

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι
ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον ταχύ προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιεσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADCETRIS 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη.

Μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.6), κάθε mL περιέχει 5 mg μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη.

Το ADCETRIS είναι ένα σύζευγμα αντισώματος-φαρμάκου που αποτελείται από ένα CD30-κατευθυνόμενο μονοκλωνικό αντίσωμα (ανασυνδυασμένη χιμαιρική ανοσοσφαιρίνη G1 [IgG1], που παράγεται με τεχνολογία ανασυνδυασμένου DNA σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού) που συνδέεται ομοιοπολικά με τον παράγοντα αντι-μικροσωληνίσκων μονομεθυλαυριστατίνη E (MMAE).

Έκδοχα με γνωστές δράσεις

Κάθε φιαλίδιο περιέχει περίπου 13,2 mg νατρίου.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λευκή έως υπόλευκη πάστα ή κόνις.

4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Λέμφωμα Hodgkin

Το ADCETRIS ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με λέμφωμα CD30 + Hodgkin (HL) Σταδίου IV χωρίς προηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη και δακαρβαζίνη (AVD) (βλ. παραγράφους 4.2 και 5.1).

Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με CD30+ HL με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (ASCT) (βλ. παράγραφο 5.1).

Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία λέμφωμα CD30+ Hodgkin (HL):

1. μετά από ASCT ή
2. μετά από τουλάχιστον δύο προηγούμενες θεραπείες όταν η ASCT ή η χημειοθεραπεία με πολλούς παράγοντες δεν αποτελεί θεραπευτική επιλογή.

Συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα

Το ADCETRIS σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (CHP) ενδείκνυται για ενήλικες ασθενείς με συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα (sALCL) χωρίς προηγούμενη θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL.

Δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα

Το ADCETRIS ενδείκνυται για τη θεραπεία ενήλικων ασθενών με CD30 + δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα (CTCL) μετά από 1 τουλάχιστον προηγούμενη συστηματική θεραπεία (βλ. παράγραφο 5.1).

4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το ADCETRIS θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών παραγόντων.

Δοσολογία

HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (δοξορουβικίνη [A], βινβλαστίνη [V] και δακαρβαζίνη [D] [AVD]) είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κατά τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών, για 6 κύκλους (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με υποστήριξη με αυξητικό παράγοντα (G-CSF), ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανατρέξτε στην περίληψη χαρακτηριστικών του προϊόντος (ΠΧΠ) για τους χημειοθεραπευτικούς παράγοντες που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS για ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία.

HL με αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης

Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Η θεραπεία με ADCETRIS πρέπει να ξεκινά μετά από την ανάρρωση από ASCT, βάσει κλινικής κρίσης. Αυτοί οι ασθενείς πρέπει να λαμβάνουν έως και 16 κύκλους (βλ παράγραφο 5.1).

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL

Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για την επαναληπτική θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν στο παρελθόν ανταποκριθεί σε θεραπεία με ADCETRIS είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την τελευταία δόση που έγινε ανεκτή (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία θα πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή νόσο ή βελτίωση θα πρέπει να λάβουν τουλάχιστον 8 κύκλους και μέχρι μέγιστο αριθμό 16 κύκλων (1 έτος περίπου) (βλ. παράγραφο 5.1).

sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Η συνιστώμενη δόση σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (κυκλοφωσφαμίδη (C), δοξορουβικίνη (H) και πρεδνιζόνη (P), (CHP)] είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για 6 έως 8 κύκλους (βλ. παράγραφο 5.1).

Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).

Ανατρέξτε στις ΠΧΠ των χημειοθεραπευτικών παραγόντων που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS για τους ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία.

Υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL

Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Η συνιστώμενη αρχική δόση για την επαναληπτική θεραπεία ασθενών οι οποίοι έχουν στο παρελθόν ανταποκριθεί σε θεραπεία με ADCETRIS είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Εναλλακτικά, η θεραπεία μπορεί να ξεκινήσει με την τελευταία δόση που έγινε ανεκτή (βλ. παράγραφο 5.1).

Η θεραπεία πρέπει να συνεχίζεται μέχρι την εξέλιξη της νόσου ή την εμφάνιση μη αποδεκτής τοξικότητας (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς που επιτυγχάνουν σταθερή νόσο ή βελτίωση θα πρέπει να λάβουν τουλάχιστον 8 κύκλους και μέχρι μέγιστο αριθμό 16 κύκλων (1 έτος περίπου) (βλ. παράγραφο 5.1).

CTCL

Η συνιστώμενη δόση είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

Οι ασθενείς με CTCL πρέπει να λαμβάνουν μέχρι 16 κύκλους θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Γενικά

Αν το βάρος του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 100 κιλά, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το βάρος των 100 κιλών για τον υπολογισμό της δόσης (βλ. παράγραφο 6.6).

Πριν από τη χορήγηση της κάθε δόσης της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση (βλ. παράγραφο 4.4).

Προσαρμογές δόσης

Ουδετεροπενία

Αν παρουσιαστεί ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια της θεραπείας θα πρέπει να αντιμετωπιστεί με καθυστερήσεις των δόσεων. Ανατρέξτε στον Πίνακα 1 και στον Πίνακα 2 για τις κατάλληλες

συστάσεις δοσολογίας για μονοθεραπεία και για συνδυαστική θεραπεία, αντίστοιχα (βλ. επίσης παράγραφο 4.4).

Πίνακας 1: Συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία με μονοθεραπεία

Βαθμός σοβαρότητας ουδετεροπενίας (σημεία και συμπτώματα [σύντομη περιγραφή CTCAE^α])	Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος δοσολογίας
Βαθμός 1 (< LLN-1.500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμός 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι η τοξικότητα να επιστρέψει σε ≤ Βαθμό 2 ή στην αρχική τιμή και στη συνέχεια επαναρχίστε τη θεραπεία με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα ^β . Εξετάστε το ενδεχόμενο G-CSF ή GM-CSF σε επόμενους κύκλους για ασθενείς που εμφανίζουν ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4.

^α Οι βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 3.0 βλ. Ουδετερόφιλα/κοκκιοκύτταρα· LLN = κατώτατο φυσιολογικό όριο
^β Οι ασθενείς που εμφανίζουν λεμφοπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 μπορούν να συνεχίσουν τη θεραπεία χωρίς διακοπή.

Πίνακας 2: Συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας

Βαθμός σοβαρότητας ουδετεροπενίας [σημεία και συμπτώματα (σύντομη περιγραφή CTCAE^α)]	Τροποποίηση του χρονοδιαγράμματος δοσολογίας
Βαθμός 1 (< LLN-1.500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Βαθμός 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) ή Βαθμός 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας με την πρώτη δόση, για όλους τους ασθενείς που λαμβάνουν συνδυαστική θεραπεία. Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα.

^α Οι βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 4.03·βλ. Ουδετερόφιλα/κοκκιοκύτταρα· LLN = κατώτατο φυσιολογικό όριο.

Περιφερική νευροπάθεια

Αν παρουσιαστεί περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια ή αν επιδεινωθεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ανατρέξτε στον Πίνακα 3 και 4 για τις κατάλληλες συστάσεις δοσολογίας για μονοθεραπεία και συνδυαστική θεραπεία, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.4).

Πίνακας 3: Συστάσεις δοσολογίας για νέα ή επιδεινούμενη περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια με μονοθεραπεία

Σοβαρότητα περιφερικής αισθητικής ή κινητικής νευροπάθειας (σημεία και συμπτώματα [σύντομη περιγραφή CTCAE ^α])	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος
Βαθμός 1 (παραίσθησία ή/και απώλεια αντανακλαστικών, χωρίς απώλεια λειτουργίας)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμός 2 (παρεμβολή με τη λειτουργία, όχι όμως με τις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε \leq Βαθμό 1 ή στην αρχική τιμή, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 1,2 mg/kg έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες
Βαθμός 3 (παρεμβολή με δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε τη δόση μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε \leq Βαθμό 1 ή στην αρχική τιμή, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 1,2 mg/kg έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες.
Βαθμός 4 (αισθητική νευροπάθεια που επιφέρει αναπηρία ή κινητική νευροπάθεια που είναι απειλητική για τη ζωή ή οδηγεί σε παράλυση)	Διακόψτε τη θεραπεία

^α Οι βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 3.0· βλ. νευροπάθεια: κινητική νευροπάθεια: αισθητική· και νευροπαθητικός πόνος.

Πίνακας 4: Συστάσεις δοσολογίας για νέα ή επιδεινούμενη περιφερική αισθητική ή κινητική νευροπάθεια κατά τη διάρκεια συνδυαστικής θεραπείας

	Συνδυαστική θεραπεία με AVD	Συνδυαστική θεραπεία με CHP
Σοβαρότητα περιφερικής αισθητικής ή κινητικής νευροπάθειας [σημεία και συμπτώματα (σύντομη περιγραφή CTCAE^α)]	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος	Τροποποίηση της δόσης και του χρονοδιαγράμματος
Βαθμός 1 (παραίσθησία ή/και απώλεια αντανακλαστικών, χωρίς απώλεια λειτουργίας)	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα	Συνεχίστε με την ίδια δόση και χρονοδιάγραμμα
Βαθμός 2 (παρεμβολή στη λειτουργία, όχι όμως στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μειώστε τη δόση σε 0,9 mg/kg έως το μέγιστο των 90 mg κάθε 2 εβδομάδες	Αισθητική νευροπάθεια: Συνεχίστε τη θεραπεία στο ίδιο επίπεδο δόσης. Κινητική νευροπάθεια: Μειώστε τη δόση σε 1,2 mg/kg, έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες.
Βαθμός 3 (παρεμβολή στις δραστηριότητες της καθημερινής ζωής)	Μη χορηγήσετε θεραπεία με ADCETRIS μέχρι να επιστρέψει η τοξικότητα σε ≤ Βαθμό 2, στη συνέχεια ξεκινήστε πάλι τη θεραπεία με μειωμένη δόση των 0,9 mg/kg έως το μέγιστο των 90 mg κάθε 2 εβδομάδες.	Αισθητική νευροπάθεια: Μειώστε τη δόση σε 1,2 mg/kg, έως το μέγιστο των 120 mg κάθε 3 εβδομάδες. Κινητική νευροπάθεια: Διακόψτε τη θεραπεία.
Βαθμός 4 (αισθητική νευροπάθεια που επιφέρει αναπηρία ή κινητική νευροπάθεια που είναι απειλητική για τη ζωή ή οδηγεί σε παράλυση)	Διακόψτε τη θεραπεία	Διακόψτε τη θεραπεία

^α Οι βαθμοί βασίζονται στα Κοινά Κριτήρια Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες (CTCAE) του Εθνικού Ινστιτούτου για τον Καρκίνο (NCI) έκδ. 4.03· βλ. νευροπάθεια: κινητική· νευροπάθεια: αισθητική· και νευροπαθητικός πόνος.

Ειδικοί πληθυσμοί ασθενών

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Συνδυαστική θεραπεία

Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Δεν υπάρχει εμπειρία κλινικών μελετών για τη χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία, όταν η κρεατινίνη ορού είναι $\geq 2,0$ mg/dL και/ή η κάθαρση κρεατινίνης ή η υπολογιζόμενη κάθαρση κρεατινίνης είναι ≤ 40 mL/λεπτό. Η χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με βαριά νεφρική δυσλειτουργία.

Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται προσεκτικά για ανεπιθύμητες ενέργειες. Η συνιστώμενη αρχική δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ADCETRIS σε συνδυασμό με AVD είναι 0,9 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες. Η συνιστώμενη αρχική δόση σε ασθενείς με ήπια ηπατική δυσλειτουργία που λαμβάνουν ADCETRIS σε συνδυασμό με CHP είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Δεν υπάρχει εμπειρία κλινικών δοκιμών για τη χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όταν η ολική χολερυθρίνη είναι $> 1,5$ φορά το ανώτερο όριο του φυσιολογικού (ULN)

(εκτός εάν οφείλεται στο σύνδρομο Gilbert) ή η ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (AST) ή η αμινοτρανσφεράση της αλανίνης (ALT) είναι > 3 φορές το ULN ή > 5 φορές το ULN εάν η αύξησή τους μπορεί να αποδοθεί εύλογα στην παρουσία HL στο ήπαρ. Η χρήση του ADCETRIS σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία πρέπει να αποφεύγεται σε ασθενείς με ήπια και βαριά ηπατική δυσλειτουργία.

Μονοθεραπεία

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Η συνιστώμενη δόση έναρξης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία είναι 1,2 mg/kg χορηγούμενη ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Οι ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία πρέπει να παρακολουθούνται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες (βλ. παράγραφο 5.2).

Ηλικιωμένοι

Οι συστάσεις δοσολογίας για ασθενείς ηλικίας 65 ετών και άνω είναι ίδιες με τις συστάσεις δοσολογίας για ενήλικες. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια και αποτελεσματικότητα του ADCETRIS σε παιδιά ηλικίας έως 18 ετών δεν έχουν ακόμα τεκμηριωθεί. Τα τρέχοντα διαθέσιμα δεδομένα περιγράφονται στις παραγράφους 4.8, 5.1 και 5.2 αλλά δεν μπορεί να γίνει σύσταση για τη δοσολογία.

Σε μη κλινικές μελέτες έχει παρατηρηθεί εξασθένιση του θύμου αδένου (βλ. παράγραφο 5.3).

Τρόπος χορήγησης

Η συνιστώμενη δόση του ADCETRIS εγχύεται σε διάστημα 30 λεπτών.

Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και αραιώση του φαρμακευτικού προϊόντος πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

Το ADCETRIS δεν πρέπει να χορηγείται με ταχεία ενδοφλέβια έγχυση (push ή bolus). Το ADCETRIS θα πρέπει να χορηγείται μέσω αποκλειστικής ενδοφλέβιας γραμμής και δεν πρέπει να αναμιγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα (βλ. παράγραφο 6.2).

4.3 Αντενδείξεις

Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.

Η συνδυασμένη χρήση βλεομυκίνης και ADCETRIS προκαλεί τοξικότητα πνευμόνων (βλ. παράγραφο 4.5).

4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση

Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS μπορεί να προκύψει επανενεργοποίηση του ιού John Cunningham (JCV) που οδηγεί σε προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML) και θάνατο. Η PML έχει αναφερθεί σε ασθενείς που έλαβαν αυτή τη θεραπεία μετά από προηγούμενη λήψη πολλαπλών θεραπευτικών σχημάτων χημειοθεραπείας. Η PML είναι μια σπάνια

απομυελινωτική νόσος του κεντρικού νευρικού συστήματος που προκύπτει από επανενεργοποίηση του λανθάνοντος ιού JCV και συχνά είναι θανατηφόρα.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέα σημεία ή συμπτώματα ή επιδείνωσή τους σε επίπεδο νευρολογικό, γνωστικό ή συμπεριφοράς, που μπορεί να υποδηλώνουν PML. Το ADCETRIS δε θα πρέπει να χορηγηθεί για οποιοδήποτε περιστατικό με υποψία PML. Η προτεινόμενη αξιολόγηση της PML περιλαμβάνει συμβουλή νευρολόγου, μαγνητική τομογραφία εγκεφάλου με ενίσχυση γαδολινίου και ανάλυση εγκεφαλονωτιαίου υγρού για JCV DNA με αλυσιδωτή αντίδραση πολυμεράσης ή βιοψία εγκεφάλου με ενδείξεις JCV. Η αρνητική εξέταση JCV PCR δεν αποκλείει την PML. Ενδέχεται να δικαιολογείται πρόσθετη παρακολούθηση και αξιολόγηση εάν δεν μπορεί να τεκμηριωθεί εναλλακτική διάγνωση. Η δοσολογία του ADCETRIS θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση PML.

Ο γιατρός θα πρέπει να προσέχει ιδιαίτερα για συμπτώματα που υποδηλώνουν PML, τα οποία ενδέχεται να μην αντιληφθεί ο ασθενής (π.χ. γνωστικά, νευρολογικά ή ψυχιατρικά συμπτώματα).

Παγκρεατίτιδα

Έχει παρατηρηθεί οξεία παγκρεατίτιδα σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS. Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί.

Οι ασθενείς πρέπει να παρακολουθούνται στενά για νέο ή επιδεινούμενο κοιλιακό άλγος, το οποίο μπορεί να είναι υποδηλωτικό οξείας παγκρεατίτιδας. Η αξιολόγηση της κατάστασης του ασθενούς μπορεί να περιλαμβάνει σωματική εξέταση, εργαστηριακή αξιολόγηση για αμυλάση ορού και λιπάση ορού, και κοιλιακή απεικόνιση, όπως υπέρηχο και άλλα κατάλληλα διαγνωστικά μέτρα. Το ADCETRIS πρέπει να σταματάει για οποιαδήποτε ύποπτη περίπτωση οξείας παγκρεατίτιδας. Το ADCETRIS πρέπει να διακοπεί εάν επιβεβαιωθεί διάγνωση οξείας παγκρεατίτιδας.

Πνευμονική τοξικότητα

Περιπτώσεις πνευμονικής τοξικότητας, που συμπεριλαμβάνουν πνευμονίτιδα, διάμεση πνευμονοπάθεια και σύνδρομο οξείας αναπνευστικής δυσχέρειας (ARDS), ορισμένες με θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που λαμβάνουν ADCETRIS. Αν και δεν έχει επιβεβαιωθεί αιτιολογική συσχέτιση με το ADCETRIS, ο κίνδυνος εμφάνισης πνευμονικής τοξικότητας δεν μπορεί να αποκλειστεί. Σε περίπτωση νέων ή επιδεινούμενων πνευμονικών συμπτωμάτων (π.χ. βήχα, δύσπνοιας), πρέπει να πραγματοποιηθεί ταχεία διαγνωστική αξιολόγηση και οι ασθενείς πρέπει να υποβληθούν σε θεραπεία καταλλήλως. Εξετάστε το ενδεχόμενο να διατηρήσετε τη δόση του ADCETRIS κατά την αξιολόγηση και μέχρι τη βελτίωση των συμπτωμάτων.

Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS έχουν αναφερθεί σοβαρές λοιμώξεις όπως πνευμονία, σταφυλοκοκκική βακτηριαιμία, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία (συμπεριλαμβανομένων θανατηφόρων εκβάσεων) και έρπης ζωστήρας, κυτταρομεγαλοϊός (CMV) (επανενεργοποίηση) καθώς και ευκαιριακές λοιμώξεις όπως πνευμονία *Pneumocystis jirovecii* και στοματική καντιντίαση. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της θεραπείας για την εμφάνιση δυνητικά σοβαρών και ευκαιριακών λοιμώξεων.

Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση

Έχουν αναφερθεί άμεσες και καθυστερημένες αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση (IRR), καθώς και αναφυλακτικές αντιδράσεις.

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και μετά από την έγχυση. Εάν εμφανιστεί αναφυλακτική αντίδραση, η χορήγηση του ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί αμέσως και οριστικά και να χορηγηθεί η κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Εάν προκύψει μια IRR, η έγχυση θα πρέπει να διακοπεί και να επιβληθεί κατάλληλη ιατρική διαχείριση. Η έγχυση μπορεί να επαναρχίσει με πιο αργό ρυθμό μετά την επίλυση του συμπτώματος. Οι ασθενείς που έχουν αντιμετωπίσει προηγουμένως IRR θα πρέπει να λάβουν προθεραπεία για τις μεταγενέστερες εγχύσεις. Η προθεραπεία μπορεί να περιλαμβάνει παρακεταμόλη, ένα αντιισταμινικό και ένα κορτικοστεροειδές.

Οι IRR είναι πιο συχνές και πιο σοβαρές σε ασθενείς με αντισώματα στην μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη (βλ. παράγραφο 4.8).

