňuje se | 1 (< 1) | 1 (< 1) |
| Chybí | 0 | 2 (< 1) |
| Extranodální postižení v době diagnózy, n (%) | 411 (62) | 416 (62) |
| Rizikové faktory dle IPFP ^b , n (%) | | |
| 0-1 | 141 (21) | 141 (21) |
| 2-3 | 354 (53) | 351 (52) |
| 4-7 | 169 (25) | 178 (27) |
| Postižení kostní dřeně v době diagnózy nebo vstupu do studie, n (%) | 147 (22) | 151 (23) |
| B symptomy ^a n (%) | 400 (60) | 381 (57) |

a) Klasifikace dle Ann Arbor

b) IPFP = Mezinárodní projekt prognostických faktorů

Primárním cílovým parametrem ve studii C25003 bylo modifikované PFS (mPFS) dle hodnocení nezávislé komise (IRF) definované jako doba od randomizace do progresu onemocnění, úmrtí nebo důkazu neúplné odpovědi (non-CR) po dokončení léčby první linie dle IRF následované následnou protinádorovou léčbou. Doba modifikované příhody byla stanovena jako datum prvního PET vyšetření po dokončení léčby první linie, které prokázalo nepřítomnost kompletní odpovědi (CR), což je definováno jako Deauville skóre ≥ 3. V žádném z léčebných ramen nebylo dosaženo mediánu modifikovaného PFS dle hodnocení IRF. Výsledky v populaci intent-to-treat (ITT) ukázaly statisticky významné zlepšení modifikovaného PFS při podávání přípravku ADCETRIS+ AVD se stratifikovaným poměrem rizik 0,770 (95 % CI, 0,603; 0,983; p = 0,035), což naznačuje 23 % snížení rizika příhod modifikovaného PFS při podávání přípravku ADCETRIS+ AVD versus ABVD.

Předem specifikovaná analýza mPFS podle stadia onemocnění ukázala, že pro pacienty s onemocněním stadia IV měla léčba větší klinický přínos než pro populaci ITT, s nestratifikovaným poměrem rizik 0,71 (95 % CI, 0,53; 0,96), což naznačuje 29 % snížení rizika příhod modifikovaného PFS při podávání přípravku ADCETRIS+ AVD versus ABVD. U ITT populace mělo 846 pacientů (64 %) onemocnění ve stadiu IV.

Výsledky účinnosti u modifikovaného PFS a celkového přežití (OS) v populaci ITT a u pacientů s onemocněním stadia IV jsou uvedeny v tabulce 7.

Tabulka 7: Výsledky účinnosti léčby u pacientů s dosud neléčeným HL léčených dávkou 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS + AVD v 1. a 15. den 28 denního cyklu (ITT a stadium IV)

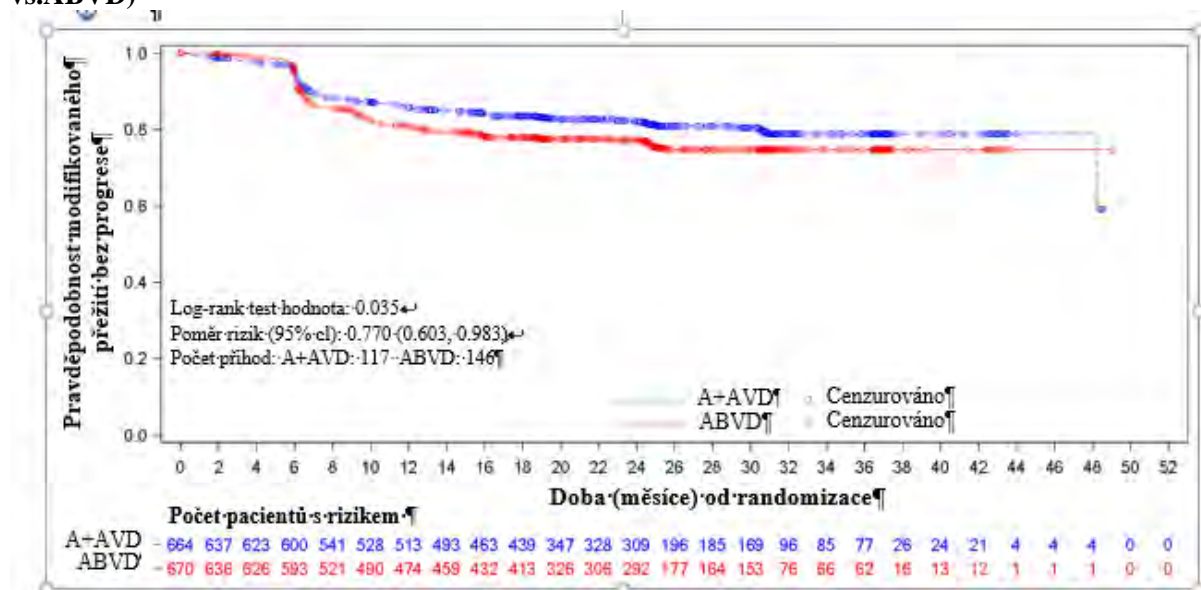
| | Populace Intent to Treat (ITT) | | | Pacienti s onemocněním stadia IV | | |
|--|--------------------------------|--------------------------------|---|----------------------------------|--------------------------------|---|
| | ADCETRIS + AVD n = 664 | ABVD n = 670 | Stratifikovaný poměr rizik a hodnota p | ADCETRIS + AVD n = 425 | ABVD n = 421 | Nestratifikovaný poměr rizik a hodnota p |
| Počet příhod (%) | 117 (18) | 146 (22) | 0,77 (95 % CI [0,60, 0,98]) | 77 (18) | 102 (24) | 0,71 (95 % CI [0,53, 0,96]) |
| Odhadované mPFS ^a dle IRF po 2 letech (%) | 82,1 (95 % CI [78,8, 85,0]) | 77,2 (95 % CI [73,7, 80,4]) | hodnota p = 0,035 | 82,0 (95 % CI [77,8, 85,5]) | 75,3 (95 % CI [70,6, 79,3]) | hodnota p = 0,023 |
| Celkové přežití ^b Počet úmrtí (%) | 28 (4) | 39 (6) | 0,73 (95 % CI [0,45, 1,18]) hodnota p = 0,199 | 14 (3) | 26 (6) | 0,51 (95 % CI [0,27, 0,97]) hodnota p = 0,037 |

a) V době analýzy činil medián doby sledování modifikovaného PFS u obou ramen 24,6 měsíců

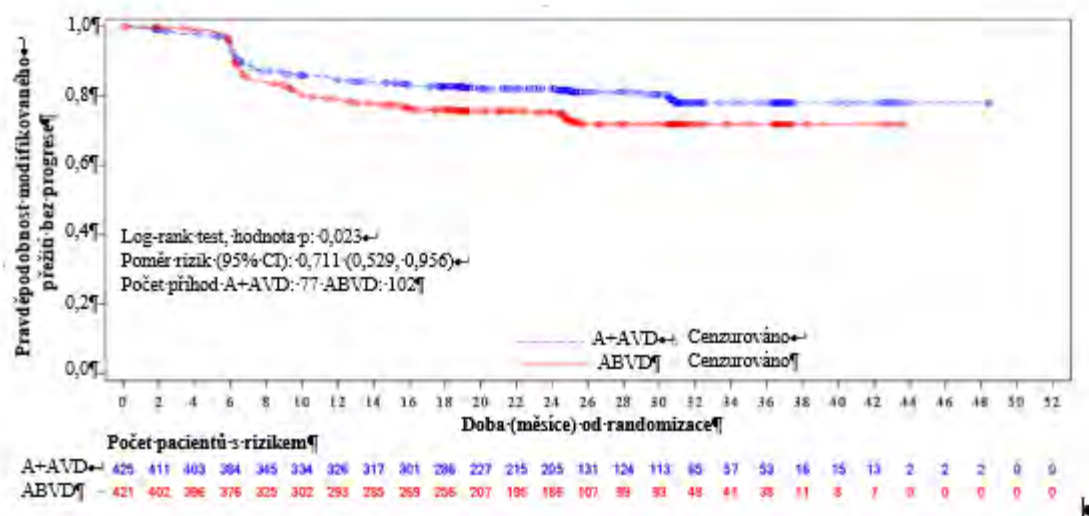
b) Data z předběžné analýzy OS

c) Hodnota p pro onemocnění stadia IV není přizpůsobena pro multiplicitu.

Obrázek 1: Modifikované přežití bez progresse podle IRF v ITT populaci (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Obrázek 2: Modifikované přežití bez progresce podle IRF u pacientů s onemocněním stadia IV (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Všechny další sekundární cílové parametry, včetně četnosti CR a ORR na konci režimu randomizace, četnosti CR na konci léčby první linie a četnost negativity PET vyšetření na konci 2. cyklu, doby trvání odpovědi (DOR), doby trvání kompletní remise (DOCR), přežití bez příznaků onemocnění (DFS,) a přežití bez události (EFS), vykazovaly tendenci ve prospěch přípravku ADCETRIS + AVD, jak v populaci ITT, tak v populaci se stadiem IV.