Σύνδρομο λύσης όγκου

Έχει αναφερθεί σύνδρομο λύσης όγκου (TLS) με το ADCETRIS. Οι ασθενείς με ταχέως πολλαπλασιαζόμενο όγκο και έντονη επιβάρυνση όγκων κινδυνεύουν να εμφανίσουν σύνδρομο λύσης όγκου. Αυτοί οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά και η διαχείρισή τους πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη βέλτιστη ιατρική πρακτική. Η διαχείριση του TLS μπορεί να περιλαμβάνει επιθετική ενυδάτωση, παρακολούθηση της νεφρικής λειτουργίας, διόρθωση των ανωμαλιών στους ηλεκτρολύτες, αντι-υπερουριχαιμική θεραπεία και υποστηρικτική φροντίδα.

Περιφερική νευροπάθεια

Το ADCETRIS μπορεί να προκαλέσει περιφερική νευροπάθεια, και αισθητική και κινητική. Η περιφερική νευροπάθεια που επάγεται από το ADCETRIS είναι συνήθως αποτέλεσμα της συσσωρευτικής έκθεσης σε αυτό το φαρμακευτικό προϊόν και στις περισσότερες περιπτώσεις είναι αναστρέψιμη. Σε κλινικές δοκιμές, η πλειονότητα των ασθενών παρουσίασε υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων τους (βλ. παράγραφο 4.8). Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για συμπτώματα νευροπάθειας, όπως υπαισθησία, υπεραίσθησία, παραισθησία, δυσφορία, αίσθηση καύσου, νευροπαθητικός πόνος ή αδυναμία. Οι ασθενείς που αντιμετωπίζουν νέα ή επιδείνωση της περιφερικής νευροπάθειας μπορεί να απαιτούν καθυστέρηση ή μείωση της δόσης του ADCETRIS ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

Αιματολογικές τοξικότητες

Με το ADCETRIS μπορεί να εμφανιστεί αναιμία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, θρομβοπενία και παρατεταμένη (≥ 1 εβδομάδα) ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4. Πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Εάν εμφανιστεί ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4, ανατρέξτε στην παράγραφο 4.2.

Εμπύρετη ουδετεροπενία

Έχει αναφερθεί εμπύρετη ουδετεροπενία (πυρετός άγνωστης προέλευσης χωρίς κλινικά ή μικροβιολογικά τεκμηριωμένη λοίμωξη με απόλυτο αριθμό ουδετερόφιλων $< 1,0 \times 10^9/L$, πυρετός $\geq 38,5$ °C· αναφ. CTCAE έκδ. 3) με τη θεραπεία με ADCETRIS. Πριν από τη χορήγηση κάθε δόσης της θεραπείας πρέπει να πραγματοποιείται πλήρης αιματολογικός έλεγχος. Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για εμφάνιση πυρετού και η διαχείριση πρέπει να γίνεται σύμφωνα με τη βέλτιστη ιατρική πρακτική, εάν εμφανιστεί εμπύρετη ουδετεροπενία.

Σε θεραπεία συνδυασμού με AVD ή CHP, η προχωρημένη ηλικία αποτέλεσε παράγοντα κινδύνου για εμπύρετη ουδετεροπενία. Όταν το ADCETRIS χορηγείται σε συνδυασμό με AVD ή CHP, συνιστάται πρωτογενής προφύλαξη με G-CSF, ξεκινώντας από την πρώτη δόση, για όλους τους ασθενείς, ανεξάρτητα από την ηλικία.

Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση

Με το ADCETRIS έχουν αναφερθεί σύνδρομο Stevens-Johnson (SJS) και τοξική επιδερμική νεκρόλυση (TEN). Θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί. Εάν προκύψουν SJS ή TEN, το ADCETRIS θα πρέπει να διακοπεί και να χορηγηθεί κατάλληλη ιατρική θεραπεία.

Γαστρεντερικές επιπλοκές

Γαστρεντερικές επιπλοκές που συμπεριλαμβάνουν εντερική απόφραξη, ειλεό, εντεροκολίτιδα, ουδετεροπενική κολίτιδα, διάβρωση, έλκος, διάρρηξη και αιμορραγία, ορισμένες με θανατηφόρες εκβάσεις έχουν αναφερθεί σε ασθενείς που υποβάλλονται σε θεραπεία με το ADCETRIS. Σε περίπτωση εμφάνισης νέων ή επιδείνωσης υπαρχόντων γαστρεντερικών συμπτωμάτων, διενεργήστε ταχεία διαγνωστική αξιολόγηση και υποβάλετε τους ασθενείς σε κατάλληλη θεραπεία.

Ηπατοτοξικότητα

Έχει αναφερθεί ηπατοτοξικότητα με το ADCETRIS, υπό τη μορφή αυξήσεων της αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT) και της ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST). Σοβαρές περιπτώσεις ηπατοτοξικότητας, που συμπεριλαμβάνουν και θανατηφόρες εκβάσεις, έχουν επίσης εμφανισθεί. Τυχόν προϋπάρχουσες ηπατικές νόσοι, συννοσηρότητες και ταυτόχρονες φαρμακευτικές αγωγές ενδέχεται επίσης να αυξήσουν τον κίνδυνο. Η ηπατική λειτουργία πρέπει να ελέγχεται, πριν από την έναρξη της θεραπείας, και να παρακολουθείται τακτικά σε ασθενείς που λαμβάνουν ADCETRIS. Σε ασθενείς που παρουσιάζουν ηπατοτοξικότητα ενδέχεται να χρειάζεται καθυστέρηση, αλλαγή στη δόση ή διακοπή του ADCETRIS.

Υπεργλυκαιμία

Κατά τη διάρκεια κλινικών δοκιμών έχει αναφερθεί υπεργλυκαιμία σε ασθενείς με αυξημένο δείκτη μάζας σώματος (BMI), με ή χωρίς ιστορικό σακχαρώδους διαβήτη. Ωστόσο, θα πρέπει να παρακολουθείται στενά η γλυκόζη ορού οποιουδήποτε ασθενή που θα εμφανίσει σύμβαμα υπεργλυκαιμίας. Αντιδιαβητική θεραπεία θα πρέπει να χορηγείται όταν απαιτείται.

Νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία

Η εμπειρία σε ασθενείς με νεφρική και ηπατική δυσλειτουργία είναι περιορισμένη. Τα διαθέσιμα δεδομένα υπέδειξαν ότι η κάθαρση της MMAE ενδέχεται να επηρεαστεί από σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία, ηπατική δυσλειτουργία και από χαμηλές συγκεντρώσεις λευκωματίνης ορού (βλ. παράγραφο 5.2).

CD30+ CTCL

Το μέγεθος του αποτελέσματος της θεραπείας σε υποτύπους CD30 + CTCL άλλους από την σπογγοειδή μυκητίαση (MF) και το πρωτοπαθές δερματικό αναπλαστικό λέμφωμα μεγάλων κυττάρων (pcALCL) δεν είναι σαφές λόγω της έλλειψης ισχυρών στοιχείων. Σε δύο μελέτες φάσης II, μονού βραχίονα, του ADCETRIS, ενεργότητα της νόσου εμφανίσθηκε στους υποτύπους συνδρόμου Sézary (SS), λεμφωματοειδούς βλατίδωσης (LyP) και μεικτής ιστολογίας CTCL. Τα δεδομένα αυτά υποδεικνύουν ότι η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια μπορούν να εξαχθούν σε άλλους υποτύπους CTCL CD30+. Ωστόσο, το ADCETRIS πρέπει να χρησιμοποιείται με προσοχή σε ασθενείς με άλλους υποτύπους CD30+ CTCL, μετά από προσεκτική θεώρηση του δυνητικού οφέλους-κινδύνου σε εξατομικευμένη βάση (βλ. παράγραφο 5.1).

Περιεκτικότητα νατρίου στα έκδοχα

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει μέγιστη ποσότητα 13,2 mg νατρίου ανά φιαλίδιο, που αντιστοιχεί σε 0,7% της συνιστώμενης από τον Παγκόσμιο Οργανισμό Υγείας (WHO) μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης 2 g νατρίου για ενήλικα.

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου προϊόντος πρέπει να καταγράφονται σαφώς.

4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης

Αλληλεπίδραση με φαρμακευτικά προϊόντα που μεταβολίζονται μέσω της οδού CYP3A4 (αναστολείς/επαγωγείς CYP3A4)

Η συγχορήγηση της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης με κετοконаζόλη, έναν ισχυρό αναστολέα του CYP3A4 και της P-gp, αύξησε την έκθεση στον παράγοντα αντι-μικροσωληνίσκων MMAE κατά 73% περίπου και δεν άλλαξε την έκθεση του πλάσματος στην μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη. Συνεπώς, η συγχορήγηση της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης με ισχυρούς αναστολείς του CYP3A4 και της P-gp μπορεί να αυξήσει την εμφάνιση ουδετεροπενίας. Αν εμφανιστεί ουδετεροπενία, ανατρέξτε στους Πίνακες 1 και 2 για συστάσεις δοσολογίας για ουδετεροπενία (βλ. παράγραφο 4.2).

Η συγχορήγηση της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης με ριφαμπικίνη, έναν ισχυρό επαγωγέα του CYP3A4, δεν άλλαξε την έκθεση του πλάσματος στην μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη. Παρόλο που τα φαρμακοκινητικά δεδομένα είναι περιορισμένα, η συγχορήγηση ριφαμπικίνης φαίνεται ότι μείωσε τις συγκεντρώσεις μεταβολιτών της MMAE στο πλάσμα που ήταν δυνατόν να προσδιορισθούν.

Η συγχορήγηση της μιδαζολάμης, ενός υποστρώματος του CYP3A4, με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη δεν άλλαξε το μεταβολισμό της μιδαζολάμης. Συνεπώς, η μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη δεν αναμένεται να αλλάξει την έκθεση σε φάρμακα που μεταβολίζονται από ένζυμα CYP3A4.

Δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη και δακαρβαζίνη (AVD)

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά στον ορό και το πλάσμα για το σύζευγμα αντισώματος φαρμάκου (ADC) και το MMAE αντίστοιχα μετά από τη χορήγηση της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης σε συνδυασμό με AVD ήταν παρόμοια με αυτά της μονοθεραπείας.

Η συγχορήγηση της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης δεν επηρέασε την έκθεση του πλάσματος στις AVD.

Κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (CHP)

Τα φαρμακοκινητικά χαρακτηριστικά στον ορό και το πλάσμα για τα ADC και MMAE, αντίστοιχα, μετά τη χορήγηση της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης σε συνδυασμό με CHP, ήταν παρόμοια με αυτά της μονοθεραπείας.

Η συγχορήγηση μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης δεν αναμένεται να επηρεάσει την έκθεση στο CHP.

Μπλεομυκίνη

Δεν υπήρξαν επίσημες μελέτες αλληλεπίδρασης φαρμάκου-προς-φάρμακο με την μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη και την μπλεομυκίνη (B). Σε μια μελέτη εύρεσης δόσης και ασφαλείας φάσης 1 (SGN35-009), σημειώθηκε μη αποδεκτή πνευμονική τοξικότητα (συμπεριλαμβανομένων 2 θανατηφόρων συμβάντων) σε 11 από τους 25 ασθενείς (44%) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη + ABVD. Δεν αναφέρθηκαν πνευμονική τοξικότητα ή θανατηφόρες ενέργειες με τη μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη + AVD. Συνεπώς, η συγχορήγηση του ADCETRIS με μπλεομυκίνη αντενδείκνυται (βλ. παράγραφο 4.3).

4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία

Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν δύο μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ADCETRIS και για διάστημα μέχρι 6 μήνες μετά τη θεραπεία.

Κύηση

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα σχετικά με τη χρήση του ADCETRIS σε έγκυες γυναίκες. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το ADCETRIS δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης παρά μόνο εφόσον το όφελος για τη μητέρα υπερβαίνει τους δυνητικούς κινδύνους για το έμβρυο. Εάν μια έγκυος γυναίκα πρέπει να λάβει θεραπεία, θα πρέπει να ενημερωθεί με σαφήνεια σχετικά με το δυνητικό κίνδυνο για το έμβρυο.

Ανατρέξτε στην παρακάτω παράγραφο σχετικά με τη γονιμότητα που περιλαμβάνει συμβουλές για γυναίκες, οι άνδρες σύντροφοι των οποίων υποβάλλονται σε θεραπεία με ADCETRIS.

Θηλασμός

Δεν διατίθενται κλινικά δεδομένα που να τεκμηριώνουν εάν η μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη ή οι μεταβολίτες της εκκρίνονται στο ανθρώπινο γάλα.

Ο κίνδυνος για τα νεογνήτα/βρέφη δεν μπορεί να αποκλειστεί.

Πρέπει να αποφασιστεί εάν θα διακοπεί ο θηλασμός ή εάν θα διακοπεί/αποφευχθεί αυτή η θεραπεία, λαμβάνοντας υπόψη το δυνητικό κίνδυνο του θηλασμού για το παιδί και το όφελος της θεραπείας για τη γυναίκα.

Γονιμότητα

Σε μη κλινικές μελέτες, η θεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη είχε σαν αποτέλεσμα τοξικότητα των όρχεων και ενδέχεται να μεταβάλλει την ανδρική γονιμότητα. Η MMAE έχει καταδειχτεί ότι έχει ανευγονικές ιδιότητες (βλ. παράγραφο 5.3). Συνεπώς, συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο να κατανοήσουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Συνιστάται στους άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για διάστημα μέχρι 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

4.7 Επίδρασεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων

Το ADCETRIS έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων (π.χ. ζάλη), βλ. παράγραφο 4.8.

4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

Σύνοψη του προφίλ ασφαλείας

Το προφίλ ασφαλείας του ADCETRIS βασίζεται στα διαθέσιμα δεδομένα των κλινικών δοκιμών, στο Πρόγραμμα Ασθενών σε Ονομαστική βάση (Named Patient Program NPP), και στην εμπειρία που υπάρχει μετά την κυκλοφορία του μέχρι σήμερα. Η συχνότητα των ανεπιθύμητων αντιδράσεων που περιγράφονται παρακάτω αλλά και στον Πίνακα 5 έχουν καθοριστεί με βάση τα δεδομένα που προέρχονται από κλινικές μελέτες.

Μονοθεραπεία

Στο ομαδοποιημένο σύνολο δεδομένων του ADCETRIS ως μονοθεραπείας από τις μελέτες για τα HL, sALCL και CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 και C25007, βλ. παράγραφο 5.1) οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν λοιμώξεις περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ναυτία, κόπωση, διάρροια, πυρεξία, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, ουδετεροπενία, εξάνθημα, βήχας, έμετος, αρθραλγία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, αντιδράσεις

σχετιζόμενες με την έγχυση, κνησμός, δυσκοιλιότητα, δύσπνοια, σωματικό βάρος μειωμένο, μυαλγία και κοιλιακό άλγος.

Σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες του φαρμάκου εμφανίστηκαν στο 12% των ασθενών. Η συχνότητα των μοναδικών σοβαρών ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ήταν $\leq 1\%$.

Ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας στο 24% των ασθενών που ελάμβαναν ADCETRIS.

Τα δεδομένα για την ασφάλεια σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επαναληπτική θεραπεία με το ADCETRIS (SGN35-006, βλ. παράγραφο 5.1) ήταν όμοια με αυτά που παρατηρήθηκαν στις συνδυασμένες βασικές μελέτες φάσης 2, με εξαίρεση την περιφερική κινητική νευροπάθεια, η οποία είχε υψηλότερη επίπτωση (28% έναντι 9% στις βασικές μελέτες φάσης 2) και ήταν κυρίως Βαθμού 2. Οι ασθενείς είχαν επίσης υψηλότερη επίπτωση αρθραλγίας, αναιμίας Βαθμού 3 και οσφυαλγίας σε σύγκριση με τους ασθενείς που παρατηρήθηκαν στις συνδυασμένες βασικές μελέτες φάσης 2.

Τα δεδομένα ασφάλειας σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL, οι οποίοι δεν είχαν λάβει αυτόλογο μόσχευμα αρχέγονων κυττάρων και υποβλήθηκαν σε θεραπευτική αγωγή με τη συνιστώμενη δόση των 1,8 mg/kg κάθε τρεις εβδομάδες σε μια μελέτη μονού σκέλους, φάσης 4 (n = 60), στην κλιμάκωση δόσης φάσης 1, σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες (n = 15 ασθενείς) και στο NPP (n = 26 ασθενείς), (βλ. παράγραφο 5.1) ήταν σύμφωνα με το προφίλ ασφάλειας των βασικών κλινικών μελετών.

Συνδυαστική θεραπεία

Για πληροφορίες ασφάλειας για τους παράγοντες χημειοθεραπείας που χορηγούνται σε συνδυασμό με το ADCETRIS (δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη και δακαρβαζίνη (AVD) ή κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη (CHP)) ανατρέξτε στην περίληψη των χαρακτηριστικών αυτών των προϊόντων.

Στις μελέτες του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία σε 662 ασθενείς με προχωρημένο HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία (C25003) και σε 223 ασθενείς με CD30+ περιφερικό T-κυτταρικό λέμφωμα (PTCL) χωρίς προηγούμενη θεραπεία (SGN35-014), οι πιο συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες ($\geq 10\%$) ήταν: λοιμώξεις, ουδετεροπενία, περιφερική αισθητική νευροπάθεια, ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, διάρροια, κόπωση, πυρεξία, αλωπεκία, αναιμία, μειωμένο σωματικό βάρος, στοματίτιδα, εμπύρετη ουδετεροπενία, κοιλιακό άλγος, μειωμένη όρεξη, αϋπνία, οστικός πόνος, εξάνθημα, βήχας, δύσπνοια, αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία, περιφερική κινητική νευροπάθεια, λοίμωξη της ανώτερης αναπνευστικής οδού, και ζάλη.

Σε ασθενείς που υποβάλλονται σε συνδυαστική θεραπεία ADCETRIS, σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες εμφανίστηκαν στο 34% των ασθενών. Οι σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες που εμφανίστηκαν σε $\geq 3\%$ των ασθενών περιελάμβαναν εμπύρετη ουδετεροπενία (15%), πυρεξία (5%) και ουδετεροπενία (3%).

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε 10% των ασθενών. Οι ανεπιθύμητες ενέργειες που οδήγησαν σε διακοπή της θεραπείας σε $\geq 2\%$ των ασθενών περιελάμβαναν περιφερική αισθητική νευροπάθεια και περιφερική νευροπάθεια.

Κατάλογος ανεπιθύμητων ενεργειών σε πίνακα

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες για το ADCETRIS καταγράφονται ανά Κατηγορία Οργάνου Συστήματος και Προτιμώμενου όρου MedDRA (βλ. Πίνακα 5). Εντός κάθε Κατηγορίας Οργάνου Συστήματος, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται με κατηγορίες συχνότητας ως ακολούθως: πολύ συχνές ($\geq 1/10$), συχνές ($\geq 1/100$ έως $< 1/10$), όχι συχνές ($\geq 1/1.000$ έως $< 1/100$), σπάνιες ($\geq 1/10.000$ έως $< 1/1.000$), πολύ σπάνιες ($< 1/10.000$), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται κατά σειρά μειούμενης σοβαρότητας.