Byly provedeny analýzy modifikovaného PFS dle IRT u předem specifikovaných podskupin podle věku, regionu, výchozího stadia nádorového onemocnění, výchozích mimouzlinových manifestací, počtu rizikových faktorů IPFP, výchozích B-symptomů, PET vyšetření v cyklu 2, Deauville skóre PET vyšetření v cyklu 2 a podávání alternativní medikace v první linii léčby (AFM). Ve většině podskupin vykazovaly analýzy konzistentní tendenci ve prospěch pacientů, kterým byl podáván přípravek ADCETRIS + AVD ve srovnání s pacienty léčenými ABVD. Účinnost v populaci starších pacientů (pacienti ≥ 60 let [n = 186] [HR = 1,00, 95 % CI (0,58, 1,72)] a ≥ 65 let [n = 122] [HR = 1,01, 95 % CI (0,53, 1,94)]) a pacientů bez mimouzlinových manifestací (n = 445) (HR = 1,04, 95 % CI [0,67, 1,62]) nevykazovala žádný klinicky významný rozdíl mezi oběma rameny.

Byly provedeny post-hoc analýzy modifikovaného PFS dle IRT u předem specifikovaných podskupin pacientů s onemocněním stadia IV podle věku, regionu, výchozích mimouzlinových manifestací, počtu rizikových faktorů IPFP, výchozích B-symptomů, výchozího stavu ECOG a pohlaví. Ve většině podskupin vykazovaly analýzy konzistentní tendenci ve prospěch pacientů, kterým byl podáván přípravek ADCETRIS + AVD ve srovnání s pacienty léčenými ABVD. U pacientů s onemocněním ve stadiu IV s hlášenými extranodálními ložisky ([n = 722] [HR = 0,69, 95 % CI (0,50, 0,94)]) byl zjištěn přínos podle mPFS (dle IRF). U pacientů s onemocněním ve stadiu IV bez hlášených extranodálních ložisek, nebyl v době analýzy ([n = 85] [HR = 1,49, 95 % CI (0,51, 4,31)]) prokázán žádný přínos. Význam tohoto nálezu u pacientů s HL ve stadiu IV bez extranodálních ložisek není stanoven kvůli malému počtu pacientů a nízkému počtu případů (14 příhod). Účinnost u starších pacientů s onemocněním stadia IV v rameni A + AVD (pacienti ≥ 60 let [n = 118] [HR = 0,80, 95 % CI (0,42, 1,53)] a ≥ 65 let [n = 78] [HR = 0,78, 95 % CI (0,36, 1,67)]) vykazovala větší přínos léčby než u starších pacientů v populaci ITT.

V populaci ITT podstoupilo o 33 % méně pacientů léčených přípravkem ADCETRIS + AVD následnou záchrannou chemoterapii (n = 66), vysokodávkovou chemoterapii a transplantaci (n = 36) než v populaci pacientů léčených ABVD (n = 99, repektive n = 54). V populaci s onemocněním stadia IV podstoupilo o 35 % méně pacientů léčených přípravkem ADCETRIS + AVD následnou záchrannou chemoterapii (n = 45), než v populaci pacientů léčených ABVD (n = 99) a o 22 % méně pacientů léčených přípravkem ADCETRIS + AVD podstoupilo vysokodávkovou chemoterapii a transplantaci (n = 29) než v populaci pacientů léčených ABVD (n = 37).

30bodový dotazník hodnotící kvalitu života Evropské organizace pro výzkum a léčbu rakoviny (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire, EORTC-QLQ-C30) neprokázal žádný klinicky významný rozdíl mezi oběma rameny jak v populaci ITT, tak v populaci se stadiem IV.

Studie SGN35-005

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

Způsobilí pacienti museli mít alespoň jeden z následujících rizikových faktorů:

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

Tabulka 8: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 3 u HL po prodělané ASCT

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

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

^{b)} Stratifikační faktory u randomizace.

Výsledky účinnosti jsou uvedeny v tabulce 9. Primární cílový parametr PFS byl splněn a ukázal rozdíl v mediánu PFS 18,8 měsíců ve prospěch léčebného ramene.

Tabulka 9: Výsledky účinnosti u pacientů s HL při zvýšeném riziku relapsu nebo progresu po ASCT léčených přípravkem ADCETRIS v dávce 1,8 mg/kg podávaným každé 3 týdny

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

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

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

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

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

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

Analýzy post-hoc rizikových faktorů

Post-hoc analýzy se prováděly, aby bylo možné vyhodnotit dopad zvýšeného rizika (počet rizikových faktorů) na klinický přínos (tabulka 10). Reprezentativní rizikové faktory pro tyto analýzy byly:

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

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

Tabulka 10: Shrnutí PFS podle IRF a OS podle počtu rizikových faktorů ve studii fáze 3 u HL po ASCT

| Přežití bez progresse podle IRF | | | | | | |
|---|--|-------------------|-----------------------------------|--------------------|-----------------------------------|-------------------|
| | Počet rizikových faktorů = 1 | | Počet rizikových faktorů ≥ 2 | | Počet rizikových faktorů ≥ 3 | |
| | ADCETRIS n = 21 | Placebo n = 28 | ADCETRIS n = 144 | Placebo n = 136 | ADCETRIS n = 82 | Placebo n = 84 |
| Počet pacientů s progresí onemocnění nebo úmrtím ^a (%) | 9 (43) | 7 (25) | 51 (35) | 68 (50) | 32 (39) | 49 (58) |
| Poměr stratifikovaného rizika | 1,65 (95 % CI [0,60, 4.55]) ^b | | 0,49 (95 % CI [0.34, 0.71]) | | 0,43 (95 % CI [0.27, 0.68]) | |
| Celkové přežití | | | | | | |
| | Počet rizikových faktorů = 1 | | Počet rizikových faktorů ≥ 2 | | Počet rizikových faktorů ≥ 3 | |
| | ADCETRIS n = 21 | Placebo n = 28 | ADCETRIS n = 144 | Placebo n = 136 | ADCETRIS n = 82 | Placebo n = 84 |
| Počet úmrtí ^c (%) | 5 (24) | 1 (4) | 23 (16) | 24 (18) | 15 (18) | 16 (19) |
| Poměr stratifikovaného rizika | 7,94 (95 % CI [0,93, 68,06]) ^b | | 0,94 (95 % CI [0,53, 1,67]) | | 0,92 (95 % CI [0,45, 1,88]) | |

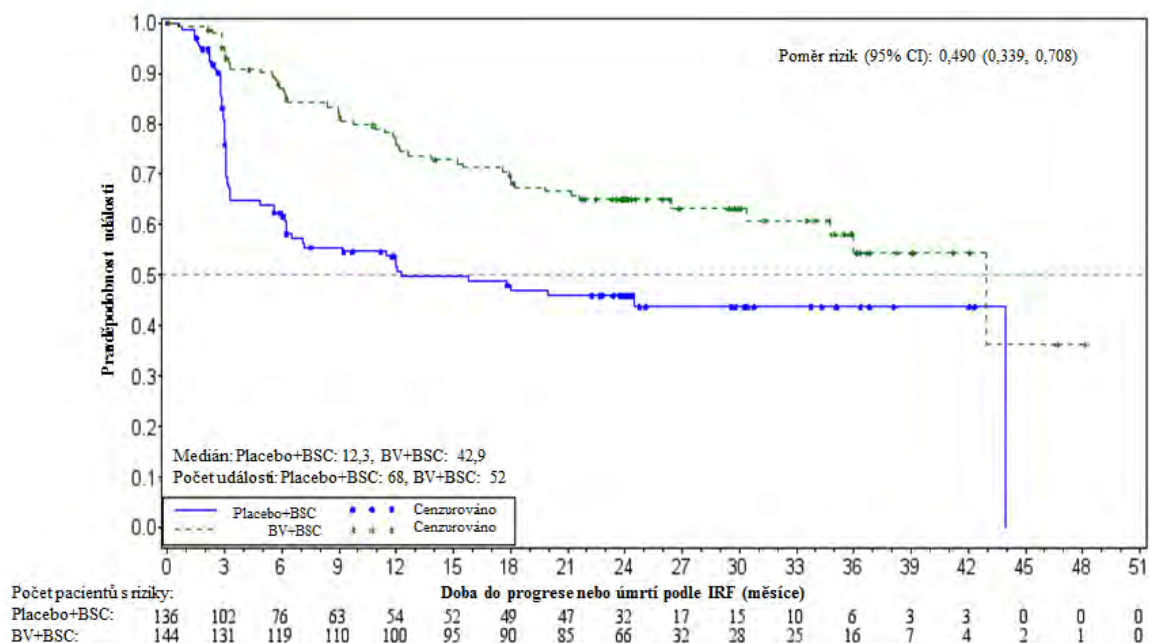
a) Úmrtí bez buď předchozí progresse, nebo více než jedné zmeškané hodnotící návštěvy.

b) Naznačuje výsledky z nestratifikované analýzy.

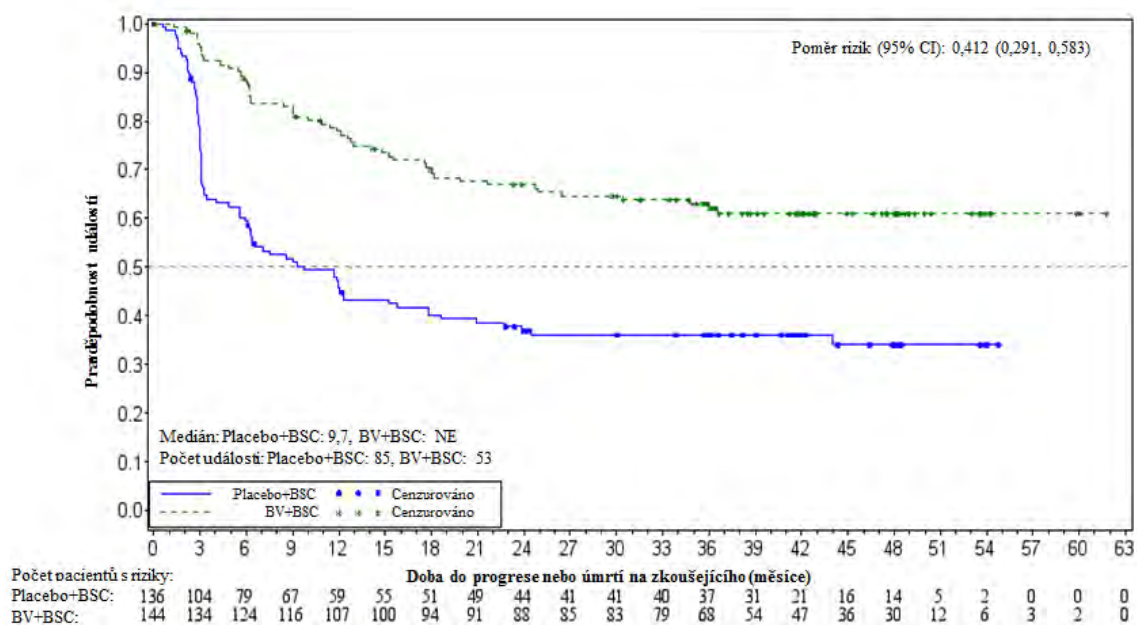
c) Případy jsou úmrtí z jakékoliv příčiny.

V době aktualizované analýzy (3 roky následného sledování) u pacientů se 2 nebo více rizikovými faktory byl poměr rizik pro PSF podle IRF 0,49 (95 % CI [0,34, 0,71]) a poměr rizik pro PFS podle zkoušejících byl 0,41 (95 % CI [0,29, 0,58]) (viz obrázky 3 a 4).

Obrázek 3: Kaplan-Meierův graf PFS podle IRF u pacientů s ≥ 2 rizikovými faktory



Obrázek 4: Kaplan-Meierův graf PFS na zkoušejícího u pacientů s ≥ 2 rizikovými faktory



Studie SG035-0003

Účinnost a bezpečnost přípravku ADCETRIS podávaného v monoterapii byla hodnocena v pivotní otevřené, jednoramenné, multicentrické studii u 102 pacientů s relabujícím nebo refrakterním HL. Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění je uveden v tabulce 11 níže.

Tabulka 11: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 2 u relabujícího nebo refrakterního HL

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

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

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

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

Poměr objektivní odpovědi (ORR) podle hodnocení IRF činil 75 % (76 ze 102 pacientů v populaci intent-to-treat [ITT]) a zmenšení nádoru bylo dosaženo u 94 % pacientů. Kompletní remise (CR) dosáhlo 33 % (34 ze 102 pacientů v ITT populaci). Medián celkového přežití (OS) je 40,5 měsíce (medián doby sledování (doba do úmrtí nebo posledního kontaktu) od první dávky byl 35,1 měsíce (rozmezí 1,8 až 72,9+ měsíce). Odhadovaná celková míra přežití po 5 letech činila 41 % (95 % CI [31 %, 51 %]). Hodnocení prováděná zkoušejícími se většinou shodovala s nezávislým hodnocením snímků. Z léčených pacientů pak 8 pacientů s léčebnou odpovědí podstoupilo alogenní transplantaci kmenových buněk. Další výsledky účinnosti viz tabulka 12.

Tabulka 12: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním Hodgkinovým lymfomem léčených přípravkem ADCETRIS v dávce 1,8 mg/kg podávaným každé 3 týdny

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

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

^{b)} Nelze určit.

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

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

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

Studie C25007

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

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

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

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

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

Studie SGN35-006 (studie opakované léčby)

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

Systemový anaplastický velkobuněčný lymfom

Studie SGN35-014

Účinnost a bezpečnost přípravku ADCETRIS se vyhodnocovala v randomizovaném, dvojitě zaslepeném aktivně kontrolovaném multicentrickém klinickém hodnocení se 452 pacienty s dosud neléčeným CD30+ PTCL v kombinaci s cyklofosfamidem [C], doxorubicinem [H] a prednisonem [P] (CHP). Podmínkou zařazení do klinického hodnocení byla exprese CD30 \geq 10 % potvrzená imunohistochemickým vyšetřením. Zařazování byli pouze pacienti s CD30 + PTCL, kteří byli způsobilí pro režim na bázi cyklofosfamidu [C], doxorubicinu [H], vinkristinu [O] a prednisonu [P] [CHOP]). Kombinace ADCETRIS + CHP nebyla studována u všech podtypů PTCL. Zařazované podtypy PTCL jsou uvedeny v tabulce 13. Ze 452 pacientů 226 bylo randomizováno k léčbě přípravkem ADCETRIS + CHP a 226 pacientů bylo randomizováno k léčbě s CHOP. Randomizace byla rozvrstvená podle ALK na základě pozitivního sALCL oproti všem ostatním podtypům a na základě skóre mezinárodního prognostického indexu (IPI). Pacienti byli léčeni přípravkem ADCETRIS podávaným jako intravenózní infuze po dobu 30 minut 1. den každého 21denního cyklu po dobu 6 až 8 cyklů + CHP. Medián počtu podaných cyklů byl 6 (v rozsahu 1 až 8 cyklů); 70 % pacientů dostalo 6 cyklů léčby a 18 % dostalo 8 cyklů léčby. Tabulka 13 uvádí shrnutí výchozích charakteristik pacientů a onemocnění.

Tabulka 13: Shrnutí výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 3 s dosud neléčeným PTCL (ITT a sALCL)

| Charakteristiky pacienta | Populace ITT | | Populace sALCL ^b | |
|--|------------------------------|-----------------|------------------------------|-----------------|
| | ADCETRIS + CHP n = 226 | CHOP n = 226 | ADCETRIS + CHP n = 162 | CHOP n = 154 |
| Medián věku (rozsah) | 58,0 (18-85) | 58,0 (18-83) | 55,0 (18-85) | 54,0 (18-83) |
| Pacienti ve věku ≥ 65 let (%) | 69 (31) | 70 (31) | 38 (23) | 36 (23) |
| Mužské pohlaví, n (%) | 133 (59) | 151 (67) | 95 (59) | 110 (71) |
| Stav ECOG, 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) |
| Charakteristiky onemocnění | | | | |
| Diagnóza na základě lokálního hodnocení, n (%) ^a | | | | |
| sALCL | 162 (72) | 154 (68) | 162 (100) | 154 (100) |
| ALK-pozitivní | 49 (22) | 49 (22) | 49 (30) | 49 (32) |
| ALK-negativní | 113 (50) | 105 (46) | 113 (70) | 105 (68) |
| Periferní T-buněčný lymfom (PTCL-NOS) | 29 (13) | 43 (19) | NA | NA |
| Angioimunoblastický T-buněčný lymfom (AITL) | 30 (13) | 24 (11) | NA | NA |
| T-buněčná leukémie / lymfom dospělých (ATLL) | 4 (2) | 3 (1) | NA | NA |
| T-buněčný lymfom asociovaný s enteropatií (EATL) | 1 (0) | 2 (1) | NA | NA |
| Medián času od diagnózy po první dávku, měsíce (rozsah) | 0,8 (0, 19) | 0,9 (0, 10) | 0,8 (0, 19) | 0,9 (0, 10) |
| Stadium onemocnění při stanovení diagnózy PTCL, n (%) | | | | |
| Stadium I | 12 (5) | 9 (4) | 12 (7) | 7 (5) |
| Stadium II | 30 (13) | 37 (16) | 22 (14) | 27 (18) |
| Stadium III | 57 (25) | 67 (30) | 29 (18) | 46 (30) |
| Stadium IV | 127 (56) | 113 (50) | 99 (61) | 74 (48) |
| Skóre 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) |
| Extranodální postižení v době diagnózy, n (%) | | | | |
| ≤ 1 site | 142 (63) | 146 (65) | 94 (58) | 95 (62) |
| > 1 site | 84 (37) | 80 (35) | 68 (42) | 59 (38) |
| Výchozí postižení kostní dřeně na základě biopsie lymfomu, n (%) | | | | |
| Ano | 30 (13) | 34 (15) | 15 (9) | 13 (8) |
| Ne | 196 (87) | 192 (85) | 147 (91) | 141 (92) |

^{a)} Podle klasifikace WHO 2008.