Πίνακας 5: Ανεπιθύμητες αντιδράσεις στο ADCETRIS

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες (μονοθεραπεία)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συνδυαστική θεραπεία)
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις		
Πολύ συχνές:	Λοίμωξη ^α , λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος	Λοίμωξη ^α , λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
Συχνές:	Έρπης ζωστήρας, πνευμονία, απλός έρπης, καντιντίαση του στόματος	Πνευμονία, καντιντίαση του στόματος, σηψαιμία/ σηπτική καταπληξία, έρπης ζωστήρας
Όχι συχνές:	Πνευμονία Pneumocystis jiroveci, βακτηριαιμία από σταφυλόκοκκο, λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό ή επανενεργοποίηση, σηψαιμία/σηπτική καταπληξία	Έρπης απλός, πνευμονία από Pneumocystis jiroveci
Συχνότητα μη γνωστή:	Προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος		
Πολύ συχνές:	Ουδετεροπενία	Ουδετεροπενία ^α αναιμία, εμπύρετη ουδετεροπενία
Συχνές:	Αναιμία, θρομβοπενία	Θρομβοπενία
Όχι συχνές:	Εμπύρετη ουδετεροπενία	
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		
Όχι συχνές:	Αναφυλακτική αντίδραση	Αναφυλακτική αντίδραση κατά τη μετάγγιση
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης		
Πολύ συχνές:		Μειωμένη όρεξη
Συχνές:	Υπεργλυκαιμία	Υπεργλυκαιμία
Όχι συχνές:	Σύνδρομο λύσης όγκου	Σύνδρομο λύσης όγκου
Ψυχιατρικές διαταραχές		
Πολύ συχνές:		Αϋπνία
Διαταραχές του νευρικού συστήματος		
Πολύ συχνές:	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια, περιφερική κινητική νευροπάθεια	Περιφερική αισθητική νευροπάθεια ^α , περιφερική κινητική νευροπάθεια ^α , ζάλη
Συχνές:	Ζάλη	
Όχι συχνές:	Απομυελινωτική πολυνευροπάθεια	
Διαταραχές του αναπνευστικού συστήματος, του θώρακα και του μεσοθωρακίου		
Πολύ συχνές:	Βήχας, δύσπνοια	Βήχας, δύσπνοια
Διαταραχές του γαστρεντερικού		
Πολύ συχνές:	Ναυτία, διάρροια, έμετος, δυσκοιλιότητα, κοιλιακό άλγος	Ναυτία, δυσκοιλιότητα, έμετος, διάρροια, κοιλιακό άλγος, στοματίτιδα
Όχι συχνές:	Οξεία παγκρεατίτιδα	Οξεία παγκρεατίτιδα
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων		
Συχνές:	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξημένες	Αμινοτρανσφεράση της αλανίνης/ασπαρτική αμινοτρανσφεράση (ALT/AST) αυξημένες
Διαταραχές του δέρματος και του υποδόριου ιστού		
Πολύ συχνές:	Εξάνθημα ^α , κνησμός	Αλωπεκία, εξάνθημα ^α
Συχνές:	Αλωπεκία	Κνησμός
Όχι συχνές:	Σύνδρομο Stevens-Johnson/τοξική	Σύνδρομο Stevens Johnson ^β

Κατηγορία οργάνου συστήματος	Ανεπιθύμητες ενέργειες (μονοθεραπεία)	Ανεπιθύμητες ενέργειες (συνδυαστική θεραπεία)
	επιδερμική νεκρόλυση	
Διαταραχές του μυοσκελετικού συστήματος και του συνδετικού ιστού		
Πολύ συχνές:	Αρθραλγία, μυαλγία	Πόνος οστών, αρθραλγία, μυαλγία, οσφυαλγία
Συχνές:	Οσφυαλγία	
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης		
Πολύ συχνές:	Κόπωση, πυρεξία, αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ^α	Κόπωση, πυρεξία
Συχνές:	Ρίγη	Αντιδράσεις που σχετίζονται με την έγχυση ^α , ρίγη
Παρακλινικές εξετάσεις		
Πολύ συχνές:	Σωματικό βάρος μειωμένο	Σωματικό βάρος μειωμένο

^α Αντιπροσωπεύει ομαδοποίηση προτιμώμενων όρων.

^β Δεν αναφέρθηκε τοξική επιδερμική νεκρόλυση στο σχήμα συνδυαστικής θεραπείας.

Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

Ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία

Μονοθεραπεία

Σε κλινικές δοκιμές, η ουδετεροπενία οδήγησε σε καθυστερήσεις δόσεων στο 14% των ασθενών. Ουδετεροπενία Βαθμού 3 αναφέρθηκε στο 13% και ουδετεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκε στο 5% των ασθενών. Κανένας ασθενής δεν χρειάστηκε μείωση της δόσης και δεν διέκοψε τη θεραπεία λόγω της ουδετεροπενίας.

Σοβαρή και παρατεταμένη (≥ 1 εβδομάδα) ουδετεροπενία μπορεί να προκύψει με αυτή τη θεραπεία και ενδέχεται να αυξήσει τον κίνδυνο εμφάνισης σοβαρών λοιμώξεων στους ασθενείς. Εμπύρετη ουδετεροπενία αναφέρθηκε στο $< 1\%$ των ασθενών (βλ. παράγραφο 4.2).

Στον πληθυσμό των βασικών δοκιμών φάσης 2 (SG035-0003 και SG035-0004), η διάμεση διάρκεια της ουδετεροπενίας Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 ήταν περιορισμένη (1 εβδομάδα). Το 2% των ασθενών παρουσίασαν ουδετεροπενία Βαθμού 4 με διάρκεια ≥ 7 ημέρες. Λιγότεροι από τους μισούς ασθενείς στον πληθυσμό της βασικής μελέτης φάσης 2 με ουδετεροπενία Βαθμού 3 ή Βαθμού 4 παρουσίασαν περιστασιακά σχετιζόμενες λοιμώξεις και η πλειονότητα των περιστασιακά σχετιζόμενων λοιμώξεων ήταν Βαθμού 1 ή Βαθμού 2.

Συνδυαστική θεραπεία

Στις κλινικές δοκιμές του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία, η ουδετεροπενία οδήγησε σε καθυστέρηση δόσεων στο 19% των ασθενών. Αναφέρθηκε ουδετεροπενία Βαθμού 3 στο 17% και ουδετεροπενία Βαθμού 4 στο 41% των ασθενών. Δύο τοις εκατό των ασθενών χρειάστηκαν μείωση της δόσης και $< 1\%$ διέκοψαν ένα ή περισσότερα από τα φάρμακα της μελέτης, λόγω ουδετεροπενίας.

Αναφέρθηκε εμπύρετη ουδετεροπενία στο 20% των ασθενών που δεν έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF (βλ. παράγραφο 4.2). Η συχνότητα της εμπύρετης ουδετεροπενίας ήταν 13% σε ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF.

Σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις

Μονοθεραπεία

Σε κλινικές δοκιμές, σοβαρές λοιμώξεις και ευκαιριακές λοιμώξεις εμφανίστηκαν στο 10% των ασθενών, σηψαιμία ή σηπτική καταπληξία εμφανίστηκαν σε < 1% των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν έρπης ζωστήρας και απλός έρπης.

Συνδυαστική θεραπεία

Στις κλινικές δοκιμές του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία, εμφανίστηκαν σοβαρές λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων ευκαιριακών λοιμώξεων, στο 15% των ασθενών. Σηψαιμία, ουδετεροπενική σηψαιμία, σηπτική καταπληξία ή βακτηριαιμία εμφανίστηκαν στο 4% των ασθενών. Οι πιο συχνά αναφερθείσες ευκαιριακές λοιμώξεις ήταν λοιμώξεις από τον ιό του έρπητα.

Περιφερική νευροπάθεια

Μονοθεραπεία

Σε κλινικές δοκιμές εμφανίστηκε νευροπάθεια οφειλόμενη στη θεραπεία στο 59% του πληθυσμού, περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 14% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 15%, σε μειώσεις της δόσης στο 15% και σε καθυστερήσεις της δόσης στο 17% των ασθενών. Για τους ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 12 εβδομάδες. Η διάμεση διάρκεια θεραπείας για τους ασθενείς που διέκοψαν λόγω περιφερικής νευροπάθειας ήταν 12 κύκλοι.

Ανάμεσα στους ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, στις βασικές μελέτες φάσης 2 (SG035-0003 και SG035-0004) και στις τυχαιοποιημένες μελέτες μονοθεραπείας φάσης 3 (SGN35-005 και C25001), ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από το τέλος της θεραπείας μέχρι την τελευταία αξιολόγηση κυμάνθηκε από 48,9 έως 98 εβδομάδες. Κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης, οι περισσότεροι ασθενείς (82-85%) που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν υποχώρηση ή βελτίωση των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη μέχρι την υποχώρηση ή βελτίωση όλων των συμβαμάτων κυμάνθηκε από 16 έως 23,4 εβδομάδες.

Σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό HL ή sALCL που υποβλήθηκαν σε επαναληπτική θεραπεία με ADCETRIS (SGN35-006), η πλειονότητα των ασθενών (80%) παρουσίασε επίσης βελτίωση ή υποχώρηση των συμπτωμάτων της περιφερικής νευροπάθειας κατά τον χρόνο της τελευταίας αξιολόγησης.

Συνδυαστική θεραπεία

Στην κλινική δοκιμή του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία με AVD, νευροπάθεια που έρχηζε άμεσης αντιμετώπισης εμφανίστηκε στο 67% του πληθυσμού. Περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 11% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 7%, σε μειώσεις της δόσης στο 21% και σε καθυστέρηση δόσεων στο 1% των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο μέσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 8 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω περιφερικής νευροπάθειας έλαβαν ένα διάμεσο 8 δόσεων ADCETRIS + AVD (A+AVD) πριν από τη διακοπή ενός ή περισσότερων παραγόντων.

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από την ολοκλήρωση της θεραπείας έως την τελευταία αξιολόγηση ήταν περίπου 91 εβδομάδες. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης, οι περισσότεροι από τους ασθενείς (76%) που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν ίαση ή βελτίωση ως προς τα συμπτώματά τους από την περιφερική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη έως την ίαση ή βελτίωση από τα

συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ήταν 10 εβδομάδες (εύρος από 0 εβδομάδες έως 139 εβδομάδες).

Στην κλινική δοκιμή του ADCETRIS ως συνδυαστική θεραπεία με CHP, νευροπάθεια που έρχοζε άμεσης αντιμετώπισης εμφανίστηκε στο 52% του πληθυσμού. Περιφερική κινητική νευροπάθεια εμφανίστηκε στο 9% των ασθενών. Η περιφερική νευροπάθεια οδήγησε σε διακοπή της θεραπείας στο 1%, σε μειώσεις της δόσης στο 7% και σε καθυστέρηση δόσεων σε < 1% των ασθενών. Σε ασθενείς που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο μέσος χρόνος έναρξης εμφάνισης της περιφερικής νευροπάθειας ήταν 9,1 εβδομάδες. Οι ασθενείς που διέκοψαν τη θεραπεία λόγω περιφερικής νευροπάθειας έλαβαν ένα διάμεσο 5 δόσεων ADCETRIS + CHP (A+CHP) πριν από τη διακοπή ενός ή περισσότερων παραγόντων.

Μεταξύ των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από το τέλος της θεραπείας έως την τελευταία αξιολόγηση ήταν περίπου 177 εβδομάδες. Κατά τη χρονική στιγμή της τελευταίας αξιολόγησης, το 64% των ασθενών που εμφάνισαν περιφερική νευροπάθεια είχαν ίαση ή βελτίωση ως προς τα συμπτώματά τους από την περιφερική νευροπάθεια. Ο διάμεσος χρόνος από την έναρξη έως την ίαση ή βελτίωση από τα συμπτώματα περιφερικής νευροπάθειας ήταν 19,0 εβδομάδες (εύρος από 0 εβδομάδες έως 205 εβδομάδες).

Αντιδράσεις σχετιζόμενες με την έγχυση

Μονοθεραπεία

IRR, όπως κεφαλαλγία, εξάνθημα, οσφυαλγία, έμετος, ρίγη, ναυτία, δύσπνοια, κνησμός και βήχας αναφέρθηκαν στο 13% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. Παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της αναφυλακτικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, αγγειοοίδημα, υπόταση και βρογχόσπασμο, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά.

Συνδυαστική θεραπεία

IRR όπως κεφαλαλγία, εξάνθημα, οσφυαλγία, έμετος, ρίγη, ναυτία, δύσπνοια, κνησμός, βήχας, άλγος της θέσης έγχυσης και πυρεξία αναφέρθηκαν στο 8% των ασθενών. Έχουν αναφερθεί αναφυλακτικές αντιδράσεις (βλ. Παράγραφο 4.4). Τα συμπτώματα της αναφυλακτικής αντίδρασης μπορεί να περιλαμβάνουν κνίδωση, αγγειοοίδημα, υπόταση και βρογχόσπασμο, χωρίς όμως να περιορίζονται σε αυτά.

Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές δοκιμές, οι ασθενείς εξετάζονταν περιοδικά για αντισώματα στη μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη χρησιμοποιώντας μία ευαίσθητη ανοσοδοκιμασία ηλεκτροχημειοφωταύγειας. Παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση αντιδράσεων σχετιζόμενων με την έγχυση σε ασθενείς με αντισώματα στη μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη σε σχέση με τους ασθενείς των οποίων τα αποτελέσματα των δοκιμών ήταν παροδικά θετικά ή αρνητικά.

Η παρουσία αντισωμάτων στην μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη δε συσχετίστηκε με κλινικά σημαντική μείωση στα επίπεδα της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης στον ορό και δεν είχε σαν αποτέλεσμα μείωση της αποτελεσματικότητας της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης. Παρόλο που η παρουσία αντισωμάτων στην μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη δεν συνεπάγεται απαραίτητα την ανάπτυξη IRR, παρατηρήθηκε υψηλότερη επίπτωση IRRs σε ασθενείς με επίμονα θετική τιμή αντισωμάτων έναντι του φαρμάκου (ADA) σε σχέση με ασθενείς που είχαν παροδικά θετική τιμή ADA και ποτέ θετική τιμή ADA.

Υπήρξε τάση αυξημένης κάθαρσης της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς επιβεβαιωμένα θετικούς για ADA. Μηδέν ασθενείς ηλικίας < 12 ετών (0 από 11) και 2 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών (2 από 23) κατέστησαν επίμονα θετικοί για ADA.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια αξιολογήθηκε σε μια μελέτη φάσης 1/2 σε παιδιατρικούς ασθενείς ηλικίας 7-17 ετών (n = 36) με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία (υ/α) HL και sALCL (βλ. παράγραφο 5.1). Σε αυτή τη μελέτη σε 36 ασθενείς, δεν αναφέρθηκαν νέα θέματα ασφάλειας.

Ηλικιωμένοι

Μονοθεραπεία

Το προφίλ ασφάλειας σε ηλικιωμένους ασθενείς γενικά συμβαδίζει με αυτό των ενήλικων ασθενών. Ωστόσο, οι ηλικιωμένοι ασθενείς μπορεί να είναι πιο ευαίσθητοι σε συμβάντα όπως πνευμονία, ουδετεροπενία και εμπύρετη ουδετεροπενία.

Συνδυαστική θεραπεία

Σε ηλικιωμένους ασθενείς (ηλικίας ≥ 60 ετών, n = 186 [21%]), η επίπτωση ανεπιθύμητων ενεργειών ήταν παρόμοια σε όλους τους βραχίονες της θεραπείας. Αναφέρθηκαν περισσότερες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες και τροποποιήσεις δόσης (συμπεριλαμβανομένων καθυστερήσεων, μειώσεων και διακοπών δόσεων) σε ηλικιωμένους ασθενείς σε σύγκριση με τον γενικό πληθυσμό της μελέτης. Η προχωρημένη ηλικία ήταν παράγοντας κινδύνου για την εμφάνιση εμπύρετης ουδετεροπενίας στους ασθενείς και στους δύο βραχίονες. Οι ηλικιωμένοι ασθενείς που έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF εμφάνισαν μικρότερη επίπτωση ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας σε σύγκριση με αυτούς που δεν έλαβαν πρωτογενή προφύλαξη με G-CSF.

Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες του τομέα της υγειονομικής περίθαλψης να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

4.9 Υπερδοσολογία

Δεν υπάρχει γνωστό αντίδοτο για την υπερδοσολογία του ADCETRIS. Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, ο ασθενής θα πρέπει να παρακολουθείται στενά για ανεπιθύμητες ενέργειες, ιδιαίτερα ουδετεροπενία, και θα πρέπει να χορηγείται υποστηρικτική θεραπεία (βλ. Παράγραφο 4.4).

5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ

5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC12.

Μηχανισμός δράσης

Η μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη είναι ένα ADC που παρέχει έναν αντινεοπλασματικό παράγοντα που έχει σαν αποτέλεσμα επιλεκτικό αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο σε κύτταρα όγκου που εκφράζουν CD30. Τα μη κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η βιολογική δραστηριότητα της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης προκαλείται από μια διεργασία πολλαπλών βημάτων. Η δέσμευση του ADC στο CD30 στην κυτταρική επιφάνεια εκκινεί την εσωτερική του συμπλέγματος ADC-CD30, το οποίο στη συνέχεια διακινείται στο λυσοσωματικό διαμέρισμα. Στο εσωτερικό του κυττάρου, ένα καθορισμένο ενεργό είδος, η MMAE, απελευθερώνεται μέσω της πρωτεολυτικής διάσπασης. Η δέσμευση της MMAE με την τουμπουλίνη διαταράσσει το δίκτυο μικροσωληνίσκων μέσα στο κύτταρο, επάγει

ανακοπή του κυτταρικού κύκλου και έχει σαν αποτέλεσμα τον αποπτωτικό θάνατο του κυττάρου όγκου που εκφράζει CD30.

Το κλασικό HL, sALCL και οι υπότυποι του CTCL (συμπεριλαμβανομένης της MF και του pcALCL) εκφράζουν CD30 ως ένα αντιγόνο στην επιφάνεια των καρκινικών κυττάρων τους. Αυτή η έκφραση είναι ανεξάρτητη από το στάδιο της νόσου, τη γραμμή θεραπείας ή την κατάσταση μεταμόσχευσης. Αυτά τα χαρακτηριστικά καθιστούν το CD30 ένα στόχο για θεραπευτική παρέμβαση. Λόγω του CD30 στοχευμένου μηχανισμού δράσης, η μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη είναι σε θέση να υπερνικήσει τη χημειο-αντίσταση καθώς το CD30 εκφράζεται σταθερά σε ασθενείς που είναι ανθεκτικοί στη χημειοθεραπεία πολλαπλών παραγόντων, ανεξάρτητα από κατάσταση προηγούμενης μεταμόσχευσης. Ο CD30 στοχευμένος μηχανισμός δράσης της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης, η συνεπής έκφραση του CD30 σε όλη την κλασική HL, sALCL και CD30 + CTCL νόσο και στα θεραπευτικά φάσματα και κλινικά στοιχεία σε θετικές σε CD30 κακοήθειες μετά από πολλαπλές γραμμές θεραπείας παρέχουν μια βιολογική αιτιολογία για τη χρήση της σε ασθενείς με υποτροπιάζον και κλασικά ανθεκτικό στη θεραπεία HL, sALCL με ή χωρίς προηγούμενη ASCT και CD30 + CTCL μετά από 1 τουλάχιστον προηγούμενη συστηματική θεραπεία.

Δεν έχουν αποκλειστεί συνεισφορές στο μηχανισμό δράσης από άλλες λειτουργίες που συσχετίζονται με αντισώματα.

Φαρμακοδυναμικές επιδράσεις

Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Σαράντα έξι (46) ασθενείς με αιματολογικές κακοήθειες με έκφραση του CD30 ήταν δυνατόν να αξιολογηθούν από τους 52 ασθενείς που έλαβαν 1,8 mg/kg μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης κάθε 3 εβδομάδες ως μέρος μιας πολυκεντρικής μελέτης μίας θεραπευτικής ομάδας, ανοιχτής ετικέτας, φάσης 1 για την καρδιακή ασφάλεια. Το κύριο καταληκτικό σημείο ήταν η αξιολόγηση της επίδρασης της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης στην καρδιακή κοιλιακή επαναπόλωση και η προκαθορισμένη κύρια ανάλυση ήταν η αλλαγή σε QTc από την αρχική κατάσταση σε πολλαπλά χρονικά σημεία στον Κύκλο 1.