^{b)} U pacientů s lokálně diagnostikovaným sALCL.

Primárním cílovým parametrem studie SGN35-014 bylo PFS podle IRF definovaným jako čas od data randomizace do data prvního zdokumentování progresu onemocnění, úmrtí z jakékoli příčiny nebo podání následné protinádorové léčby k léčení reziduálního nebo progresivního onemocnění, podle toho, který stav nastane dříve. Podání následné konsolidační radioterapie, následné chemoterapie pro účely mobilizace kmenových buněk periferní krve nebo konsolidační transplantace autologních nebo alogenních kmenových buněk nebyly považovány za progresi onemocnění ani za zahájení nové protinádorové léčby.

Hlavními sekundárními cílovými parametry byly PFS podle IRF u pacientů s centrálně potvrzeným sALCL, výskytem CR podle IRF po dokončení zkoušené léčby, OS a ORR podle IRF po dokončení zkoušené léčby, které se zkoušely postupem tzv. fixed-sequence zkoušení podle statistické významnosti PFS podle IRF.

Primární cílový parametr a alfa-chráněné klíčové sekundární cílové parametry, které se hodnotily hierarchicky, byly splněny. Medián PFS podle IRF v populaci ITT byl 48,2 měsíce ve skupině ADCETRIS + CHP oproti mediánu 20,8 měsíce ve skupině CHOP. Stratifikace poměru rizik byla 0,71 (95 % IS: 0,54; 0,93; $p = 0,011$), což naznačuje 29% snížení rizika událostí PFS při ADCETRIS + CHP oproti CHOP. U celkového přežití byl stratifikovaný poměr rizika 0,66 (95 % IS: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), což je 34 % snížení rizika událostí OS u ADCETRIS + CHP versus CHOP.

PFS podle IRF pro pacienty s centrálně potvrzeným sALCL bylo předem stanoveným klíčovým sekundárním cílovým parametrem. Medián PFS podle IRF byl 55,7 měsíce ve skupině ADCETRIS + CHP oproti mediánu 54,2 měsíce ve skupině CHOP. Stratifikovaný poměr rizika 0,59 (95 % IS: 0,42; 0,84, $p = 0,024$), kompatibilní se statisticky významným 41 % snížením rizika událostí PFS u ADCETRIS + CHP versus CHOP (p -hodnota = 0,003), viz obrázek 5 a tabulka 14.

U pacientů s lokálně diagnostikovaným sALCL byly provedeny analýzy podskupin. U celkového přežití byl stratifikovaný poměr rizika 0,54 (95 % IS: 0,34; 0,87), což je 46 % snížení rizika událostí OS u ADCETRIS + CHP versus CHOP, viz obrázek 6. Na konci léčby byl výskyt CR podle hodnocení IRF 71,0 % u pacientů ve skupině ADCETRIS + CHP ve srovnání s 53,2 % u pacientů ve skupině CHOP s rozdílem 17,7 % (95 % IS: 7,2 %; 28,3 %). Na konci léčby byl výskyt ORR podle hodnocení IRF 87,7 % u pacientů ve skupině ADCETRIS + CHP ve srovnání s 70,8 % u pacientů ve skupině CHOP s rozdílem 16,9 % (95 % IS: 8,1 %; 25,7 %). V podskupině pacientů s ALK+sALCL a ALK-sALCL byl stratifikovaný poměr rizika pro PFS na IRF 0,29 (95 % IS: 0,11; 0,79) a 0,65 (95 % IS: 0,44; 0,95).

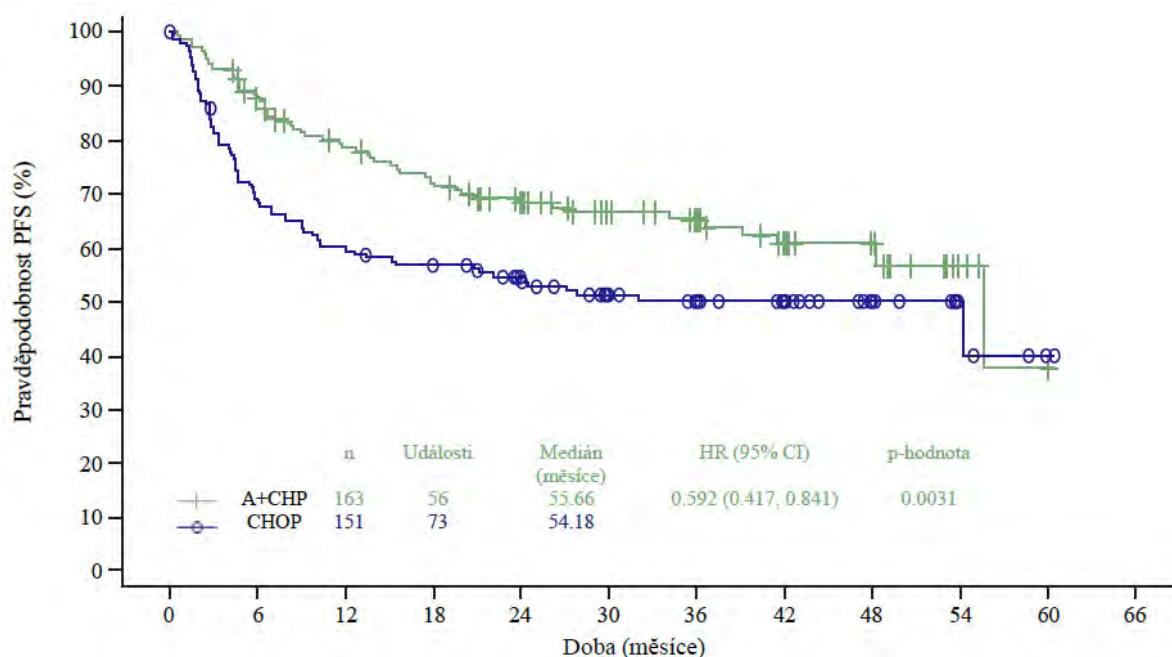
Tabulka 14: Výsledky účinnosti léčby pacientů s dosud neléčeným sALCL léčených 1,8 mg/kg přípravku ADCETRIS 1. den 3týdenního cyklu

| | ADCETRIS + CHP n = 162 ^a | CHOP n = 154 ^a |
|--|---|-------------------------------------|
| PFS podle IRF | | |
| Počet pacientů s událostí PFS, n (%) | 56 (34) | 73 (48) |
| Medián PFS, měsíce (95 % CI) | 55,66 (48,20; NE) | 54,18 (13,44; NE) |
| Poměr rizika (95 % CI) ^b | 0,59 (0,42; 0,84) | |
| Hodnota-p ^c | 0,0031 | |
| Odhadované PFS (95 % CI)^d v: | | |
| 6 měsících | 88,0 % (81,8 %; 92,2 %) | 68,4 % (60,3 %; 75,2 %) |
| 12 měsících | 78,7 % (71,4 %; 84,4 %) | 60,3 % (51,9 %; 67,6 %) |
| 24 měsících | 68,4 % (60,4 %; 75,2 %) | 53,9 % (45,5 %; 61,5 %) |
| 36 měsících | 65,5 % (57,1 %; 72,7 %) | 50,2 % (41,6 %; 58,1 %) |
| OS^e | | |
| Počet úmrtí (%) | 29 (18) | 44 (29) |
| Medián OS, měsíce (95 % CI) | NE (NE, NE) | NE (NE, NE) |
| Poměr rizika (95 % CI) ^b | 0,54 (0,34; 0,87) | |
| Hodnota-p ^{c,f} | 0,0096 | |
| Míra CR^g | | |
| % (95 % CI) | 71 % (63,3 %; 77,8 %) | 53 % (45,0 %; 61,3 %) |
| Hodnota-p ^{f,h} | 0,0004 | |
| ORR^g | | |
| % (95 % CI) | 88 % (81,6 %; 92,3 %) | 71 % (62,9 %; 77,8 %) |
| Hodnota-p ^{f,h} | < 0,0001 | |

CR = kompletní remise; IRF = nezávislá hodnotící instituce; NE: neodhadnutelné; ORR = výskyt objektivní odpovědi; PFS = přežití bez progresu.

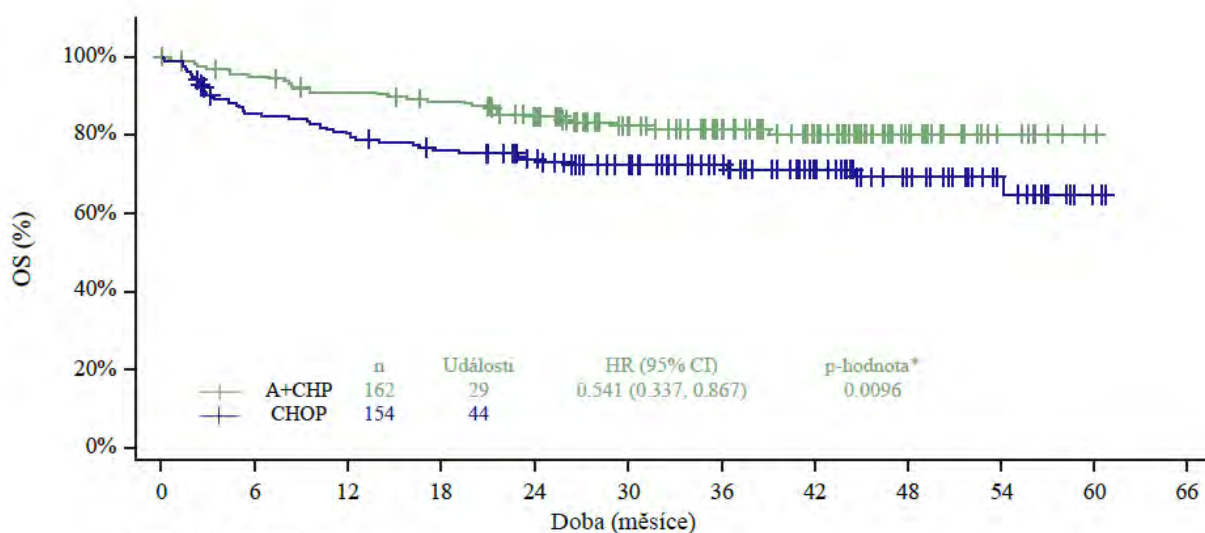
- a) PFS na IRF se počítá z pacientů s centrálně potvrzeným sALCL, s n = 163 pacientů ve skupině A + CHP a n = 151 ve skupině CHOP. OS, CR a ORR se počítají u pacientů s lokálně diagnostikovaným sALCL.
- b) Poměr rizika (A + CHP / CHOP) a 95 % intervaly spolehlivosti vycházejí z rozvrstvení Coxova regresního modelu proporčního rizika s faktory rozvrstvení (ALK pozitivní sALCL oproti všem ostatním a skóre mezinárodního prognostického indexu [IPI] na začátku studie). Poměr rizika < 1 je ve prospěch skupiny A + CHP.
- c) Hodnota p je vypočtena pomocí stratifikace log-rank testu.
- d) Výskyt PFS je odhadnut pomocí Kaplanových-Meierových metod a 95 % CI je vypočítán pomocí metody komplementární log-log transformace.
- e) Medián sledování OS ve skupině s přípravkem ADCETRIS + CHP byl 38,5 měsíce; ve skupině CHOP byl 41,0 měsíce.
- f) p-hodnota se pro multiplicity neupravuje.
- g) Odpověď podle kritérií mezinárodní pracovní skupiny z roku 2007 na konci léčby.
- h) Hodnota p je vypočtena pomocí stratifikovaného Cochranova-Mantelovho-Haenszelovho testu.

Obrázek 5: Přežití bez progresce podle IRF v populaci sALCL (ADCETRIS + CHP oproti CHOP)



| | Počet (n) s rizikem | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|---|
| A+CHP: | 163 | 135 | 117 | 106 | 87 | 64 | 50 | 28 | 17 | 5 | 2 | 0 |
| CHOP: | 151 | 101 | 89 | 82 | 64 | 53 | 44 | 30 | 16 | 5 | 1 | 0 |

Obrázek 6: Celkové přežití v populaci sALCL (ADCETRIS + CHP oproti CHOP)



| | Počet (n) s rizikem | | | | | | | | | | | |
|--------|---------------------|-----|-----|-----|-----|----|----|----|----|----|---|---|
| A+CHP: | 162 | 151 | 143 | 137 | 121 | 93 | 75 | 53 | 26 | 9 | 2 | 0 |
| CHOP: | 154 | 127 | 119 | 111 | 99 | 85 | 70 | 51 | 30 | 15 | 2 | 0 |

* p-hodnota celkového přežití se pro multiplicity neupravuje.

Účinnost a bezpečnost přípravku ADCETRIS jako jediné účinné látky byla hodnocena v otevřené, jednoramenné, multicentrické studii u 58 pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL. Shrnutí výchozích charakteristik pacientů a onemocnění viz Tabulka 15 níže.

Tabulka 15: Shrnutí výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii fáze 2 relabujícího nebo refrakterního sALCL

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

^{a)} Jeden pacient měl výchozí stav ECOG 2, což bylo protokolem zakázáno, a je to zachyceno jako: Nesplňuje kritéria pro zařazení.

^{b)} Primární refrakterní sALCL je definován jako neschopný dosáhnout kompletní remise vůči nebo s progresí do 3 měsíců po ukončení léčby první linie.

Medián doby od počáteční diagnózy sALCL po první dávku přípravku ADCETRIS byl 16,8 měsíců.

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

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

Poměr objektivní odpovědi (ORR) podle hodnocení IRF činil 86 % (50 z 58 pacientů v populaci intent-to-treat [ITT]) a zmenšení nádoru (jakéhokoli stupně) bylo dosaženo u 97 % pacientů. Odhadovaná doba celkového přežití po 5 letech byla 60 % (95 % CI [47 %, 73 %]) (medián doby sledování (doba do úmrtí nebo posledního kontaktu) od první dávky byl 71,4 měsíců. Hodnocení prováděná zkoušejícími se většinou shodovala s nezávislým hodnocením snímků. Z léčených pacientů pak 9 pacientů s léčebnou odpovědí podstoupilo alogenní transplantaci kmenových buněk (SCT) a dalších 9 pacientů s léčebnou odpovědí podstoupilo autologní SCT. Další výsledky účinnosti viz tabulka 16 a obrázek 7.

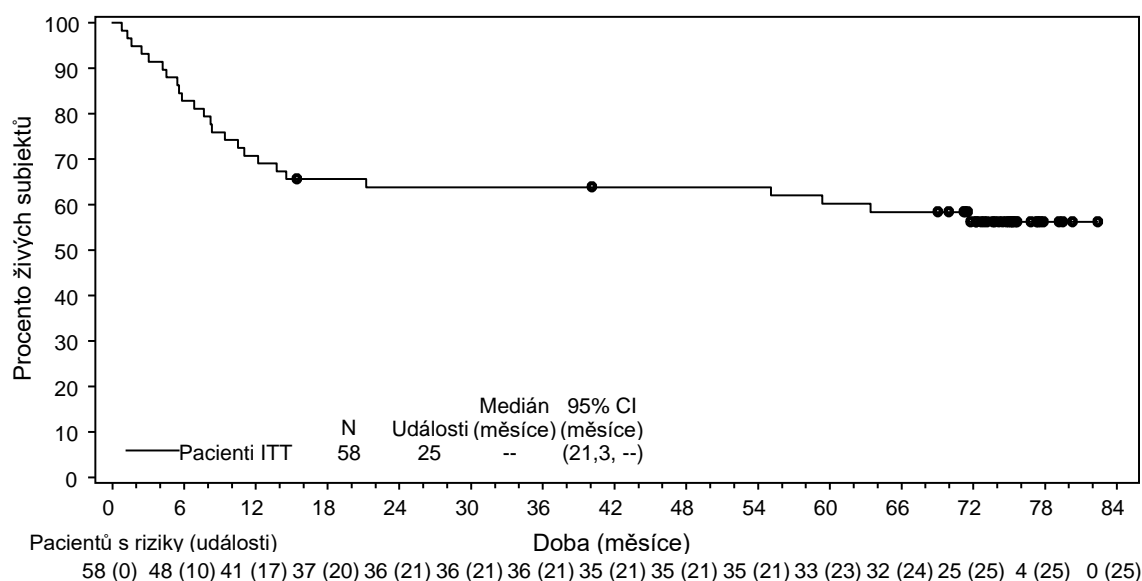
Tabulka 16: Výsledky účinnosti u pacientů s relabujícím nebo refrakterním sALCL, kterým bylo podáváno 1,8 mg/kg přípravku ADCETRIS každé 3týdny

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

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

b) Nelze určit.