Το ανώτερο διάστημα εμπιστοσύνης 90% (CI) γύρω στο μέσο αποτέλεσμα στο QTc ήταν < 10 msec σε κάθε ένα από τα χρονικά σημεία μετά την αρχική κατάσταση στον Κύκλο 1 και τον Κύκλο 3. Αυτά τα δεδομένα υποδεικνύουν την απουσία κλινικά σχετικής παράτασης του QT εξαιτίας της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης όταν χορηγείται σε δόση 1,8 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες σε ασθενείς με κακοήθειες που εκφράζουν CD30.

Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

Λέμφωμα Hodgkin

Μελέτη C25003

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ADCETRIS αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, ανοικτή, 2 σκελών, πολυκεντρική δοκιμή σε 1.334 ασθενείς με προχωρημένο HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία (δοξορουβικίνη [A], βινβλαστίνη [V] και δακαρβαζίνη [D] [AVD]). Όλοι οι ασθενείς είχαν ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσο με έκφραση CD30. Εξήντα δύο τοις εκατό των ασθενών είχαν εξωαδενική συμμετοχή. Από τους 1.334 ασθενείς, 664 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ADCETRIS + AVD και 670 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος ABVD (δοξορουβικίνη [A], μπλεομυκίνη [B], βινβλαστίνη [V] και δακαρβαζίνη [D]) και στρωματοποιήθηκαν ανά αριθμό παραγόντων κινδύνου Διεθνούς Δείκτη Προγνωστικών Παραγόντων (International Prognostic Factor Project [IPFP]) και περιοχή. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία κατά τις ημέρες 1 και 15 κάθε κύκλου 28 ημερών με 1,2 mg/kg ADCETRIS χορηγούμενα ως ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών + δοξορουβικίνη 25 mg/m², βινβλαστίνη 6 mg/m² και δακαρβαζίνη 375 mg/m². Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που έλαβαν ήταν 6 (εύρος: 1 έως 6 κύκλοι). Ο Πίνακας 6 παρέχει μια περίληψη των αρχικών χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου. Δεν

υπήρχαν σημαντικές διαφορές στα χαρακτηριστικά των ασθενών και της νόσου μεταξύ των δύο σκελών.

Πίνακας 6: Περίληψη των αρχικών χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου στη μελέτη HL φάσης 3 χωρίς προηγούμενη θεραπεία

Χαρακτηριστικά των ασθενών	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Διάμεση ηλικία (εύρος)	35 έτη (18-82)	37 έτη (18-83)
Ασθενείς ≥ 65 ετών n (%)	60 (9)	62 (9)
Φύλο, n (%)	378M (57) 286F (43)	398M (59) 272F (41)
Κατάσταση κατά ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Απουσιάζει	0	2
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση HL έως την πρώτη δόση (εύρος)	0,92 mo (0,1-21,4)	0,89 mo (0,0-81,4)
Στάδιο νόσου ^a κατά την αρχική διάγνωση HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Δεν εφαρμόζεται	1 (< 1)	1 (< 1)
Απουσιάζει	0	2 (< 1)
Εξωαδενική συμμετοχή κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης, n (%)	411 (62)	416 (62)
Παράγοντες κινδύνου IPFP ^b , n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Συμμετοχή μυελού των οστών κατά το χρονικό σημείο της διάγνωσης ή της ένταξης στη μελέτη, n (%)	147(22)	151 (23)
Συμπτώματα B ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Βάσει συστήματος σταδιοποίησης Ann Arbor.

^bIPFP = Διεθνής Δείκτης Προγνωστικών Παραγόντων

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της Μελέτης C25003 ήταν τροποποιημένη PFS (mPFS) ανά ανεξάρτητο κέντρο ελέγχου (IRF), που ορίζεται ως η χρονική περίοδος από την τυχαιοποίηση έως την εξέλιξη της νόσου, τον θάνατο ή ενδείξεις μη πλήρους ανταπόκρισης (μη-CR) μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής ανά IRF, που ακολουθείται από επακόλουθη αντικαρκινική θεραπεία. Ως χρονικό σημείο της τροποποιημένης ενέργειας ορίστηκε η ημερομηνία του πρώτου σπινθηρογραφήματος PET μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής που εμφάνισε την απουσία πλήρους ανταπόκρισης (CR), που ορίζεται ως βαθμολογία Deauville ≥ 3. Η διάμεση τροποποιημένη PFS ανά αξιολόγηση IRF δεν επιτεύχθηκε σε κάποιο από τα δύο σκέλη. Τα αποτελέσματα στον πληθυσμό με πρόθεση θεραπείας (ITT) έδειξαν στατιστικά σημαντική βελτίωση στην τροποποιημένη PFS για το ADCETRIS + AVD, με στρωματοποιημένο λόγο κινδύνου 0,770 (95% CI, 0,603, 0,983, p = 0,035), υποδεικνύοντας μείωση του κινδύνου κατά 23% σε ενέργειες τροποποιημένου PFS για το ADCETRIS + AVD σε σύγκριση με το ABVD.

Μια προκαθορισμένη ανάλυση υποομάδων για mPFS κατά στάδιο της νόσου έδειξε ότι οι ασθενείς με νόσο Σταδίου IV εμφάνισαν μεγαλύτερο κλινικό όφελος σε σύγκριση με τον πληθυσμό ITT με μη

στρωματοποιημένο λόγο κινδύνου 0,71 (95% CI, 0,53, 0,96), συμβατό με μείωση 29% ως προς τον κίνδυνο τροποποιημένων ενεργειών PFS για το ADCETRIS + AVD σε σύγκριση με το ABVD. Από τον πληθυσμό ITT, 846 ασθενείς (64%) είχαν νόσο Σταδίου IV.

Ο Πίνακας 7 παρέχει τις εκβάσεις για την αποτελεσματικότητα για την τροποποιημένη PFS και τη συνολική επιβίωση (OS) στον πληθυσμό ITT και τους ασθενείς με νόσο Σταδίου IV.

Πίνακας 7: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας για ασθενείς με HL χωρίς προηγούμενη θεραπεία που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD κατά τις ημέρες 1 και 15 του κύκλου 28 ημερών (ITT και Σταδίου IV)

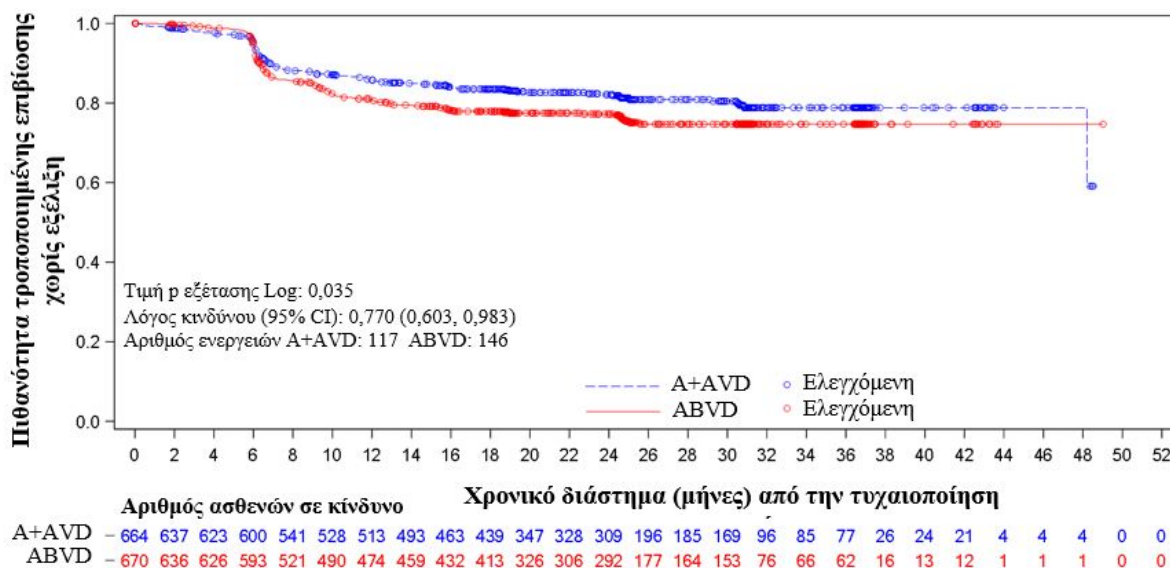
	Πληθυσμός με Πρόθεση Θεραπείας (ITT)			Ασθενείς με νόσο Σταδίου IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Στρωματοποιημέν ος Λόγος Κινδύνου και τιμή p	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Μη Στρωματοποιημέν ος Λόγος Κινδύνου και τιμή p ^γ
Αριθμός συμβάντων (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% CI [0,60, 0,98]) τιμή p = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% CI [0,53, 0,96]) τιμή p = 0,023
Εκτιμώμεν ο mPFS ^α ανά IRF κατά το Έτος 2 (%)	82,1 (95% CI [78,8, 85,0])	77,2 (95% CI [73,7, 80,4])		82,0 (95% CI [77,8, 85,5])	75,3 (95% CI [70,6, 79,3])	
Συνολική Επιβίωση ^β Αριθμός θανάτων (%)	28 (4)	39 (6)		14 (3)	26 (6)	

^αΚατά το χρονικό σημείο της ανάλυσης, ο μέσος χρόνος παρακολούθησης τροποποιημένου PFS και για τα δύο σκέλη ήταν 24,6 μήνες.

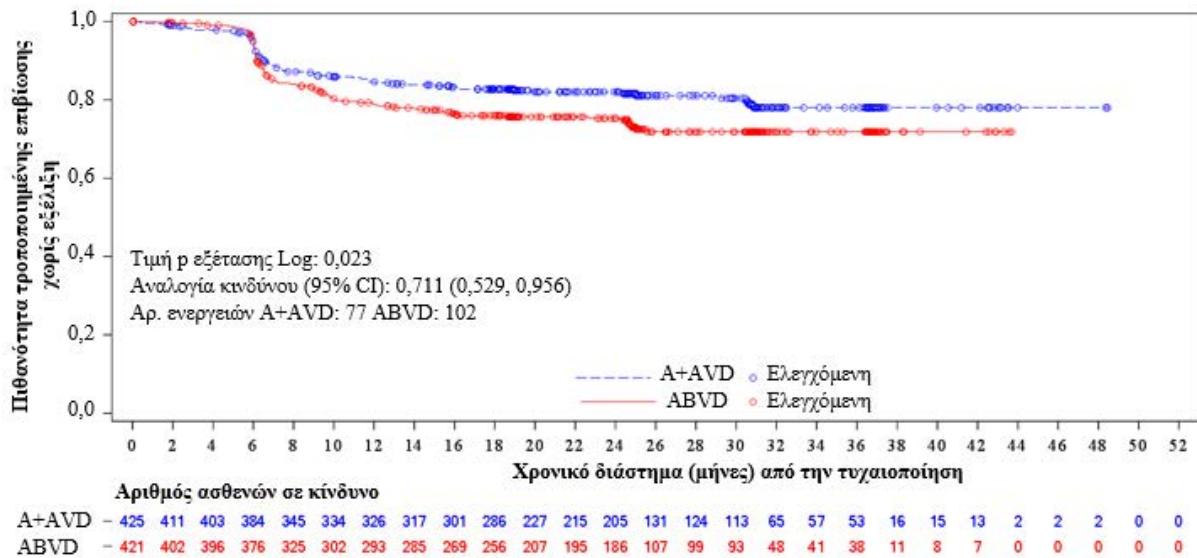
^βΔεδομένα από την ενδιάμεση ανάλυση OS

^γΗ τιμή p για το Στάδιο IV της νόσου δεν έχει προσαρμοστεί για πολλαπλότητα.

Εικόνα 1: Τροποποιημένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη ανά IRF στον πληθυσμό ITT (ADCETRIS + AVD έναντι ABVD)



Εικόνα 2: Τροποποιημένη επιβίωση χωρίς εξέλιξη ανά IRF σε ασθενείς με νόσο Σταδίου IV (ADCETRIS + AVD έναντι ABVD)



Άλλα δευτερεύοντα τελικά καταληκτικά σημεία αποτελεσματικότητας που περιλαμβάνουν την αναλογία CR και ORR κατά την ολοκλήρωση του σχήματος τυχαιοποίησης, την αναλογία CR κατά την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής και την αναλογία αρνητικού σπινθηρογραφήματος PET κατά την ολοκλήρωση του Κύκλου 2, τη διάρκεια της ανταπόκρισης (DOR), τη διάρκεια της πλήρους ύφεσης (DOCR), την επιβίωση χωρίς νόσο (DFS) και την επιβίωση χωρίς συμβάντα (EFS) υπέδειξαν ευνοϊκά αποτελέσματα για το ADCETRIS + AVD και στον πληθυσμό ITT και στον πληθυσμό Σταδίου IV.

Πραγματοποιήθηκαν προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων για τροποποιημένη PFS ανά IRF για τον πληθυσμό ITT, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της περιοχής, του σταδίου καρκίνου στην αρχή της θεραπείας, των εξωαδενικών εστιών στην αρχή της θεραπείας, του αριθμού παραγόντων κινδύνου IPFP, των συμπτωμάτων B στην αρχή της θεραπείας, της αξιολόγησης του σπινθηρογραφήματος PET του Κύκλου 2, την αξιολόγησης της βαθμολογίας Deauville του σπινθηρογραφήματος PET κατά τον Κύκλο 2 και της λήψης εναλλακτικής φαρμακευτικής αγωγής πρώτης γραμμής (AFM). Οι αναλύσεις έδειξαν μια σταθερή τάση προς όφελος των ασθενών που έλαβαν το ADCETRIS + AVD σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν το ABVD στις περισσότερες υποομάδες. Η αποτελεσματικότητα στον πληθυσμό των ηλικιωμένων ασθενών (ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών [$n = 186$] [HR = 1,00, 95% CI (0,58, 1,72)] και ≥ 65 ετών [$n = 122$] [HR = 1,01, 95% CI (0,53, 1,94)]) και σε ασθενείς χωρίς εξωλεμφαδενικές εστίες ($n = 445$) (HR = 1,04, 95% CI [0,67, 1,62]) δεν εμφάνισε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών.

Πραγματοποιήθηκαν post hoc αναλύσεις υποομάδων για τροποποιημένες PFS ανά IRF για ασθενείς με νόσο Σταδίου IV, συμπεριλαμβανομένων της ηλικίας, της περιοχής, των εξωαδενικών εστιών στην αρχή της θεραπείας, του αριθμού παραγόντων κινδύνου IPFP, των συμπτωμάτων B στην αρχή της θεραπείας, της κατάστασης κατά ECOG στην αρχή της θεραπείας και του φύλου. Οι αναλύσεις έδειξαν σταθερή τάση προς όφελος των ασθενών που έλαβαν ADCETRIS + AVD έναντι των ασθενών που έλαβαν ABVD στις περισσότερες υποομάδες. Οι ασθενείς με νόσο Σταδίου IV για τους οποίους αναφέρθηκε εξωαδενική νόσος ($n = 722$] [HR = 0,69, 95% CI (0,50, 0,94)]) έδειξαν όφελος mPFS (ανά IRF). Σε ασθενείς με νόσο Σταδίου IV για τους οποίους δεν αναφέρθηκε εξωαδενική νόσος, δεν έχει δείχθει όφελος κατά τον χρόνο της ανάλυσης ($n = 85$] [HR = 1,49, 95% CI (0,51, 4,31)]). Η σημασία αυτού του ευρήματος σε ασθενείς με HL σταδίου IV χωρίς εξωαδενική νόσο δεν έχει επιβεβαιωθεί λόγω του μικρού αριθμού ασθενών και των χαμηλών ποσοστών συμβάντων (14 συμβάντα). Η αποτελεσματικότητα στους ηλικιωμένους ασθενείς με νόσο Σταδίου IV στον βραχίονα A + AVD (ασθενείς ηλικίας ≥ 60 ετών [$n = 118$] [HR = 0,80, 95% CI (0,42, 1,53)] και ηλικίας ≥ 65

ετών [n = 78] [HR = 0,78, 95% CI (0,36, 1,67)]) εμφάνισε μεγαλύτερο όφελος σε σύγκριση με τους ηλικιωμένους ασθενείς στον πληθυσμό ITT.

Στον πληθυσμό ITT, 33% λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ADCETRIS + AVD, υποβλήθηκαν σε επακόλουθη χημειοθεραπεία διάσωσης (n = 66) και χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και μεταμόσχευση (n = 36) σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ABVD (n = 99 και n = 54, αντίστοιχα). Στον πληθυσμό Σταδίου IV, 35% λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ADCETRIS + AVD έλαβαν επακόλουθη χημειοθεραπεία διάσωσης (n = 45) σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ABVD (n = 69) και 22% λιγότεροι ασθενείς που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ADCETRIS + AVD υποβλήθηκαν σε χημειοθεραπεία υψηλής δόσης και μεταμόσχευση (n = 29) σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία με ABVD (n = 37).

Το Ερωτηματολόγιο Ποιότητας Ζωής 30 Ερωτήσεων του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (EORTC-QLQ-C30) δεν έδειξε κλινικά σημαντική διαφορά μεταξύ των δύο σκελών για τους πληθυσμούς ITT και Σταδίου IV.

Μελέτη SGN35-005

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ADCETRIS αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, ελεγχόμενη με εικονικό φάρμακο, πολυκεντρική δοκιμή δύο σκελών σε 329 ασθενείς με HL με κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης μετά από ASCT. Οι ασθενείς με γνωστή εγκεφαλική/μηνιγγική νόσο, συμπεριλαμβανομένου του ιστορικού PML αποκλείστηκαν από τη μελέτη. Βλ. πίνακα 8 για τα χαρακτηριστικά των ασθενών. Από τους 329 ασθενείς, 165 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στο σκέλος θεραπείας και 164 ασθενείς στο σκέλος του εικονικού φαρμάκου. Στη μελέτη, οι ασθενείς λάμβαναν την πρώτη δόση τους μετά την ανάρρωση από την ASCT (μεταξύ των ημερών 30-45 μετά την ASCT). Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS ή αντίστοιχο εικονικό φάρμακο ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για μέχρι 16 κύκλους.

Οι ασθενείς που ήταν επιλέξιμοι για ένταξη στη δοκιμή έπρεπε να έχουν τουλάχιστον έναν από τους ακόλουθους παράγοντες κινδύνου:

- HL που ήταν ανθεκτικό στη θεραπεία πρώτης γραμμής
- Υποτροπιάζον ή προοδευτικό HL που εμφανίστηκε < 12 μήνες από το τέλος της θεραπείας πρώτης γραμμής
- Εξωαδενική συμμετοχή κατά τον χρόνο της υποτροπής πριν την ASCT, συμπεριλαμβανομένης της εξωαδενικής επέκτασης οζωδών μαζών σε παρακείμενα ζωτικά όργανα.