Obrázek 7: Kaplan-Meierův graf OS



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

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

Studie SGN35-006 (studie opakované léčby)

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

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

Kožní T-buněčný lymfom

Studie C25001

Účinnost a bezpečnost přípravku ADCETRIS podávaného v monoterapii byla hodnocena v pilotní otevřené, randomizované, multicentrické studii fáze 3 u 128 pacientů s histologicky potvrzeným CD30+ CTCL. Pozitivita CD30 byla definována jako ≥ 10 % cílových lymfoidních buněk vykazujících membránové, cytoplazmatické a/nebo Golgiho barvení na základě imunohistochemického testu (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pacienti s diagnózou mycosis fungoides [MF] nebo primárního kožního anaplastického velkobuněčného lymfomu [pcALCL] byli pokládáni za způsobilé pro zařazení do studie. Pacienti byli rozděleni podle těchto typů onemocnění a randomizováni v poměru 1:1 k léčbě buď přípravkem ADCETRIS, nebo přípravkem methotrexát nebo bexaroten dle volby lékaře. Pacienti s pcALCL podstoupili buď předchozí radiační terapii, nebo nejméně jednu předchozí systémovou terapii a pacienti s MF podstoupili nejméně jednu předchozí systémovou terapii. Pacienti se souběžnou diagnózou systémového ALCL, Sézaryho syndromu a jiného nehodgkinského lymfomu (kromě lymfomatoidní papulózy [LyP]) byli z této studie vyloučeni. Pacienti byli léčeni přípravkem ADCETRIS v dávce 1,8 mg/kg intravenózně po dobu 30 minut každé 3 týdny až v 16 cyklech nebo přípravkem dle volby lékaře po dobu až 48 týdnů. Medián počtu podaných cyklů činil v rameni s přípravkem ADCETRIS přibližně 12 cyklů. V rameni s léčbou dle volby lékaře činil medián doby trvání léčby (počet cyklů) u pacientů, kterým byl podáván bexaroten, přibližně 16 týdnů (5,5 cyklů) a u pacientů, kterým byl podáván methotrexát, 11 týdnů (3 cykly). V tabulce 17 je uveden souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění.

Tabulka 17: Souhrn výchozích charakteristik pacientů a onemocnění ve studii CTCL fáze 3 (ITT populace)

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

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

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

Primárním cílovým parametrem byl výskyt objektivní odpovědi trvající nejméně 4 měsíce (ORR4)(trvání od první odpovědi do poslední odpovědi ≥ 4 měsíce) stanovený nezávislým posouzením globálního skóre odpovědi (GRS), které se skládá z posouzení kůže (pomocí nástroje modified Severity Weighted Assessment Tool [mSWAT], posuzováno jednotlivými zkoušejícími), radiografického vyšetření uzlin a viscerálních orgánů a detekce cirkulujících Sézaryho buněk (Olsen 2011). V tabulce 18 jsou uvedeny výsledky ORR4 a další klíčové sekundární cílové parametry.

Tabulka 18: Výsledky účinnosti u pacientů s CTCL léčených přípravkem ADCETRIS v dávce 1,8 mg/kg, podávaným každé 3 týdny (ITT populace)

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

^{a)} Vypočteno na základě vážené Holmovy metody

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

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

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

Pediatrická populace

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

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

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

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

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

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Monoterapie

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

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

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

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

Kombinovaná terapie

Farmakokinetika přípravku ADCETRIS v kombinaci s AVD byla hodnocena v jedné studii fáze 3 u 661 pacientů. Populační farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetika přípravku ADCETRIS v kombinaci s AVD odpovídá farmakokinetice přípravku ADCETRIS v monoterapii.

Po podávání 1,2 mg/kg brentuximab vedotinu ve více dávkách intravenózní infuzí každé dva týdny byly maximální sérové koncentrace ADC pozorovány ke konci infuze a eliminace vykazovala multiexponenciální pokles s hodnotou $t_{1/2\alpha}$ přibližně 4 až 5 dní. Maximální plazmatické koncentrace MMAE byly pozorovány přibližně 2 dny po skončení infuze a vykazovaly monoexponenciální pokles s hodnotou $t_{1/2\beta}$ přibližně 3 až 4 dny.

Po podávání 1,2 mg/kg brentuximab vedotinu ve více dávkách intravenózní infuzí každé dva týdny bylo průměrných koncentrací ADC a MMAE v ustáleném stavu dosaženo po 3. cyklu. Po dosažení ustáleného stavu se zdálo, že se farmakokinetika ADC s časem nemění. Akumulace ADC (hodnoceno dle AUC_{14D} mezi 1. a 3. cyklem) byla 1,27násobná. Zdálo se, že expozice MMAE (hodnoceno dle AUC_{14D} mezi 1. a 3. cyklem) se s časem snížila přibližně o 50 %.

Farmakokinetika přípravku ADCETRIS v kombinaci s CHP byla hodnocena v jedné studii fáze 3 u 223 pacientů (SGN35-014). Po vícenásobné dávce přípravku ADCETRIS 1,8 mg/kg podávané intravenózní infuzí každé 3 týdny byla farmakokinetika ADC a MMAE podobná farmakokinetice při monoterapii.

Distribuce

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

Průměrný distribuční objem v rovnovážném stavu u člověka pro ADC činil přibližně 6–10 l. Na základě odhadu populační farmakokinetiky byl typický zdánlivý centrální distribuční objem MMAE 35,5 l.

Biotransformace

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

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

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

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

Eliminace

ADC je eliminován katabolismem, stypickými odhadnutými hodnotami CL a poločasu 1,5 l/den a 4–6 dnů, v tomto pořadí.

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

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

Farmakokinetika u zvláštních populací

Populační farmakokinetická analýza prokázala, že výchozí sérová koncentrace albuminu byla významnou kovariancí clearance MMAE. Analýza ukázala, že clearance MMAE byla 2x nižší

u pacientů s nízkými koncentracemi albuminu v séru < 3,0 g/dl ve srovnání s pacienty s koncentracemi albuminu v séru v normálním rozmezí.

Porucha funkce jater

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

Porucha funkce ledvin

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

Starší pacienti

Populační farmakokinetika brentuximab vedotinu byla zkoumána v několika studiích a zahrnovala údaje 380 pacientů do věku 87 let (34 pacientů ≥ 65 - < 75 a 17 pacientů ≥ 75 let). Kromě toho byla zkoumána populační farmakokinetika brentuximab vedotinu v kombinaci s AVD a zahrnovala údaje 661 pacientů do věku 82 let (42 pacientů ≥ 65 - < 75 a 17 pacientů ≥ 75 let) V každé analýze byl zkoumán vliv věku na farmakokinetiku a bylo zjištěno, že není významným kovariátem.

Pediatrická populace

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

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

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

Účinky brentuximab vedotinu na mužskou a ženskou fertilitu nebyly studovány. Nicméně výsledky studií toxicity po opakovaném podávání u potkanů naznačují, že brentuximab vedotinu má potenciál

narušit samčí reprodukční funkci a fertilitu. Testikulární atrofie a degenerace byly částečně reverzibilní po 16týdenním období bez léčby.

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

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

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Monohydrát kyseliny citronové (pro úpravu pH)

Dihydrát natrium-citrátu (pro úpravu pH)

Dihydrát trehalosy

Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

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

6.3 Doba použitelnosti

4 roky.

Po rekonstituci/naředění má být přípravek z mikrobiologického hlediska použit okamžitě. Nicméně chemická a fyzikální stabilita po otevření před použitím byla prokázána po dobu 24 hodin při teplotě 2 °C – 8 °C.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C–8 °C).

Chraňte před mrazem.