Πίνακας 8: Σύνοψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την εισαγωγή στη φάση 3 μελέτη για το HL μετά από ASCT

Χαρακτηριστικά των ασθενών	ADCETRIS n = 165	Εικονικό φάρμακο n = 164
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	33 έτη (18-71)	32 έτη (18-76)
Φύλο	76Α (46%)/89Γ (54%)	97Α (59%)/67Γ (41%)
Κατάσταση κατά ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων σχημάτων χημειοθεραπείας (εύρος)	2 (2-8)	2 (2-7)
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση HL έως την πρώτη δόση (εύρος)	18,7 μήνες (6,1-204,0)	18,8 μήνες (7,4-180,8)
Στάδιο νόσου κατά την αρχική διάγνωση HL		
Στάδιο I	1 (1%)	5 (3%)
Στάδιο II	73 (44%)	61 (37%)
Στάδιο III	48 (29%)	45 (27%)
Στάδιο IV	43 (26%)	51 (31%)
Άγνωστη	0	2 (1%)
Κατάσταση σπινθηρογραφήματος PET πριν την ASCT		
ΠΡΟΣΛΗΨΗ FDG	64 (39%)	51 (31%)
ΑΡΝΗΤΙΚΗ FDG	56 (34%)	57 (35%)
ΔΕΝ ΠΡΑΓΜΑΤΟΠΟΙΗΘΗΚΕ	45 (27%)	56 (34%)
Εξωαδενική συμμετοχή κατά τον χρόνο της υποτροπής πριν την ASCT	54 (33%)	53 (32%)
Συμπτώματα Β ^α	47 (28%)	40 (24%)
Βέλτιστη ανταπόκριση στη θεραπεία διάσωσης πριν την ASCT ^β		
Πλήρης Ανταπόκριση	61 (37%)	62 (38%)
Μερική Ανταπόκριση	57 (35%)	56 (34%)
Σταθερή Νόσος	47 (28%)	46 (28%)
Κατάσταση HL μετά το τέλος της συνήθους χημειοθεραπείας πρώτης γραμμής ^β		
Ανθεκτικό στη θεραπεία	99 (60%)	97 (59%)
Υποτροπή εμφανισθείσα σε < 12 μήνες	53 (32%)	54 (33%)
Υποτροπή εμφανισθείσα σε ≥ 12 μήνες	13 (8%)	13 (8%)

^α Για νόσο ανθεκτική στη θεραπεία ή μετά από εξέλιξη ή υποτροπή μετά από θεραπεία πρώτης γραμμής.

^β Παράγοντες στρωματοποίησης κατά την τυχαιοποίηση.

Οι εκβάσεις αποτελεσματικότητας παρουσιάζονται στον Πίνακα 9. Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της PFS επιτεύχθηκε και κατέδειξε διαφορά 18,8 μηνών στη διάμεση PFS υπέρ της ομάδας θεραπείας.

Πίνακας 9: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με HL και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής ή εξέλιξης μετά από ASCT που υποβάλλονταν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες

	ADCETRIS n = 165	Εικονικό Φάρμακο n = 164	Στρωματοποιημένος Λόγος Κινδύνου
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη^α	Διάμεση τιμή κατά το IRF		
	42,9 μήνες (95% CI [30,4, 42,9])	24,1 μήνες (95% CI [11,5, -])	0,57 (95% CI [0,40, 0,81]) Στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank p = 0,001
	Διάμεση τιμή ανά Ερευνητή		
	Δεν επιτεύχθηκε (95% CI [26,4, -])	15,8 μήνες (95% CI [8,5, -])	0,5 (95% CI [0,36, 0,70]) ^β
Συνολική Επιβίωση	Αριθμός θανάτων (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67, 1,97])

^α Κατά τον χρόνο της πρωτεύουσας ανάλυσης, ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης ήταν και για τους δύο βραχίονες 30 μήνες (εύρος 0 έως 50).

^β Δεν πραγματοποιήθηκε στρωματοποιημένη δοκιμή log-rank για την PFS ανά Ερευνητή.

Πραγματοποιήθηκαν προκαθορισμένες αναλύσεις υποομάδων της PFS ανά IRF ως προς τη βέλτιστη ανταπόκριση των ασθενών στη θεραπεία διάσωσης πριν την ASCT, την κατάσταση του HL μετά τη θεραπεία πρώτης γραμμής, την ηλικία, το φύλο, το σωματικό βάρος κατά την εισαγωγή στη μελέτη, την κατάσταση λειτουργικότητας κατά ECOG, τον αριθμό θεραπειών πριν την ASCT, τη γεωγραφική περιοχή, την κατάσταση PET πριν την ASCT, την κατάσταση συμπτωμάτων Β μετά την αποτυχία της θεραπείας πρώτης γραμμής και την κατάσταση εξωαδενικής νόσου πριν την ASCT. Οι αναλύσεις κατέδειξαν σταθερή τάση προς όφελος των ασθενών που έλαβαν ADCETRIS σε σύγκριση με τους ασθενείς που έλαβαν εικονικό φάρμακο, με εξαίρεση τους ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών (n = 8).

Δεν παρατηρήθηκαν διαφορές στην ποιότητα ζωής μεταξύ των σκελών θεραπείας και εικονικού φαρμάκου. Η ανάλυση χρήσης ιατρικών πόρων (MRU) κατέδειξε ότι οι νοσηλείες και οι επισκέψεις σε εξωτερικά ιατρεία, καθώς και οι απώλειες ημερών εργασίας/άλλων δραστηριοτήτων για τους ασθενείς και τους φροντιστές ήταν λιγότερες με το ADCETRIS σε σύγκριση με το εικονικό φάρμακο για ασθενείς με HL και αυξημένο κίνδυνο υποτροπής.

Μια επικαιροποιημένη ανάλυση που πραγματοποιήθηκε μετά από 3 έτη παρακολούθησης έδειξε διατηρούμενη βελτίωση της PFS ανά IRF (HR = 0,58 [95% CI (0,41, 0,81)]).

Post-hoc Αναλύσεις των Παραγόντων Κινδύνου

Πραγματοποιήθηκαν post-hoc αναλύσεις για την αξιολόγηση της επίδρασης του αυξημένου κινδύνου (αριθμού παραγόντων κινδύνου) στο κλινικό όφελος (Πίνακας 10). Αντιπροσωπευτικοί παράγοντες κινδύνου για αυτές τις αναλύσεις ήταν:

- HL που παρουσιάστηκε σε < 12 μήνες ή HL που ήταν ανθεκτικό στη θεραπεία πρώτης γραμμής
- Βέλτιστη ανταπόκριση PR ή SD στην πλέον πρόσφατη θεραπεία διάσωσης όπως καθορίζεται από απεικόνιση CT ή/και σπινθηρογράφημα PET
- Εξωαδενική νόσος κατά την υποτροπή πριν την ASCT
- Συμπτώματα Β κατά την υποτροπή πριν την ASCT
- Δύο ή περισσότερες προηγούμενες θεραπείες διάσωσης.

Τα αποτελέσματα αυτών των post-hoc αναλύσεων υποδεικνύουν αυξημένο κλινικό όφελος για ασθενείς με δύο ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου αλλά όχι διαφορά με βάση κάποιον από τους μεμονωμένους παράγοντες κινδύνου. Δεν έχει παρατηρηθεί όφελος ως προς PFS ή OS σε ασθενείς με έναν παράγοντα κινδύνου για υποτροπή ή εξέλιξη.

Πίνακας 10: Σύνοψη της PFS ανά IRF και της OS ανά αριθμό παραγόντων κινδύνου στη φάσης 3 Μελέτη για το HL μετά από ASCT

Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη ανά IRF						
	Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου = 1		Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου ≥ 2		Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Εικονικό Φάρμακο n = 28	ADCETRIS n = 144	Εικονικό Φάρμακο n = 136	ADCETRIS n = 82	Εικονικό Φάρμακο n = 84
Αριθμός ασθενών με εξέλιξη της νόσου ή θάνατο ^α (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Στρωματοποιημένος Λόγος Κινδύνου	1,65 (95% CI [0,60, 4,55]) ^β		0,49 (95% CI [0,34, 0,71])		0,43 (95% CI [0,27, 0,68])	
Συνολική Επιβίωση						
	Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου = 1		Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου ≥ 2		Αριθμός Παραγόντων Κινδύνου ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Εικονικό Φάρμακο n = 28	ADCETRIS n = 144	Εικονικό Φάρμακο n = 136	ADCETRIS n = 82	Εικονικό Φάρμακο n = 84
Αριθμός θανάτων ^γ (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Στρωματοποιημένος Λόγος Κινδύνου	7,94 (95% CI [0,93, 68,06]) ^β		0,94 (95% CI [0,53, 1,67])		0,92 (95% CI [0,45, 1,88])	

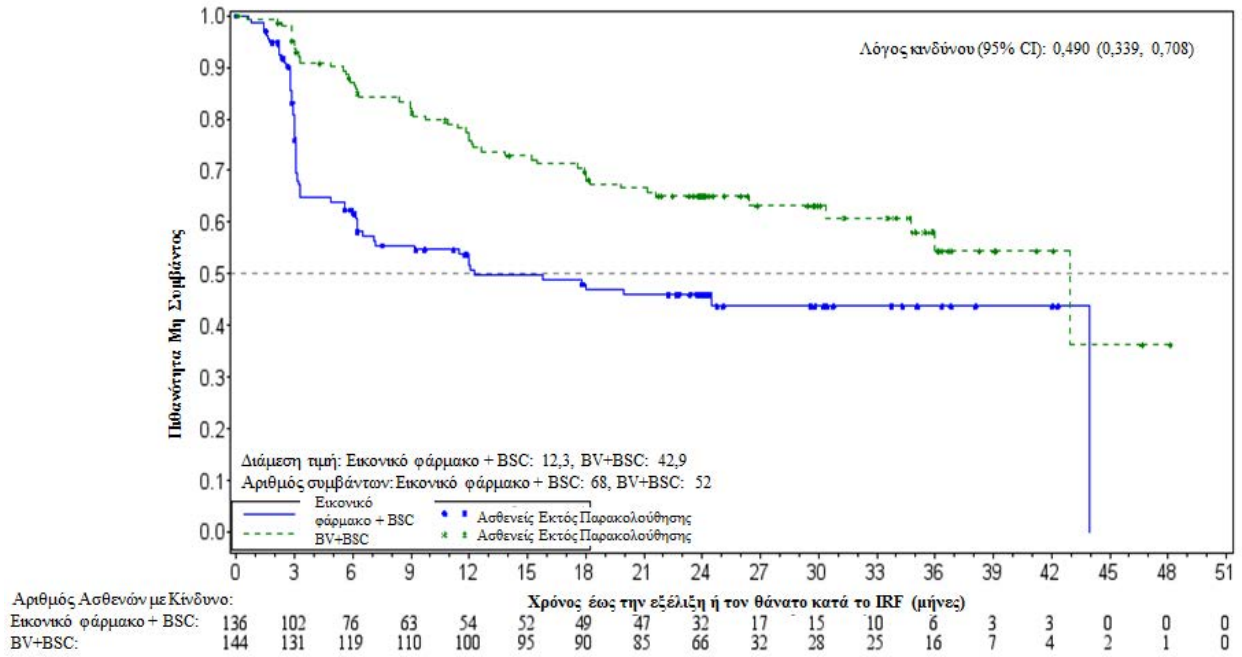
^α Θάνατος χωρίς ούτε προηγούμενη εξέλιξη ούτε περισσότερες από μία παραλειφθείσες επισκέψεις αξιολόγησης.

^β Υποδεικνύει αποτελέσματα από μη στρωματοποιημένη ανάλυση.

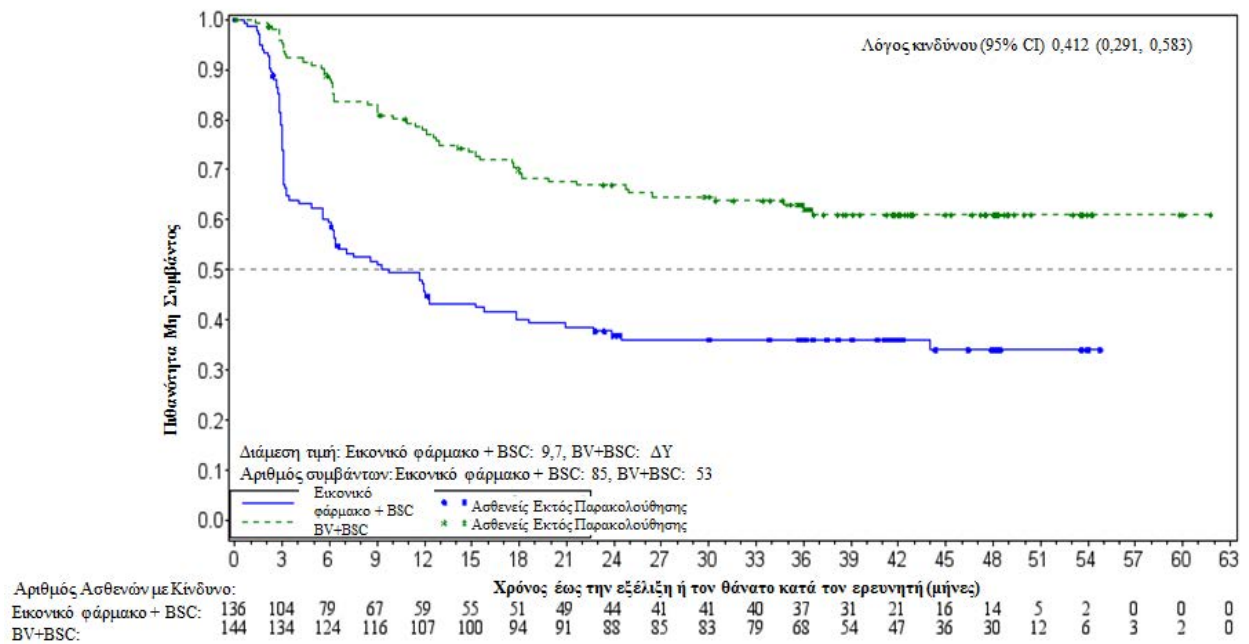
^γ Τα συμβάντα είναι θάνατος λόγω οποιασδήποτε αιτίας.

Κατά τον χρόνο της επικαιροποιημένης ανάλυσης (3 έτη παρακολούθησης), για ασθενείς με 2 ή περισσότερους παράγοντες κινδύνου, ο λόγος κινδύνου για την PFS ανά IRF ήταν 0,49 (95% CI [0,34, 0,71]) και ο λόγος κινδύνου για την OS ανά ερευνητή ήταν 0,41 (95% CI [0,29, 0,58]) (βλ. Εικόνες 3 και 4).

Εικόνα 3: Διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS ανά IRF για Ασθενείς με Παράγοντες Κινδύνου ≥ 2



Εικόνα 4: Διάγραμμα Kaplan-Meier της PFS ανά Ερευνητή για Ασθενείς με Παράγοντες Κινδύνου ≥ 2



Μελέτη SG035-0003

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ADCETRIS ως μονοθεραπείας αξιολογήθηκε σε μια βασική πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής ετικέτας, μίας θεραπευτικής ομάδας σε 102 ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL. Ανατρέξτε στον παρακάτω Πίνακα 11 για μια περίληψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 11: Περίληψη των χαρακτηριστικών ασθενών και νόσου κατά την έναρξη της μελέτης φάσης 2 υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού στη θεραπεία HL

Χαρακτηριστικά ασθενών	n = 102
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	31 έτη (15-77)
Φύλο	48 άντρες (47%)/54 γυναίκες (53%)
Κατάσταση ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Προηγούμενη ASCT	102 (100%)
Προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας	3,5 (1-13)
Χρόνος από την ASCT μέχρι την πρώτη υποτροπή μετά τη μεταμόσχευση	6,7 μήνες (0-131)
Ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσος με έκφραση CD30	102 (100%)
Χαρακτηριστικά νόσου	
Κύρια επίμονη στη θεραπεία πρώτης γραμμής ^α	72 (71%)
Επίμονη μέχρι την πιο πρόσφατη θεραπεία	43 (42%)
Συμπτώματα γραμμής αναφοράς B	35 (33%)
Στάδιο III στην αρχική διάγνωση	27 (26%)
Στάδιο IV στην αρχική διάγνωση	20 (20%)

^α Το κύριο ανθεκτικό στη θεραπεία HL ορίζεται ως αποτυχία στην επίτευξη πλήρους ύφεσης ή εξέλιξη της νόσου εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής.

Δεκαοκτώ (18) ασθενείς (18%) έλαβαν 16 κύκλους ADCETRIS και ο διάμεσος αριθμός κύκλων που έλαβαν ήταν 9 (κυμαίνονταν από 1 έως 16).

Η απόκριση στη θεραπεία με ADCETRIS αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητο Κέντρο Επιθεώρησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα Αναθεωρημένα Κριτήρια Απόκρισης για Κακόηθες Λέμφωμα (Cheson, 2007). Η απόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε με σπειροειδή αξονική τομογραφία θώρακα, αυχένα, κοιλίας και πυέλου, σπινθηρογράφημα τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και κλινικά δεδομένα. Αξιολογήσεις απόκρισης διενεργήθηκαν στους κύκλους 2, 4, 7, 10, 13 και 16, με PET στους κύκλους 4 και 7.

Ο αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης (ORR) ανά αξιολόγηση IRF ήταν 75% (76 από 102 ασθενείς στο σύνολο με πρόθεση θεραπείας [ITT]) και μείωση όγκου επιτεύχθηκε στο 94% των ασθενών. Η πλήρης ύφεση (CR) ανήλθε σε 33% (34 από 102 ασθενείς στο σύνολο ITT). Η διάμεση συνολική επιβίωση (OS) είναι 40,5 μήνες (ο διάμεσος χρόνος παρατήρησης (χρόνος μέχρι τον θάνατο ή την τελευταία επαφή) από την πρώτη δόση ήταν 35,1 μήνες (εύρος 1,8 έως 72,9+ μήνες). Το εκτιμώμενο ποσοστό συνολικής επιβίωσης στα 5 χρόνια ήταν 41% (95% CI [31%, 51%]). Οι αξιολογήσεις του ερευνητή ήταν γενικά σύμφωνες με την ανεξάρτητη επιθεώρηση των σπινθηρογραφημάτων. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 8 ασθενείς που αποκρίθηκαν συνέχισαν λαμβάνοντας αλλογενή SCT. Για περισσότερες εκβάσεις αποτελεσματικότητας ανατρέξτε στον Πίνακα 12.

Πίνακας 12: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία λέμφωμα Hodgkin που έλαβαν 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες

Βέλτιστη κλινική απόκριση (n = 102)	IRF n (%)	95% CI
Αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Πλήρης ύφεση (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Μερική ύφεση (PR)	42 (41)	Δ/Ε
Ρυθμός ελέγχου της νόσου (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3, 98,9
Διάρκεια απόκρισης	Διάμεσος ανά IRF	95% CI
Αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης (CR + PR) ^α	6,7 μήνες	3,6, 14,8
Πλήρης ύφεση (CR)	27,9 μήνες	10,8, Δ.Ε. ^β
Συνολική επιβίωση		95% CI
Διάμεση	40,5 μήνες	28,7, 61,9
Εκτιμώμενο ποσοστό συνολικής επιβίωσης στα 5 χρόνια	41%	31%, 51%

^α Το εύρος του DOR ήταν 1,2+ μήνες έως 43+ μήνες και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από την πρώτη δόση για ασθενείς που πέτυχαν αντικειμενική απόκριση (OR) ανά IRF ήταν 9,0 μήνες.

^β Δεν εκτιμάται.

Μια διερευνητική ανάλυση εντός των ασθενών έδειξε ότι περίπου το 64% των HL ασθενών που έλαβαν ADCETRIS ως μέρος της SG035-0003 κλινικής μελέτης παρουσίασαν βελτίωση στο κλινικό όφελος, όπως μετρήθηκε βάσει μεγαλύτερης επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε σύγκριση με την πιο πρόσφατη προηγούμενη γραμμή θεραπείας.

Από τους 35 ασθενείς (33%) που είχαν συμπτώματα Β στην αρχική κατάσταση, στους 27 ασθενείς (77%) παρατηρήθηκε υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων Β σε διάμεσο χρόνο 0,7 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με ADCETRIS.

Δεδομένα σε ασθενείς με HL οι οποίοι δεν είναι υποψήφιοι για μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (SCT)

Μελέτη C25007

Μια μελέτη μονού σκέλους, φάσης 4 διεξάχθηκε σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL (n = 60) οι οποίοι είχαν λάβει τουλάχιστον ένα προηγούμενο χημειοθεραπευτικό σχήμα και οι οποίοι κατά τον χρόνο της έναρξης της θεραπείας με το ADCETRIS δεν θεωρούνταν υποψήφιοι για SCT ή πολυπαραγοντική χημειοθεραπεία. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 7 (εύρος, 1 έως 16 κύκλοι). Οι ασθενείς υποβάλλονταν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες. Κατά το IRF, ο αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης (ORR) στον πληθυσμό ITT ήταν 50% (95% CI, 37, 63%). Βέλτιστη συνολική απόκριση CR αναφέρθηκε για 7 ασθενείς (12%), PR αναφέρθηκε για 23 ασθενείς (38%). Μεταξύ αυτών των 30 ασθενών, ο διάμεσος χρόνος έως την απόκριση, οριζόμενος ως ο χρόνος από την πρώτη δόση έως τη γρηγορότερη εκ των PR ή CR, ήταν 6 εβδομάδες (εύρος, 5 έως 39 εβδομάδες). Ο διάμεσος χρόνος έως τη βέλτιστη συνολική απόκριση, οριζόμενος ως ο χρόνος από την πρώτη δόση έως την κλινική βέλτιστη απόκριση CR ή PR, ήταν 11 εβδομάδες (εύρος, 5 έως 60 εβδομάδες). Είκοσι οκτώ ασθενείς (47%) συνέχισαν με την υποβολή σε SCT μετά από διάμεσο αριθμό 7 κύκλων θεραπείας (εύρος, 4 έως 16 κύκλοι) με ADCETRIS. Οι 32 ασθενείς (53%) που δεν υποβλήθηκαν σε μετέπειτα SCT έλαβαν επίσης ADCETRIS για διάμεσο αριθμό 7 κύκλων (εύρος, 1 έως 16 κύκλοι).

Από τους 60 ασθενείς της μελέτης, 49 ασθενείς (82%) είχαν λάβει > 1 προηγούμενες σχετιζόμενες με τον καρκίνο θεραπείες και 11 ασθενείς (18%) είχαν λάβει 1 προηγούμενη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θεραπεία. Κατά το IRF, ο ORR ήταν 51% (95% CI [36%, 66%]) για τους ασθενείς που είχαν λάβει > 1 προηγούμενες σχετιζόμενες με τον καρκίνο θεραπείες και 45% (95% CI [17%, 77%]) για τους ασθενείς που είχαν λάβει 1 προηγούμενη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θεραπεία. Για τους ασθενείς που είχαν λάβει > 1 προηγούμενες σχετιζόμενες με τον καρκίνο θεραπείες, αναφέρθηκε

βέλτιστη συνολική απόκριση CR για 6 ασθενείς (12%) και PR για 19 ασθενείς (39%). Για τους ασθενείς που είχαν λάβει 1 προηγούμενη σχετιζόμενη με τον καρκίνο θεραπεία, CR αναφέρθηκε για 1 ασθενή (9%) και PR αναφέρθηκε για 4 ασθενείς (36%). Από τους 49 ασθενείς που είχαν λάβει > 1 προηγούμενες γραμμές θεραπείας, 22 ασθενείς (45%) υποβλήθηκαν σε μετέπειτα SCT. Από τους 11 ασθενείς που είχαν λάβει 1 προηγούμενη θεραπεία, 6 ασθενείς (55%) υποβλήθηκαν σε μετέπειτα SCT.

Δεδομένα συλλέχθηκαν επίσης από ασθενείς (n = 15) στην κλιμάκωση δόσης φάσης 1 και σε κλινικές φαρμακολογικές μελέτες, και από ασθενείς (n = 26) σε NPP με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL, που δεν είχαν λάβει ASCT και που έλαβαν θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες.

Τα χαρακτηριστικά των ασθενών κατά την έναρξη της μελέτης, έδειξαν αποτυχία από πολλαπλές προγενέστερες αγωγές χημειοθεραπείας (κατά μέσο όρο 3 με ένα εύρος από 1 έως 7) πριν από την πρώτη χορήγηση του ADCETRIS. Πενήντα εννέα τοις εκατό (59%) των ασθενών είχαν νόσο προχωρημένου σταδίου (Στάδιο III ή IV) στην αρχική διάγνωση.

Αποτελέσματα από αυτές της μελέτης φάσης 1 και από την NPP εμπειρία έδειξαν, ότι σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL χωρίς προηγούμενη ASCT, κλινικά σημαντικές αποκρίσεις μπορούν να επιτευχθούν όπως αποδεικνύεται από την αξιολόγηση ενός ερευνητή, σε αντικειμενικό ποσοστό απόκρισης 54% και σε ποσοστό πλήρους ύφεσης 22% μετά από διάμεσο αριθμό 5 κύκλων ADCETRIS.

Μελέτη SGN35-006 (Μελέτη επανάληψης της θεραπείας)

Η αποτελεσματικότητα της επανάληψης της θεραπείας σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως ανταποκριθεί (CR ή PR) σε θεραπεία με ADCETRIS αξιολογήθηκε σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 2. Είκοσι ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία HL έλαβαν αρχική δόση 1,8 mg/kg και ένας ασθενής έλαβε αρχική δόση 1,2 mg/kg ADCETRIS χορηγούμενες ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 7 (εύρος, 2 έως 37 κύκλοι). Από τους 20 ασθενείς με HL των οποίων ήταν δυνατή η αξιολόγηση, 6 ασθενείς (30%) πέτυχαν CR και 6 ασθενείς (30%) πέτυχαν PR με την επανάληψη της θεραπείας με ADCETRIS, για ORR 60%. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 9,2 και 9,4 μήνες σε ασθενείς που πέτυχαν OR (CR+PR) και CR αντίστοιχα.

Συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό

Μελέτη SGN35-014

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ADCETRIS αξιολογήθηκαν σε μια τυχαιοποιημένη, διπλά τυφλή, με διπλό εικονικό φάρμακο, ελεγχόμενη με δραστικό φάρμακο, πολυκεντρική μελέτη 452 ασθενών με CD30+PTCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη [C], δοξορουβικίνη [H] και ιπρεδνιζόνη [P] (CHP). Για την ένταξη, η δοκιμή απαιτούσε έκφραση CD30 ≥ 10% σύμφωνα με ανοσοϊστοχημική ανάλυση. Συμπεριλήφθηκαν μόνο ασθενείς με CD30 +PTCL που ήταν επιλέξιμοι για θεραπευτικό σχήμα με βάση κυκλοφωσφαμίδη [C], δοξορουβικίνη [H], βινκριστίνη [O] και ιπρεδνιζόνη [P] (CHOP). Ο συνδυασμός ADCETRIS + CHP δεν έχει μελετηθεί σε όλους τους υποτύπους PTCL. Βλ. Πίνακα 13 για τους υποτύπους PTCL που εντάχθηκαν. Από τους 452 ασθενείς, 226 τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με ADCETRIS + CHP και 226 ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν στη θεραπεία με CHOP. Η τυχαιοποίηση στρωματοποιήθηκε ανά ALK-θετικό sALCL έναντι όλων των υπόλοιπων υποτύπων και ανά βαθμολογία Διεθνούς Δείκτη Προγνωστικών Παραγόντων [PI]. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ADCETRIS χορηγούμενο ως ενδοφλέβια έγχυση για διάστημα 30 λεπτών την ημέρα 1 κάθε κύκλου 21 ημερών για 6 έως 8 κύκλους + CHP. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων που ελήφθησαν ήταν 6 (εύρος, 1 έως 8 κύκλοι)· 70% των ασθενών έλαβαν 6 κύκλους θεραπείας και 18% έλαβαν 8 κύκλους θεραπείας. Ο Πίνακας 13 παρέχει μια σύνοψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 13: Περίληψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης φάσης 3 του PTCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία (ITT και sALCL)

Χαρακτηριστικά των ασθενών	Πληθυσμός ITT		Πληθυσμός sALCL ^β	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Διάμεση ηλικία (εύρος)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών n (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Άνδρες n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Κατάσταση 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)
Χαρακτηριστικά της νόσου				
Διάγνωση, σύμφωνα με τοπική αξιολόγηση, n (%) ^α				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-θετικό	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-αρνητικό	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Περιφερικό T-κυτταρικό λέμφωμα (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	ΔΕ	ΔΕ
Αγγειοανοσοβλαστικό T-κυτταρικό λέμφωμα (AITL)	30 (13)	24 (11)	ΔΕ	ΔΕ
T-κυτταρική λευχαιμία/λέμφωμα ενηλίκων (ATLL)	4 (2)	3 (1)	ΔΕ	ΔΕ
T-κυτταρικό λέμφωμα σχετιζόμενο με εντεροπάθεια (EATL)	1 (0)	2 (1)	ΔΕ	ΔΕ
Διάμεσος χρόνος από τη διάγνωση έως την πρώτη δόση, μήνες (εύρος)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Στάδιο της νόσου στην αρχική διάγνωση PTCL, n (%)				
Στάδιο I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Στάδιο II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Στάδιο III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Στάδιο IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Βαθμολογία 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)
Εξωαδενική συμμετοχή τη στιγμή της διάγνωσης, n (%)				
≤ 1 περιοχή	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 περιοχή	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Αρχική βιοψία μυελού των οστών, συμμετοχή λεμφώματος, n (%)				
Ναι	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Όχι	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^α Σύμφωνα με την ταξινόμηση του 2008 του ΠΟΥ.

^β Για ασθενείς με τοπικά διαγνωσθέν sALCL.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο της μελέτης SGN35-014 ήταν η PFS ανά IRF, οριζόμενη ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την ημερομηνία πρώτης καταγραφής της εξελισσόμενης νόσου, του θανάτου από οποιαδήποτε αιτία ή της λήψης επακόλουθης αντικαρκινικής

χημειοθεραπείας για τη θεραπεία της υπολειπόμενης ή της εξελισσόμενης νόσου, όποιο συμβεί πρώτο. Η λήψη ακτινοθεραπείας εδραίωσης μετά τη θεραπεία, η λήψη χημειοθεραπείας μετά τη θεραπεία για λόγους κινητοποίησης των περιφερικών αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων ή η εδραιωτική αυτόλογη ή αλλογενής μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων δεν θεωρήθηκαν εξέλιξη της νόσου ή έναρξη νέας αντικαρκινικής θεραπείας.

Τα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία περιλάμβαναν την PFS ανά IRF για τους ασθενείς με κεντρικά επιβεβαιωμένο sALCL, το ποσοστό CR ανά IRF μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας της μελέτης, την OS και τον ORR ανά IRF μετά την ολοκλήρωση της θεραπείας της μελέτης τα οποία ελέγχθηκαν με διαδικασία ελέγχου καθορισμένων αλληλουχιών σύμφωνα με τη στατιστική σημαντικότητα της PFS ανά IRF.

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο και τα προστατευμένα στο επίπεδο α, βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία, τα οποία αξιολογήθηκαν ιεραρχικά, ικανοποιήθηκαν. Η διάμεση PFS ανά IRF για τον πληθυσμό ITT ήταν 48,2 μήνες στο σκέλος ADCETRIS + CHP έναντι 20,8 μηνών στο σκέλος CHOP. Ο στρωματοποιημένος λόγος κινδύνου ήταν 0,71 (95% CI: 0,54, 0,93, $p = 0,011$), επιδεικνύοντας μείωση 29% του κινδύνου συμβάντων PFS για το ADCETRIS + CHP έναντι του CHOP. Για τη συνολική επιβίωση, ο στρωματοποιημένος λόγος κινδύνου ήταν 0,66 (95% CI: 0,46, 0,95, $p = 0,024$), μια μείωση 34% του κινδύνου για συμβάντα OS για θεραπεία με ADCETRIS + CHP έναντι CHOP.

Η PFS ανά IRF για ασθενείς με κεντρικά επιβεβαιωμένο sALCL ήταν ένα προκαθορισμένο βασικό δευτερεύον καταληκτικό σημείο. Η διάμεση PFS κατά το IRF ήταν 55,7 μήνες στο σκέλος θεραπείας με ADCETRIS + CHP έναντι 54,2 μηνών στο σκέλος θεραπείας με CHOP. Ο στρωματοποιημένος λόγος κινδύνου ήταν 0,59 (95% CI: 0,42, 0,84), συμβατός με στατιστικά σημαντική μείωση 41% του κινδύνου για συμβάντα PFS για θεραπεία με ADCETRIS + CHP έναντι θεραπείας με CHOP (τιμή- $p = 0,003$), βλ. Εικόνα 5 και Πίνακα 14.

Διεξήχθησαν αναλύσεις υποομάδας για ασθενείς με τοπικά διαγνωσθέν sALCL. Για τη συνολική επιβίωση, ο στρωματοποιημένος λόγος κινδύνου ήταν 0,54 (95% CI: 0,34, 0,87, μια μείωση 46% του κινδύνου για συμβάντα OS για θεραπεία με ADCETRIS + CHP έναντι CHOP, βλ. Εικόνα 6. Στο τέλος της θεραπείας, ο ρυθμός CR κατά την αξιολόγηση του IRF ήταν 71,0% για ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με ADCETRIS + CHP συγκριτικά με 53,2% για ασθενείς στο σκέλος με CHOP, με διαφορά 17,7% (95% CI: 7,2%, 28,3%). Στο τέλος της θεραπείας, ο ρυθμός ORR κατά την αξιολόγηση του IRF ήταν 87,7% για ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με ADCETRIS + CHP συγκριτικά με 70,8% για ασθενείς στο σκέλος με CHOP, με διαφορά 16,9% (95% CI: 8,1%, 25,7%). Στην υποομάδα ασθενών με ALK+ sALCL και ALK- sALCL, ο στρωματοποιημένος λόγος κινδύνου για PFS ανά IRF ήταν 0,29 (95% CI: 0,11, 0,79) και 0,65 (95% CI: 0,44, 0,95), αντίστοιχα.

Πίνακας 14: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με sALCL χωρίς προηγούμενη θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS την ημέρα 1 ενός κύκλου 3 εβδομάδων

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
PFS ανά IRF		
Αριθμός ασθενών με συμβάν PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
Διάμεση PFS, μήνες (95% CI)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,59 (0,42, 0,84)	
Τιμή p ^γ	0,0031	
Εκτιμώμενη PFS (95% CI)^δ στους:		
6 μήνες	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 μήνες	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 μήνες	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 μήνες	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
OS^ε		
Αριθμός θανάτων (%)	29 (18)	44 (29)
Διάμεση OS, μήνες (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Λόγος κινδύνου (95% CI) ^β	0,54 (0,34, 0,87)	
Τιμή p ^{ε,στ}	0,0096	
Ποσοστό CR^ζ		
% (95% CI)	71% (63,3, 77,8)	53% (45,0, 61,3)
Τιμή p ^{στ,η}	0,0004	
ORR^ζ		
% (95% CI)	88% (81,6, 92,3)	71% (62,9, 77,8)
Τιμή p ^{στ,η}	< 0,0001	

CR = πλήρης ύφεση, IRF = ανεξάρτητο κέντρο ελέγχου, NE: μη εφικτό να εκτιμηθεί, ORR = αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης, PFS = επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου.

^a Η PFS ανά IRF υπολογίζεται με χρήση ασθενών με κεντρικά επιβεβαιωμένο sALCL, με n = 163 ασθενείς στο σκέλος θεραπείας με A+CHP και n = 151 στο σκέλος θεραπείας με CHOP. Οι OS, CR και ORR υπολογίζονται με χρήση ασθενών με τοπικά διαγνωσθέν sALCL

^β Ο λόγος κινδύνου (A+CHP/CHOP) και τα διαστήματα εμπιστοσύνης 95% βασίζονται σε μοντέλο παλινδρόμησης αναλογικών κινδύνων Cox με παράγοντες στρωματοποίησης (ALK-θετικό sALCL έναντι όλων των υπόλοιπων τύπων και βαθμολογία Διεθνούς Δείκτη Προγνωστικών Παραγόντων [IPI] στην έναρξη της μελέτης). Λόγος κινδύνου < 1 ευνοεί το σκέλος A+CHP.

^γ Η τιμή p υπολογίζεται με χρήση στρωματοποιημένης δοκιμασίας λογαριθμικής κατάταξης.

^δ Το ποσοστό PFS εκτιμάται με χρήση μεθόδων Kaplan-Meier και το 95% CI υπολογίζεται με χρήση της συμπληρωματικής μεθόδου μετασχηματισμού log-log.

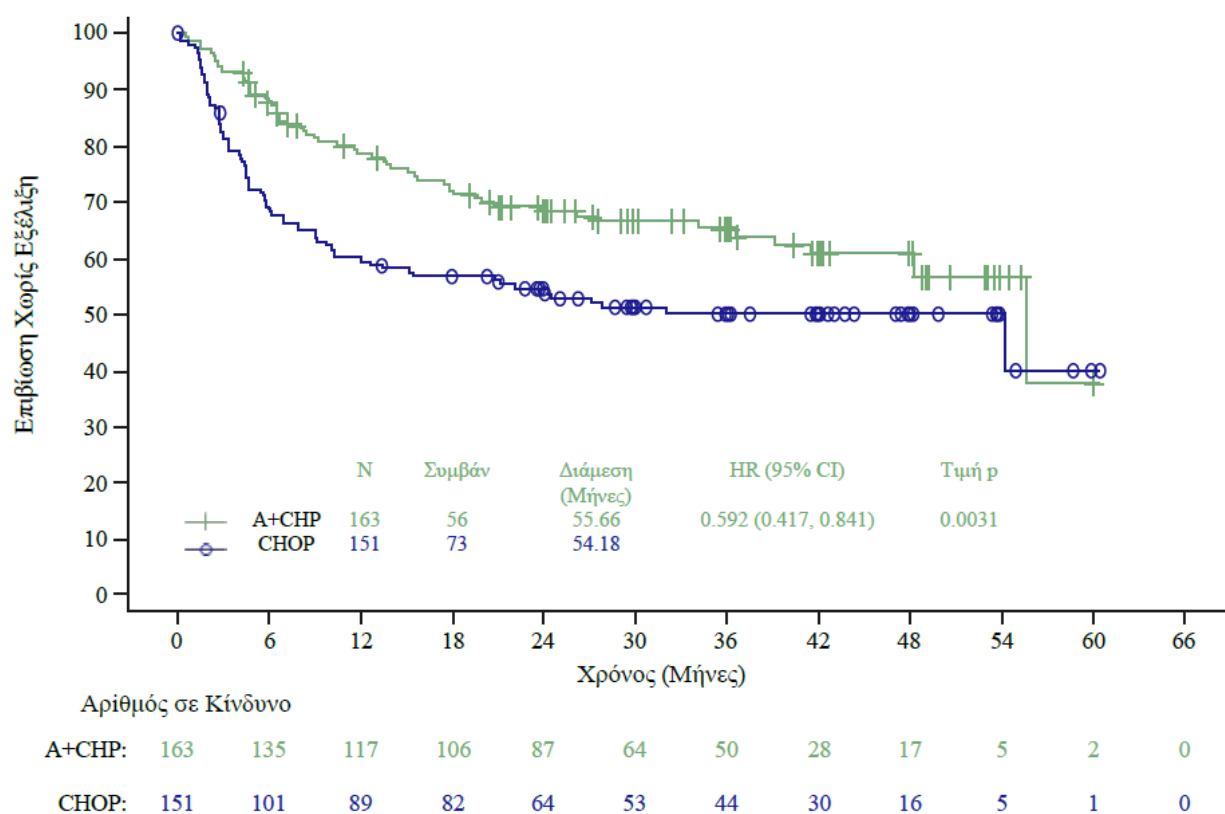
^ε Η διάμεση OS στην παρακολούθηση στο σκέλος ADCETRIS+CHP ήταν 38,5 μήνες· στο σκέλος CHOP ήταν 41,0 μήνες.

^{στ} Η τιμή p δεν προσαρμόζεται για πολλαπλότητα.