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

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

6.5 Druh obalu a obsah balení

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

Balení s 1 injekční lahvičkou.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Obecná opatření

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

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

Návod na rekonstituci

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

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

Příprava infuzního roztoku

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

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

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

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

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

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

Stanovení velikosti dávky:

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

$$\frac{\text{dávka přípravku ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{tělesná hmotnost pacienta (kg)}}{\text{koncentrace rekonstituovaného roztoku v lahvičce (5 mg/ml)}} = \text{celková dávka přípravku ADCETRIS (ml) k dalšímu naředění}$$

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

Výpočet pro stanovení celkového potřebného počtu injekčních lahviček přípravku ADCETRIS:

$$\frac{\text{celková podávaná dávka přípravku ADCETRIS (ml)}}{\text{celkový objem v jedné lahvičce (10 ml/lahvička)}} = \text{potřebný počet lahviček přípravku ADCETRIS}$$

Tabulka 19: Příklady výpočtů pro pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí od 60 kg do 120 kg, kterým je podávána doporučená dávka 1,8 mg/kg přípravku ADCETRIS

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

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

Tabulka 20: Příklady výpočtů pro pacienty s tělesnou hmotností v rozmezí od 60 kg do 120 kg, kterým je podávána doporučená dávka 1,2 mg/kg přípravku ADCETRIS

| Hmotnost pacienta (kg) | Celková dávka = hmotnost pacienta vynásobená doporučenou dávkou [1,2 mg/kg ^a] | Celkový objem k naředění ^b = celková dávka vydělená koncentrací rekonstituovaného roztoku [5 mg/ml] | Potřebný počet lahviček = celkový objem k naředění vydělený celkovým objemem v jedné lahvičce [10 ml/lahvička] |
|------------------------|---|--|--|
| 60 kg | 72 mg | 14,4 ml | 1,44 lahviček |
| 80 kg | 96 mg | 19,2 ml | 1,92 lahviček |
| 100 kg | 120 mg | 24 ml | 2,4 lahviček |
| 120 kg ^c | 120 mg ^d | 24 ml | 2,4 lahviček |

- a) Pro sníženou dávku použijte pro výpočet 0,9 mg/kg.
 b) Ředí se ve 150 ml ředidla a podává se intravenózní infuzí trvající 30 minut každé 2 týdny jako kombinovaná léčba nebo každé 3 týdny, kdy se vyžaduje snížená dávka monoterapie.
 c) U pacientů s tělesnou hmotností vyšší než 100 kg se má pro výpočet dávky použít 100 kg.
 d) Maximální doporučená dávka je 120 mg.

Likvidace

ADCETRIS je určen pouze k jednorázovému použití.

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

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S
 Delta Park 45
 2665 Vallensbaek Strand
 Dánsko

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/12/794/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 25. října 2012

Datum posledního prodloužení registrace: 15. září 2020

10. DATUM REVIZE TEXTU

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

PŘÍLOHA II

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

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

Název a adresa výrobců biologické léčivé látky

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švýcarsko

Název a adresa výrobců odpovědných za propouštění šarží

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

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

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

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

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

- **Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)**

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

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

- **Plán řízení rizik (RMP)**

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

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

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

E. ZVLÁŠTNÍ POVINNOST USKUTEČNIT POREGISTRAČNÍ OPATŘENÍ PRO PODMÍNĚNOU REGISTRACI PŘÍPRAVKU

Tato registrace byla schválena postupem tzv. podmíněného schválení, a proto podle čl. 14 a odst. 4 nařízení (ES) č. 726/2004 držitel rozhodnutí o registraci uskuteční v daném termínu následující opatření:

| Popis | Termín splnění |
|---|--|
| Provést jednoramennou studii v obdobné populaci pacientů sALCL se zaměřením na četnost odpovědi, délku trvání odpovědi, četnost (další) ASCT a údaje v subpopulacích (včetně, avšak ne nevyhnutelně omezené na stav ALK a věk) na základě přijatého protokolu CHMP (studie C25006). | Závěrečná zpráva ze studie: 4. Q. 2021 |

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

ADCETRIS 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
brentuximabum vedotinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY/LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje brentuximabum vedotinum 50 mg

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

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

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

Dále viz příbalová informace

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok.

1 injekční lahvička

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění
Přečtěte si příbalovou informaci

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

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce

Chraňte před mrazem

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

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

Pouze pro jednorázové použití

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánsko

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/12/794/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

Výdej léčivého přípravku vázán na lékařský předpis

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

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

OZNAČENÍ NA INJEKČNÍ LAHVIČCE

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA/CESTY PODÁNÍ

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

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pro intravenózní podání po rekonstituci a naředění

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

Lot

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

50 mg

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro pacienta

Adcetris 50 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok brentuximabum vedotinum

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

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

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

Co naleznete v této příbalové informaci

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

1. Co je Adcetris a k čemu se používá

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

Hodgkinův lymfom, systémový anaplastický velkobuněčný lymfom a kožní T-buněčný lymfom jsou druhy nádorového onemocnění bílých krvinek.

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

Adcetris se používá k léčbě dosud neléčených pacientů s pokročilým klasickým Hodgkinovým lymfomem. Adcetris budete dostávat společně s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem. To jsou další chemoterapeutické přípravky, které se používají k léčbě Hodgkinova lymfomu.

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

Adcetris samotný se také používá k léčbě klasického Hodgkinova lymfomu, který:

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

Systémový anaplastický velkobuněčný lymfom je druh non-Hodgkinova lymfomu, který se vyskytuje v lymfatických uzlinách a/nebo v jiných částech těla.

Adcetris se používá k léčbě dosud neléčených pacientů se systémovým anaplastickým velkobuněčným lymfomem. Adcetris budete dostávat společně s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem. To jsou další chemoterapeutické přípravky používané k léčbě těchto stavů.

Adcetris se také používá k léčbě systémového anaplastického velkobuněčného lymfomu, který:

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

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

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

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než začnete Adcetris používat

NEPOUŽÍVEJTE Adcetris, jestliže

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

Upozornění a opatření

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

- se u Vás vyskytne zmatenost, poruchy myšlení, ztráta paměti, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, snížená síla, snížená schopnost ovládnání nebo čítí v jedné horní nebo dolní končetině, změna způsobu chůze nebo ztráta rovnováhy, jelikož to mohou být příznaky závažného a potenciálně smrtelného onemocnění mozku známého jako progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML). Pokud tyto příznaky máte před zahájením léčby tímto přípravkem, informujte ihned svého lékaře o jakýchkoli změnách těchto příznaků. Informujte také o Vaší léčbě svého partnera/partnerku nebo ošetřovatele, protože si mohou všimnout příznaků, kterých si nejste vědom(a),
- trpíte silnou a přetrvávající bolestí břicha s pocitem na zvracení a zvracením či bez nich, protože se může jednat o příznaky závažného a potenciálně smrtelného onemocnění známého jako pankreatitida (zánět slinivky břišní),
- trpíte novou nebo zhoršující se dušností nebo kašlem, protože se může jednat o příznaky závažné plicní komplikace (plicní toxicity), která může vést k úmrtí,
- používáte nebo jste v minulosti užíval(a) léky, které mohou působit na imunitní systém, jako např. chemoterapeutika nebo imunosupresiva,
- máte nebo se domníváte, že máte, infekci. Některé infekce mohou být závažné a mohou být způsobeny viry, bakteriemi nebo jinými příčinami, které mohou být život ohrožující,
- se u Vás objeví hvízdavý zvuk při dýchání (sípání) / dýchací potíže, kopřivka, svědění nebo otok (známky reakce na infuzi). Podrobnější informace viz „Reakce na infuzi“ v bodě 4,
- máte jakékoli potíže spojené se změnou citlivosti kůže, zejména na rukou nebo chodidlech, jako např. znečitlivění, mravenčení a pocit pálení, bolest, nepříjemný pocit nebo slabost (neuropatie),
- máte bolesti hlavy, cítíte se unavený(á), máte závratě, bledou pokožku (anémie) nebo neobvyklé krvácení nebo tvorba modřin, krvácení po odběru krve, které trvá déle než obvykle, nebo krvácení z dásní (trombocytopenie),
- se u Vás objeví zimnice nebo třesavka nebo je Vám horko; změřte si teplotu, protože byste mohl(a) mít horečku. Horečka spolu s nízkým počtem bílých krvinek může být známkou závažné infekce,

- se u Vás vyskytnou závratě, snížená tvorba moči, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otok, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu (může se jednat o potenciálně život ohrožující komplikaci známou jako syndrom nádorového rozpadu),
- zaznamenáte příznaky podobné chřipce následované bolestivou červenou nebo nafialovělou vyrážkou, která se šíří a vytváří puchýře, včetně rozsáhlého odlučování kůže, které může být život ohrožující (může se jednat o závažnou kožní reakci známou jako Stevensův-Johnsonův syndrom a toxickou epidermální nekrolýzu),
- zaznamenáte novou nebo zhoršující se bolest žaludku, pocit na zvracení, zvracení, zácpu, protože se může jednat o příznaky závažné žaludeční a střevní komplikace (gastrointestinální komplikace), která může vést k úmrtí,
- máte abnormální výsledky jaterních testů, což může souviset se závažným poškozením jater (hepatotoxicitou), které může vést k úmrtí. Onemocnění jater a další zdravotní potíže, které mohly existovat předtím, než jste začal(a) užívat přípravek Adcetris, a některé léky, které užíváte v současné době, mohou zvýšit riziko poškození jater,
- se cítíte unavený(á), často močíte, máte zvýšený pocit žízně, zvýšenou chuť k jídlu s neúmyslnou ztrátou tělesné hmotnosti nebo trpíte podrážděností (hyperglykemie),
- máte potíže s ledvinami nebo játry.

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

Další léčivé přípravky a Adcetris

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

Těhotenství, kojení a plodnost

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

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

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

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

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

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

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

Adcetris obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje 13,2 mg sodíku (hlavní složka kuchyňské/stolní soli) v jedné injekční lahvičce. To odpovídá 0,7 % doporučeného maximálního denního příjmu sodíku potravou pro dospělého.