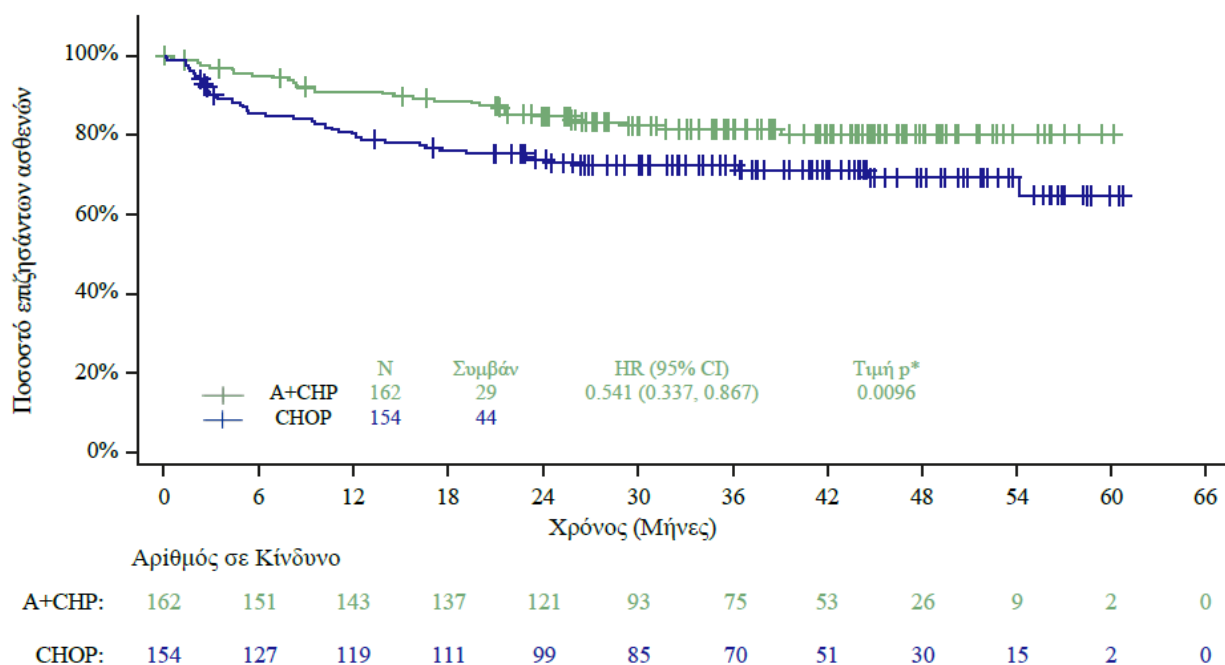
^ζ Ανταπόκριση σύμφωνα με τα Κριτήρια της Διεθνούς Ομάδας Εργασίας 2007 στο τέλος της θεραπείας.

^η Η τιμή p υπολογίζεται με χρήση στρωματοποιημένης δοκιμασίας Cochran-Mantel-Haenszel.

Εικόνα 5: Επιβίωση χωρίς εξέλιξη της νόσου ανά IRF στον πληθυσμό sALCL (ADCETRIS + CHP έναντι CHOP)



Εικόνα 6: Συνολική επιβίωση στον πληθυσμό sALCL (ADCETRIS + CHP έναντι CHOP)



*Η τιμή p για τη συνολική επιβίωση δεν προσαρμόζεται για πολλαπλότητα.

Μελέτη SG035-0004

Η αποτελεσματικότητα και ασφάλεια του ADCETRIS ως μονοθεραπείας αξιολογήθηκε σε μια πολυκεντρική μελέτη ανοιχτής ετικέτας, μίας θεραπευτικής ομάδας σε 58 ασθενείς με υποτροπιάζον ή

ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL. Ανατρέξτε στον παρακάτω Πίνακα 15 για μια περίληψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 15: Περίληψη των χαρακτηριστικών ασθενών και νόσου κατά την έναρξη της μελέτης φάσης 2 υποτροπιάζοντος ή ανθεκτικού στη θεραπεία sALCL

Χαρακτηριστικά ασθενούς	n = 58
Διάμεση ηλικία, έτη (εύρος)	52 έτη (14-76)
Φύλο	33 άντρες (57%)/25 γυναίκες (43%)
Κατάσταση ECOG ^α	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Προηγούμενο ASCT	15 (26%)
Προηγούμενα σχήματα χημειοθεραπείας (εύρος)	2 (1-6)
Ιστολογικά επιβεβαιωμένη νόσος με έκφραση CD30	57 (98%)
Νόσος αρνητική στην κινάση του αναπλαστικού λεμφώματος (ALK)	42 (72%)
Χαρακτηριστικά νόσου	
Κύρια ανθεκτική στη θεραπεία πρώτης γραμμής ^β	36 (62%)
Ανθεκτική μέχρι την πιο πρόσφατη θεραπεία	29 (50%)
Υποτροπιάζουσα στην πιο πρόσφατη θεραπεία	29 (50%)
Συμπτώματα κατά την έναρξη της μελέτης B	17 (29%)
Στάδιο III στην αρχική διάγνωση	8 (14%)
Στάδιο IV στην αρχική διάγνωση	21 (36%)

^α Ένας ασθενής είχε κατάσταση ECOG 2 κατά την έναρξη της μελέτης, που απαγορεύεται από το πρωτόκολλο και αποτυπώνεται ως Μη εκπλήρωση των κριτηρίων ένταξης.

^β Το κύριο ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL ορίζεται ως αποτυχία στην επίτευξη πλήρους ύφεσης ή εξέλιξη της νόσου εντός 3 μηνών από την ολοκλήρωση της θεραπείας πρώτης γραμμής.

Ο διάμεσος χρόνος από την αρχική διάγνωση sALCL μέχρι την πρώτη δόση ADCETRIS ήταν 16,8 μήνες.

Δέκα (10) ασθενείς (17%) έλαβαν 16 κύκλους ADCETRIS και ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 7 (εύρος 1 έως 16).

Η απόκριση στη θεραπεία με το ADCETRIS αξιολογήθηκε από Ανεξάρτητο Κέντρο Επιθεώρησης (IRF) χρησιμοποιώντας τα Αναθεωρημένα Κριτήρια Απόκρισης για Κακοήθες Λέμφωμα (Cheson, 2007). Η απόκριση στη θεραπεία αξιολογήθηκε με σπειροειδή αξονική τομογραφία θώρακα, αυχένα, κοιλίας και πυέλου, σπινθηρογράφημα τομογραφίας εκπομπής ποζιτρονίων (PET) και κλινικά δεδομένα. Αξιολογήσεις απόκρισης διενεργήθηκαν στους κύκλους 2, 4, 7, 10, 13 και 16, με PET στους κύκλους 4 και 7.

Η αξιολόγηση ORR ανά IRF ήταν 86% (50 από τους 58 ασθενείς στο σύνολο ITT). Η τιμή CR ήταν 59% (34 από τους 58 ασθενείς στο σύνολο ITT) και επιτεύχθηκε μείωση του όγκου (οποιοδήποτε βαθμού) στο 97% των ασθενών. Η εκτιμώμενη συνολική επιβίωση στα 5 έτη ήταν 60% (95% CI [47%, 73%]) (ο διάμεσος χρόνος παρατήρησης (χρόνος μέχρι τον θάνατο ή την τελευταία επαφή) από την πρώτη δόση ήταν 71,4 μήνες. Οι αξιολογήσεις του ερευνητή ήταν γενικά σύμφωνες με την ανεξάρτητη επιθεώρηση των σπινθηρογραφημάτων. Από τους ασθενείς που έλαβαν θεραπεία, 9 ασθενείς που αποκρίθηκαν συνέχισαν λαμβάνοντας αλλογενή μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων (SCT) και 9 ασθενείς που αποκρίθηκαν συνέχισαν λαμβάνοντας αυτόλογη SCT. Για περισσότερες εκβάσεις αποτελεσματικότητας, ανατρέξτε στον Πίνακα 16 και στην Εικόνα 7.

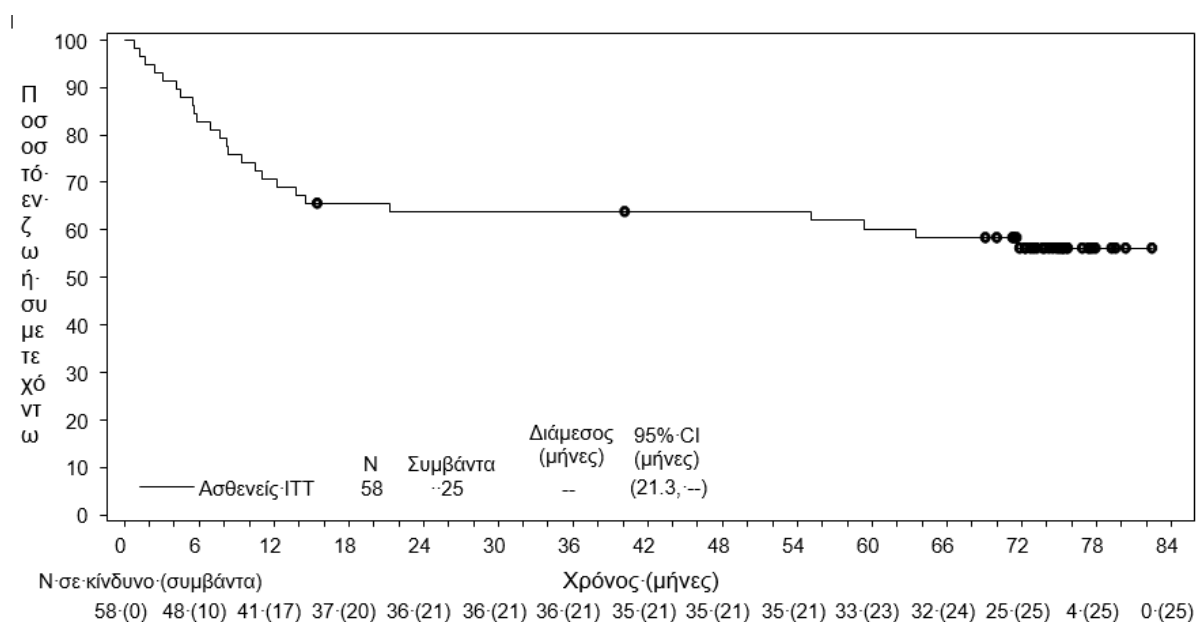
Πίνακας 16: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με υποτροπιάζον ή ανθεκτικό στη θεραπεία sALCL που έλαβαν 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες

Βέλτιστη κλινική απόκριση (n = 58)	IRF n (%)	95% CI
Αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Πλήρης ύφεση (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Μερική ύφεση (PR)	16 (28)	Δ/Ε
Ρυθμός ελέγχου της νόσου (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8, 96,1
Διάρκεια απόκρισης	Διάμεσος ανά IRF	95% CI
Αντικειμενική απόκριση (CR + PR) ^α	13,2	5,7, 26,3
Πλήρης ύφεση (CR)	26,3	13,2, Δ.Ε. ^β
Επιβίωση χωρίς εξέλιξη	Διάμεσος ανά IRF	95% CI
Διάμεση	14,6	6,9, 20,6
Συνολική επιβίωση	Διάμεσος	95% CI
Διάμεση	Δεν επιτεύχθηκε	21,3, Δ.Ε. ^β

^α Το εύρος του DOR ήταν 0,1 μήνες έως 39,1+ μήνες και ο διάμεσος χρόνος παρακολούθησης από την πρώτη δόση για ασθενείς που πέτυχαν αντικειμενική απόκριση (OR) ανά IRF ήταν 15,5 μήνες.

^β Δεν εκτιμάται.

Εικόνα 7: Διάγραμμα Kaplan-Meier της OS



Μια διερευνητική ανάλυση εντός των ασθενών έδειξε ότι περίπου 69% των sALCL ασθενών που έλαβαν ADCETRIS ως μέρος της SG035-0004 κλινικής μελέτης παρουσίασαν βελτίωση στο κλινικό όφελος, όπως μετρήθηκε βάσει μεγαλύτερης επιβίωσης χωρίς εξέλιξη της νόσου (PFS) σε σύγκριση με την πιο πρόσφατη προηγούμενη γραμμή θεραπείας.

Από τους 17 ασθενείς (29%) που είχαν συμπτώματα Β στην αρχική κατάσταση, στους 14 ασθενείς (82%) παρατηρήθηκε υποχώρηση όλων των συμπτωμάτων Β σε διάμεσο χρόνο 0,7 μηνών από την έναρξη της θεραπείας με ADCETRIS.

Μελέτη SGN35-006 (Μελέτη επανάληψης της θεραπείας)

Η αποτελεσματικότητα της επανάληψης της θεραπείας σε ασθενείς που είχαν προηγουμένως ανταποκριθεί (CR ή PR) σε θεραπεία με ADCETRIS αξιολογήθηκε σε μια ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική δοκιμή φάσης 2. Επτά ασθενείς με υποτροπιάζον sALCL έλαβαν αρχική δόση 1,8 mg/kg και ένας ασθενής έλαβε αρχική δόση 1,2 mg/kg ADCETRIS χορηγούμενες ενδοφλέβια σε

διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων ήταν 8,5 (εύρος, 2 έως 30 κύκλοι). Από τους 8 ασθενείς με sALCL, 3 υποβλήθηκαν δύο φορές σε θεραπεία για συνολικά 11 εμπειρίες επαναληπτικής θεραπείας. Η επανάληψη της θεραπείας με ADCETRIS είχε ως αποτέλεσμα 6 CR (55%) και 4 PR (36%), για ORR 91%. Η διάμεση διάρκεια της ανταπόκρισης ήταν 8,8 και 12,3 μήνες σε ασθενείς που πέτυχαν OR (CR+PR) και CR αντίστοιχα.

Δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα

Μελέτη C25001

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ADCETRIS ως μονοθεραπείας αξιολογήθηκε σε μια βασική, τυχαιοποιημένη, πολυκεντρική μελέτη φάσης 3, ανοικτής επισήμανσης, σε 128 ασθενείς με ιστολογικά επιβεβαιωμένο CD30 + CTCL. Η θετικότητα του CD30 ορίστηκε ως $\geq 10\%$ από τα στοχευόμενα λεμφοειδή κύτταρα να εμφανίζουν μεμβρανικό, κυτταροπλασματικό ή/και Golgi τύπο χρώσης με βάση μια ανοσοϊστοχημική δοκιμασία (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Ασθενείς με διάγνωση σπογγοειδούς μυκητίασης [MF] ή πρωτοπαθούς δερματικού αναπλαστικού λεμφώματος μεγάλων κυττάρων [rcALCL] θεωρήθηκαν επιλέξιμοι για την μελέτη. Οι ασθενείς κατηγοριοποιήθηκαν σύμφωνα με αυτούς τους τύπους νόσου και τυχαιοποιήθηκαν 1:1 να λάβουν είτε ADCETRIS είτε την επιλογή του ιατρού τους μεταξύ της μεθοτρεξάτης και του βηξαροτένιου. Οι ασθενείς με rcALCL έλαβαν είτε προηγούμενη ακτινοθεραπεία είτε τουλάχιστον 1 προηγούμενη συστηματική θεραπεία και οι ασθενείς με MF έλαβαν τουλάχιστον 1 προηγούμενη συστηματική θεραπεία. Οι ασθενείς με ταυτόχρονη διάγνωση συστηματικού ALCL, συνδρόμου Sézary και άλλου μη-Hodgkin λεμφώματος (με εξαίρεση τη λεμφωματοειδή βλατίδωση [LyP]) αποκλείστηκαν από αυτήν την μελέτη. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών, κάθε 3 εβδομάδες, για έως και 16 κύκλους ή υποβλήθηκαν σε θεραπεία που επέλεξε ο ιατρός τους για έως και 48 εβδομάδες. Ο διάμεσος αριθμός κύκλων στην ομάδα του ADCETRIS ήταν περίπου 12 κύκλοι. Στην ομάδα της επιλογής του ιατρού, η διάμεση διάρκεια θεραπείας (αριθμός κύκλων) για τους ασθενείς που λάμβαναν βηξαροτένιο ήταν περίπου 16 εβδομάδες (5,5 κύκλοι) και 11 εβδομάδες (3 κύκλοι) για ασθενείς που λάμβαναν μεθοτρεξάτη. Ο Πίνακας 17 παρέχει μια περίληψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης.

Πίνακας 17: Περίληψη των χαρακτηριστικών των ασθενών και της νόσου κατά την έναρξη της μελέτης φάσης 3 CTCL (πληθυσμός ITT)

Χαρακτηριστικά των ασθενών	ADCETRIS n = 64	Επιλογή ιατρού (Μεθοτρεξάτη ή Βηξαροτένιο) n = 64
Διάμεση ηλικία (εύρος)	62 έτη (22-83)	58,5 έτη (22-83)
Ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Φύλο n (%)	33 άντρες (52%)/ 31 γυναίκες (48%)	37 άντρες (58%)/ 27 γυναίκες (42%)
Κατάσταση ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Χαρακτηριστικά της νόσου		
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων θεραπειών (εύρος)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων στοχευουσών στο δέρμα θεραπειών (εύρος)	1 (0-6)	1 (0-9)
Διάμεσος αριθμός προηγούμενων συστηματικών θεραπειών (εύρος)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Πρώιμη (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Προχωρημένη (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Δέρμα μόνο	9 (56)	11 (73)
Εξωδερματική νόσος	7 (44)	4 (27)

^a Ένας ασθενής σε κάθε ομάδα είχε ελλιπή δεδομένα σταδιοποίησης και δεν συμπεριλαμβάνεται στον πίνακα.

Οι πιο συχνές προηγούμενες στοχεύουσες στο δέρμα θεραπείες στον πληθυσμό ITT ήταν η ακτινοθεραπεία (64%), η φωτοθεραπεία (48%) και τα τοπικά στεροειδή (17%). Οι πιο συχνές προηγούμενες συστηματικές θεραπείες στον πληθυσμό ITT ήταν η χημειοθεραπεία (71%), η ανοσοθεραπεία (43%) και το βηξαροτένιο (38%).

Το πρωτεύον καταληκτικό σημείο ήταν ο αντικειμενικός ρυθμός απόκρισης που διήρκεσε τουλάχιστον 4 μήνες (ORR4) (διάρκεια από την πρώτη ανταπόκριση έως την τελευταία ανταπόκριση ≥ 4 μήνες), όπως καθοριζόταν από μια ανεξάρτητη θεώρηση της συνολικής βαθμολογίας ανταπόκρισης (GRS) που αποτελείται από αξιολογήσεις του δέρματος (τροποποιημένο, σταθμισμένο για τη βαρύτητα εργαλείο αξιολόγησης [mSWAT] όπως αξιολογείται από τον ερευνητή), ακτινογραφική αξιολόγηση λεμφαδένων και σπλάχνων και ανίχνευση κυκλοφορούντων κυττάρων Sézary (Olsen 2011). Ο Πίνακας 18 περιλαμβάνει τα αποτελέσματα για το ORR4 και άλλα βασικά δευτερεύοντα καταληκτικά σημεία.

Πίνακας 18: Εκβάσεις αποτελεσματικότητας σε ασθενείς με CTCL που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες (πληθυσμός ITT)

	ADCETRIS (n = 64)	Επιλογή Ιατρού (Μεθοτρεξάτη ή Βηξαροτένιο) n = 64
Αντικειμενικός Ρυθμός Απόκρισης που διήρκεσε τουλάχιστον 4 μήνες (ORR4) ανά IRF		
n(%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Ποσοστιαία διαφορά (95% CI)		43,8 (29,1, 58,4)
Τιμή p		< 0,001
Πλήρης ανταπόκριση (CR) ανά IRF		
n(%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Ποσοστιαία διαφορά (95% CI)		14,1 (-4,0, 31,5)
Προσαρμοσμένη τιμή p ^a		0,0046
Επιβίωση Χωρίς Εξέλιξη της Νόσου (PFS) ανά IRF		
Διάμεση τιμή (μήνες)	16,7	3,5
Λόγος κινδύνου		0,270
95% CI		(0,17, 0,43)
Προσαρμοσμένη τιμή p ^a		< 0,001

^a Υπολογιζόμενη μέσω σταθμισμένης διαδικασίας Holm.