3. Jak se Adcetris podává

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

Dávka a frekvence

Dávka tohoto přípravku závisí na Vaší tělesné hmotnosti.

- Obvyklá dávka přípravku Adcetris podávaného v kombinaci s doxorubicinem, vinblastinem a dakarbazinem je 1,2 mg/kg podávaných jednou za 2 týdny po dobu 6 měsíců.
- Obvyklá dávka přípravku Adcetris podávaného v kombinaci s cyklofosfamidem, doxorubicinem a prednisonem je 1,8 mg/kg podávaných jednou za 3 týdny po dobu přibližně 4 až 6 měsíců.

Další informace o použití a účincích těchto přípravků v kombinaci s přípravkem Adcetris naleznete v příbalové informaci k těmto přípravkům. Po podání první dávky přípravku Adcetris v kombinaci s chemoterapií Vám lékař může předepsat také lék, který pomáhá zabránit rozvoji nebo snížení závažnosti neutropenie (snížení počtu bílých krvinek), která může zvyšovat riziko infekce. Pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo jater, sdělte to svému lékaři, protože Váš lékař Vám může snížit počáteční dávku nebo Vám nemusí přípravek Adcetris doporučit.

- Obvyklá dávka přípravku Adcetris podávaného samostatně je 1,8 mg/kg podávaných jednou za 3 týdny po dobu nepřesahující jeden rok. Pokud trpíte poruchou funkce ledvin nebo jater, Váš lékař může snížit Vaši počáteční dávku na 1,2 mg/kg.

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

Jak se Adcetris podává

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

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

4. Možné nežádoucí účinky

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

Reakce na infuzi

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

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

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

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

Mohou Vám být podány další léky, jako např.

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

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

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

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

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

- příznaky progresivní multifokální leukoencefalopatie (PML) jako např. zmatenost, poruchy myšlení, ztráta paměti, rozmazané vidění nebo ztráta zraku, snížená síla, snížená schopnost ovládnání nebo čítí v jedné horní nebo dolní končetině, změna způsobu chůze nebo ztráta rovnováhy (podrobnější informace viz bod 2) (postihují méně než 1 osobu ze 100).
- příznaky zánětu slinivky břišní (pankreatitida), jako je silná a přetrvávající bolest břicha s pocitem na zvracení a zvracením či bez nich (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- dušnost nebo kašel (může postihnout více než 1 osobu z 10)
- příznaky podobné chřipce následované bolestivou červenou nebo nafialovělou vyrážkou, která se šíří a vytváří puchýře, včetně rozsáhlého odlučování kůže (mohou postihnout až 1 osobu ze 100).
- změna vnímání nebo citlivosti, zejména na kůži, necitlivost, mravenčení, nepříjemný pocit a pocit pálení, slabost nebo bolest v ruce nebo nohu (neuropatie, může postihnout více než 1 osobu z 10)
- pocit slabosti (může postihnout více než 1 osobu z 10)
- zácpa (může postihnout více než 1 osobu z 10)
- průjem, zvracení (může postihnout více než 1 osobu z 10)
- zimnice nebo třesavka (může postihnout až 1 osobu z 10)
- pocit únavy, časté močení, zvýšený pocit žízně, zvýšená chuť k jídlu s neúmyslnou ztrátou tělesné hmotnosti a podrážděnost (mohou to být známky hyperglykemie, která může postihnout až 1 osobu z 10)
- neobvyklé krvácení nebo tvorba modřin, krvácení po odběru krve, které trvá déle než obvykle, nebo krvácení z dásní (mohou to být známky trombocytopenie, která může postihnout až 1 osobu z 10)
- bolesti hlavy, máte závratě, bledou pokožku (mohou to být známky anémie, která může postihnout více než 1 osobu z 10)

Mohou se u Vás vyskytnout následující nežádoucí účinky:

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Adcetris samotného:

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

- snížený počet bílých krvinek
- infekce horních cest dýchacích
- snížení tělesné hmotnosti
- infekce
- pocit na zvracení
- bolest břicha

- svědění
- svalová bolest
- bolest kloubů nebo bolestivé, oteklé klouby

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

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

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

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

Není známo (frekvenci nelze z dostupných údajů určit)

- Únik léku z cévy do okolních tkání (nazývaný také extravazace). V místě infuze se mohou objevit reakce spojené s extravazací, jako je zarudnutí kůže, bolest, otok, tvorba puchýřů nebo olupování kůže.

Následující nežádoucí účinky byly hlášeny při podávání přípravku Adcetris v kombinaci s chemoterapií:

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

- snížený počet bílých krvinek
- snížený počet krevních destiček
- snížená hladina bílých krvinek s horečkou
- infekce horních cest dýchacích
- snížení tělesné hmotnosti
- infekce
- pocit na zvracení
- bolest břicha
- neobvyklé vypadávání nebo řidnutí vlasů
- svalová bolest
- bolest kloubů nebo bolestivé, oteklé klouby
- závrať
- snížená chuť k jídlu
- neschopnost usnout
- bolest kostí
- puchýře, na kterých se mohou vytvářet krusty nebo strupy

Časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu z 10)

- infekce v krvi (sepsy) a/nebo septický šok (život ohrožující druh sepse), pneumonie
- boláky nebo zánět v ústech
- bolestivé krémově žluté vyvýšené skvrny v ústech (moučnivka)

- svědění
- zvýšená hladina cukru v krvi
- zvýšení hodnot jaterních enzymů

Méně časté nežádoucí účinky (mohou postihnout až 1 osobu ze 100)

- Syndrom nádorového rozpadu – potenciálně život ohrožující stav, při kterém se u Vás mohou vyskytnout závratě, snížená tvorba moči, zmatenost, zvracení, pocit na zvracení, otok, dušnost nebo poruchy srdečního rytmu.
- Stevensův-Johnsonův syndrom – vzácné závažné onemocnění, při kterém se u Vás mohou objevit příznaky podobné chřipce následované bolestivou červenou nebo nafialovělou vyrážkou, která se šíří a vytváří puchýře, včetně rozsáhlého odlučování kůže.
- nová nebo opakující se cytomegalovirová (CMV) infekce

Jestliže jste starší pacient (≥ 65 let), mohou se u Vás závažné nežádoucí účinky vyskytovat častěji.

Hlášení nežádoucích účinků

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

5. Jak Adcetris uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

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

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

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

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

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

6. Obsah balení a další informace

Co Adcetris obsahuje

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

Jak Adcetris vypadá a co obsahuje toto balení

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

Jedno balení přípravku Adcetris obsahuje jednu injekční lahvičku.

Držitel rozhodnutí o registraci

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dánsko

Výrobce

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

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

Takeda GmbH
Tel: +49 (0) 800 825 3325
medinfoEMEA@takeda.com

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A
Tel: +34 917 90 42 22
spain@takeda.com

France

Takeda France SAS
Tél.: + 33 1 40 67 33 00
medinfoEMEA@takeda.com

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

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

United Kingdom

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

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

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

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

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

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky:

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků, má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Likvidace

Adcetris je určen pouze k jednorázovému použití.

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

Návod k rekonstituci

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

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

Příprava infuzního roztoku

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

Doporučený objem ředidla je 150 ml.

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

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

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

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

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

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

PŘÍLOHA IV
VĚDECKÉ ZÁVĚRY A ZDŮVODNĚNÍ ZMĚNY V REGISTRACI

Vědecké závěry

S ohledem na hodnotící zprávu výboru PRAC týkající se pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR) brentuximab vedotinu dospěl výbor CHMP k těmto vědeckým závěrům:

Co se týče rizika extravazace, bylo identifikováno 29 případů získaných po uvedení přípravku na trh, z nichž u většiny došlo k nástupu této příhody v den podání infuze. V 10 případech byly hlášeny důvody výskytu extravazace, z nichž některé byly způsobeny chybou podání a jiné se vyskytly po správném podání, jež je v souladu se souhrnem údajů o přípravku (SmPC). Na základě informací poskytnutých držitelem rozhodnutí o registraci lze souhlasit s tím, že po podání brentuximab vedotinu může dojít k extravazaci vedoucí k lokálním reakcím, a je proto důležité, aby si toho byli zdravotničtí pracovníci vědomi. Držitel rozhodnutí o registraci přidal do bodu 4.8 SmPC a do bodu 4 příbalové informace výraz „extravazace v místě infuze“.

Výbor CHMP souhlasí s vědeckými závěry výboru PRAC.

Zdůvodnění změny v registraci

Na základě vědeckých závěrů týkajících se brentuximab vedotinu výbor CHMP zastává stanovisko, že poměr přínosů a rizik léčivého přípravku obsahujícího brentuximab vedotin zůstává nezměněný, a to pod podmínkou, že v informacích o přípravku budou provedeny navrhované změny.

Výbor CHMP doporučuje změnu v registraci.