Αναλύσεις προκαθορισμένων υποομάδων για τον ORR4 ανά IRF διεξάχθηκαν κατά υπότυπο CTCL των ασθενών, επιλογή θεραπείας από τον ιατρό, αρχική κατάσταση ECOG, ηλικία, φύλο και γεωγραφική περιοχή. Οι αναλύσεις κατέδειξαν μια σταθερή τάση προς όφελος των ασθενών που λάμβαναν ADCETRIS σε σύγκριση με τους ασθενείς που υποβάλλονταν σε θεραπεία με το φάρμακο που είχε επιλέξει ο ιατρός τους. Ο ORR4 ήταν 50% και 75% στην ομάδα του ADCETRIS έναντι 10,2% και 20% για την MF και το pcALCL, αντίστοιχα.

Δεν παρατηρήθηκαν σημαντικές διαφορές στην ποιότητα ζωής (αξιολογούμενη μέσω του ερωτηματολογίου πέντε διαστάσεων EuroQoL [EQ-5D] και της Λειτουργικής Αξιολόγησης της Θεραπείας του Καρκίνου - Γενικά [FACT-G]) μεταξύ των ομάδων θεραπείας.

Η αποτελεσματικότητα και η ασφάλεια του ADCETRIS αξιολογήθηκαν σε δύο πρόσθετες μελέτες ανοικτής επισήμανσης, σε 108 ασθενείς με υποτροπιάζον CD30 + CTCL (συμπεριλαμβανομένων των ασθενών με MF και pcALCL, καθώς και με SS, LyP και μεικτή CTCL ιστολογία), ανεξάρτητα από το επίπεδο έκφρασης του CD30. Οι ασθενείς υποβλήθηκαν σε θεραπεία με ADCETRIS 1,8 mg/kg ενδοφλέβια σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες για έως και 16 κύκλους. Τα αποτελέσματα για την ασφάλεια και την αποτελεσματικότητα σε αυτές τις μελέτες ήταν όμοια με τα αποτελέσματα της μελέτης C25001. Οι ρυθμοί συνολικής ανταπόκρισης για την MF ήταν 54-66%, για το pcALCL 67%, για το SS 50%, για τη LyP 92% και για την μεικτή CTCL ιστολογία, 82-85%.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η ασφάλεια, η φαρμακοκινητική και η αντιογκική δραστηριότητα του ADCETRIS σε 36 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 7-17 ετών) με v/a HL και sALCL (παιδιά ηλικίας 7-11 ετών, n = 12 και έφηβοι ηλικίας 12 έως 17 ετών, n = 24) αξιολογήθηκαν σε μια πολυκεντρική, ανοικτής επισήμανσης μελέτη μονοθεραπείας, κλιμακούμενης δόσης, φάσης 1/2 (C25002). Η φάση 1 της μελέτης αξιολόγησε το προφίλ ασφαλείας (βλ. παράγραφο 4.8), καθόρισε την παιδιατρική μέγιστη ανεκτή δόση (MTD) ή/και τη συνιστώμενη δόση για τη φάση 2 (RP2D) και αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική του ADCETRIS (βλ. παράγραφο 5.2). Η φάση 1 περιέλαβε 3 ασθενείς με v/a HL που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1,4 mg/kg και 9 ασθενείς (7 με v/a HL και 2 με sALCL) που υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg. Η MTD δεν επιτεύχθηκε. Η RP2D προσδιορίστηκε σε 1,8 mg/kg. Σε όλη τη μελέτη, συνολικά 16 ασθενείς με v/a HL και 17 ασθενείς με v/a sALCL, εκ των οποίων 10 βρίσκονταν στην πρώτη υποτροπή, υποβλήθηκαν σε θεραπεία με 1,8 mg/kg ADCETRIS. Ο βέλτιστος συνολικός ρυθμός ανταπόκρισης (ORR) σύμφωνα με Ανεξάρτητο Κέντρο Μελέτης (IRF) αναλύθηκε και στις δύο φάσεις της μελέτης με την RP2D. Από αυτούς τους 33 ασθενείς που έλαβαν την RP2D, 32 ήταν

αξιολογήσιμοι ως προς την ανταπόκριση. Ο ORR ήταν 47% στους αξιολογήσιμους ως προς την ανταπόκριση ασθενείς με υ/α HL, 53% σε ασθενείς με υ/α sALCL και 60% σε ασθενείς με sALCL σε πρώτη υποτροπή. Οκτώ ασθενείς με HL και 9 ασθενείς με sALCL συνέχισαν με υποβολή σε SCT μετά τη θεραπεία με ADCETRIS.

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το ADCETRIS σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού στη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin και στη θεραπεία του αναπλαστικού μεγαλοκυτταρικού λεμφώματος (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με τη διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν και η παρούσα Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος θα ενημερώνεται αναλόγως.

5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες

Μονοθεραπεία

Η φαρμακοκινητική της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης αξιολογήθηκε σε μελέτες φάσης 1 και σε φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού με δεδομένα από 314 ασθενείς. Σε όλες τις κλινικές δοκιμές χορηγήθηκε μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη ως ενδοφλέβια έγχυση.

Οι μέγιστες συγκεντρώσεις ADC μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης παρατηρήθηκαν τυπικά στο τέλος της έγχυσης ή στο χρονικό σημείο δειγματοληψίας που ήταν πιο κοντά στο τέλος της έγχυσης. Παρατηρήθηκε πολυεκθετική μείωση στις συγκεντρώσεις ADC στον ορό με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 4 έως 6 ημερών περίπου. Οι εκθέσεις ήταν κατά προσέγγιση ανάλογες της δόσης. Παρατηρήθηκε ελάχιστη έως μηδενική συσσώρευση ADC με πολλαπλές δόσεις με το χρονοδιάγραμμα κάθε 3 εβδομάδες, που συνάδει με την εκτίμηση του τελικού χρόνου ημίσειας ζωής. Οι τυπικές τιμές C_{max} και AUC του ADC μετά από μία δόση 1,8 mg/kg σε μια μελέτη φάσης 1 ήταν περίπου 31,98 μg/mL και 79,41 μg/mL ανά ημέρα, αντίστοιχα.

Η MMAE είναι ο κύριος μεταβολίτης της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης. Η διάμεσος C_{max} , AUC και T_{max} της MMAE μετά από εφάπαξ δόση 1,8 mg/kg του ADC σε μια μελέτη φάσης 1 ήταν περίπου 4,97 ng/mL, 37,03 ng/mL ανά ημέρα και 2,09 ημέρες αντίστοιχα. Οι εκθέσεις στη MMAE μειώθηκαν μετά από πολλαπλές δόσεις μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης, με το 50% έως 80% περίπου της έκθεσης της πρώτης δόσης να παρατηρείται σε επόμενες δόσεις. Η MMAE μεταβολίζεται περαιτέρω κυρίως σε έναν ισοδύναμης δραστηρότητας μεταβολίτη. Ωστόσο, η έκθεση σε αυτόν τον μεταβολίτη είναι κατά μια τάξη μεγέθους χαμηλότερη από ό,τι η έκθεση στη MMAE. Συνεπώς, δεν είναι πιθανόν να έχει κάποια ουσιαστική συνεισφορά στις συστηματικές ενέργειες της MMAE.

Στον πρώτο κύκλο, η μεγαλύτερη έκθεση MMAE συνδέθηκε με την απόλυτη μείωση του αριθμού των ουδετεροφίλων.

Συνδυαστική θεραπεία

Η φαρμακοκινητική του ADCETRIS σε συνδυασμό με AVD αξιολογήθηκε σε μία μονή μελέτη φάσης 3 σε 661 ασθενείς. Η φαρμακοκινητική ανάλυση του πληθυσμού υπέδειξε ότι η φαρμακοκινητική του ADCETRIS σε συνδυασμό με AVD ήταν παρόμοια με την φαρμακοκινητική της μονοθεραπείας.

Μετά από IV έγχυση πολλαπλών δόσεων 1,2 mg/kg μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης κάθε δύο εβδομάδες, οι μέγιστες συγκεντρώσεις ορού του ADC παρατηρήθηκαν κατά την ολοκλήρωση της έγχυσης και η κάθαρση εμφάνισε πολυ-εκθετική μείωση με $t_{1/2}$ περίπου 4 έως 5 ημέρες. Οι μέγιστες συγκεντρώσεις

πλάσματος της MMAE παρατηρήθηκαν περίπου 2 ημέρες μετά την ολοκλήρωση της έγχυσης, και εμφάνισαν μονοεκθετική μείωση με $t_{1/2z}$ περίπου 3 έως 4 ημέρες.

Μετά από IV έγχυση πολλαπλών δόσεων 1,2 mg/kg μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης κάθε δύο εβδομάδες, επιτεύχθηκαν συγκεντρώσεις σταθεροποιημένης κατάστασης ADC και MMAE κατά τον Κύκλο 3. Όταν επιτεύχθηκε σταθεροποιημένη κατάσταση, η ΦΚ του ADC δε φάνηκε να μεταβάλλεται με την πάροδο του χρόνου. Η συσσώρευση ADC (όπως αξιολογήθηκε από την AUC_{14D} μεταξύ του Κύκλου 1 και του Κύκλου 3) ήταν 1,27 φορές μεγαλύτερη. Η έκθεση της MMAE (όπως αξιολογήθηκε από την AUC_{14D} μεταξύ του Κύκλου 1 και του Κύκλου 3) φάνηκε να μειώνεται με την πάροδο του χρόνου κατά περίπου 50%.

Η φαρμακοκινητική του ADCETRIS σε συνδυασμό με CHP αξιολογήθηκε σε μία μονή μελέτη φάσης 3 σε 223 ασθενείς (SGN35-014). Μετά από IV έγχυση πολλαπλών δόσεων 1,8 mg/kg ADCETRIS κάθε 3 εβδομάδες, η φαρμακοκινητική των ADC και MMAE ήταν παρόμοια με εκείνη της μονοθεραπείας.

Κατανομή

In vitro, η δέσμευση της MMAE σε πρωτεΐνες ανθρώπινου πλάσματος του ορού κυμάνθηκε από 68 έως 82%. Η MMAE δεν είναι πιθανόν να εκτοπίσει ή να εκτοπιστεί από φάρμακα υψηλής δέσμευσης πρωτεϊνών. *In vitro*, η MMAE αποτελούσε υπόστρωμα της P-gr και δεν ήταν αναστολέας της P-gr σε κλινικές συγκεντρώσεις.

Στον άνθρωπο, ο μέσος όγκος κατανομής σε σταθερή κατάσταση ήταν περίπου 6-10 l για το ADC. Βάσει της εκτίμησης φαρμακοκινητικής πληθυσμού, ο τυπικός φαινομενικός κεντρικός όγκος κατανομής της MMAE ήταν 35,5 l.

Μεταβολισμός

Το ADC αναμένεται ότι θα καταβολιστεί ως πρωτεΐνη με ανακύκλωση ή αποβολή των συστατικών αμινοξέων.

Τα δεδομένα *in vivo* σε ζώα και στον άνθρωπο υποδηλώνουν ότι μεταβολίζεται μόνο ένα μικρό κλάσμα της MMAE που ελευθερώνεται από τη μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη. Δεν έχουν μετρηθεί τα επίπεδα μεταβολιτών MMAE στο ανθρώπινο πλάσμα. Έχει καταδειχθεί ότι ένας τουλάχιστον μεταβολίτης MMAE είναι ενεργός *in vitro*.

Η MMAE είναι ένα υπόστρωμα του CYP3A4 και πιθανώς του CYP2D6. Τα δεδομένα *in vitro* καταδεικνύουν ότι ο μεταβολισμός της MMAE γίνεται κυρίως μέσω οξειδωσης από το CYP3A4/5. Οι μελέτες *in vitro* που χρησιμοποιούν μικροσώματα ανθρώπινου ήπατος καταδεικνύουν ότι η MMAE αναστέλλει μόνο το CYP3A4/5 σε συγκεντρώσεις πολύ υψηλότερες από αυτές που επιτεύχθηκαν κατά την κλινική εφαρμογή. Η MMAE δεν αναστέλλει άλλες ισομορφές.

Η MMAE δεν επάγει κύρια ένζυμα του CYP450 σε πρωτογενείς καλλιέργειες ανθρώπινων ηπατοκυττάρων.

Αποβολή

Το ADC αποβάλλεται με καταβολισμό με τυπικά εκτιμώμενη τιμή CL και ημίσεια ζωή 1,5 l/ημέρα και 4-6 ημέρες, αντίστοιχα.

Η αποβολή της MMAE περιορίστηκε από το ρυθμό απελευθέρωσής της από το ADC, η τυπικά φαινομενική τιμή CL και ημίσεια ζωή της MMAE ήταν 19,99 l/ημέρα και 3-4 ημέρες, αντίστοιχα.

Μια μελέτη απέκκρισης διενεργήθηκε σε ασθενείς που έλαβαν μια δόση 1,8 mg/kg μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης. Περίπου 24% του συνόλου της MMAE που χορηγήθηκε ως μέρος του ADC κατά τη διάρκεια έγχυσης μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης ανακτήθηκε στα ούρα και στα κόπρανα σε χρονικό

διάστημα 1 εβδομάδας. Από την ανακτημένη MMAE, το 72% περίπου ανακτήθηκε στα κόπρανα. Μικρότερη ποσότητα MMAE (28%) απεκκρίθηκε στα ούρα.

Φαρμακοκινητική σε ειδικούς πληθυσμούς

Η φαρμακοκινητική ανάλυση πληθυσμού έδειξε ότι η συγκέντρωση λευκωματίνης ορού στην αρχική κατάσταση ήταν σημαντική συμμεταβλητή της κάθαρσης της MMAE. Η ανάλυση υπέδειξε ότι η κάθαρση της MMAE ήταν 2 φορές χαμηλότερη σε ασθενείς με χαμηλές συγκεντρώσεις λευκωματίνης ορού < 3,0 g/dl σε σύγκριση με ασθενείς με συγκεντρώσεις λευκωματίνης ορού εντός του φυσιολογικού εύρους.

Ηπατική δυσλειτουργία

Μια μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης και της MMAE μετά τη χορήγηση 1,2 mg/kg ADCETRIS σε ασθενείς με ήπια (Child-Pugh A, n = 1), μέτρια (Child-Pugh B, n = 5) και σοβαρή (Child-Pugh C, n = 1) ηπατική δυσλειτουργία. Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική ηπατική λειτουργία, η έκθεση στη MMAE αυξήθηκε περίπου 2,3 φορές (90% CI 1,27-4,12 φορές περισσότερο) σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Νεφρική δυσλειτουργία

Μια μελέτη αξιολόγησε τη φαρμακοκινητική της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης και της MMAE μετά τη χορήγηση 1,2 mg/kg ADCETRIS σε ασθενείς με ήπια (n = 4), μέτρια (n = 3) και σοβαρή (n = 3) νεφρική δυσλειτουργία. Σε σύγκριση με ασθενείς με φυσιολογική νεφρική λειτουργία, η έκθεση στη MMAE αυξήθηκε περίπου 1,9 φορές (90% CI 0,85-4,21 φορές περισσότερο) σε ασθενείς με σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης < 30 mL/min). Δεν παρατηρήθηκε επίδραση σε ασθενείς με ήπια ή μέτρια νεφρική δυσλειτουργία.

Ηλικιωμένοι

Η φαρμακοκινητική πληθυσμού της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης εξετάστηκε σε αρκετές μελέτες, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από 380 ασθενείς ηλικίας έως 87 ετών (34 ασθενείς ηλικίας ≥ 65 - < 75 ετών και 17 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών). Επιπροσθέτως, εξετάστηκε η φαρμακοκινητική πληθυσμού της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης σε συνδυασμό με AVD, συμπεριλαμβανομένων δεδομένων από 661 ασθενείς ηλικίας έως 82 ετών (42 ασθενείς ηλικίας ≥ 65-< 75 και 17 ασθενείς ηλικίας ≥ 75 ετών). Η επίδραση της ηλικίας στη φαρμακοκινητική διερευνήθηκε σε κάθε ανάλυση και δεν ήταν σημαντική συμμεταβλητή.

Παιδιατρικός πληθυσμός

Η φαρμακοκινητική της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης ADC και της MMAE μετά από ενδοφλέβια έγχυση 30 λεπτών μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης χορηγηθείσας σε δόση 1,4 mg/kg ή 1,8 mg/kg κάθε 3 εβδομάδες αξιολογήθηκε σε μια κλινική δοκιμή φάσης 1/2 σε 36 παιδιατρικούς ασθενείς (ηλικίας 7-17 ετών) με υ/α HL και sALCL (παιδιά ηλικίας 7-11 ετών, n = 12 και εφήβους ηλικίας 12 έως 17 ετών, n = 24) (βλ. παράγραφο 5.1). Η C_{max} του ADC παρατηρήθηκε τυπικά στο τέλος της έγχυσης ή στην εγγύτερη στο τέλος της έγχυσης δειγματοληψία. Παρατηρήθηκε πολυεκτητική μείωση των συγκεντρώσεων του ADC στον ορό, με τελικό χρόνο ημίσειας ζωής 4 έως 5 ημερών περίπου. Οι εκθέσεις ήταν κατά προσέγγιση ανάλογες της δόσης με παρατηρηθείσα τάση για χαμηλότερες εκθέσεις στο ADC σε μικρότερες ηλικίες/σωματικά βάρη στον πληθυσμό της μελέτης. Η διάμεση AUC του ADC σε παιδιά και εφήβους από αυτή τη μελέτη ήταν περίπου 14% και 3% χαμηλότερη από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς, αντίστοιχα, ενώ οι εκθέσεις στην MMAE ήταν 53% χαμηλότερες και 13% υψηλότερες, αντίστοιχα, από ό,τι σε ενήλικες ασθενείς. Η διάμεση C_{max} και AUC του ADC μετά από μία εφάπαξ δόση 1,8 mg/kg ήταν 29,8 μg/mL και 67,9 μg*ημέρα/mL, αντίστοιχα, σε ασθενείς ηλικίας < 12 ετών και 34,4 μg/mL και 77,8 μg*ημέρα/mL, αντίστοιχα, σε ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών. Η διάμεση C_{max}, AUC και T_{max} της MMAE μετά από μία εφάπαξ δόση 1,8 mg/kg ήταν 3,73 ng/ml, 17,3 ng*ημέρα/ml και 1,92 ημέρες, αντίστοιχα, σε ασθενείς ηλικίας < 12 ετών και 6,33 ng/ml, 42,3 ng*ημέρα/ml και 1,82 ημέρες, αντίστοιχα, σε ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών. Υπήρξε τάση

αυξημένης κάθαρσης της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης σε παιδιατρικούς ασθενείς επιβεβαιωμένα θετικούς για ADA. Μηδέν ασθενείς ηλικίας < 12 ετών (0 από 11) και 2 ασθενείς ηλικίας ≥ 12 ετών (2 από 23) κατέστησαν επίμονα θετικοί για ADA.

5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

Έχει καταδειχτεί ότι η MMAE έχει ανευγονικές ιδιότητες σε μια *in vivo* μελέτη μικροπυρήνα μυελού των οστών σε αρουραίους. Αυτά τα αποτελέσματα είναι σύμφωνα με τη φαρμακολογική επίδραση της MMAE στις μιτωτικές ανωμαλίες (διαταραχή του δικτύου μικροσωληνίσκων) των κυττάρων.

Δεν έχουν μελετηθεί τα αποτελέσματα της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης στη γονιμότητα ανδρών και γυναικών. Ωστόσο, τα αποτελέσματα μελετών τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους υποδεικνύουν την πιθανότητα εξασθένησης της αναπαραγωγικής λειτουργίας και γονιμότητας των ανδρών από τη μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη. Η ατροφία όρχεων και ο εκφυλισμός ήταν μερικώς αναστρέψιμα μετά από μια περίοδο 16 εβδομάδων χωρίς θεραπεία.

Η μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη προκάλεσε εμβρυϊκή θνησιμότητα σε εγκύους θηλυκούς αρουραίους.

Σε μη κλινικές μελέτες, παρατηρήθηκε λεμφοειδής εξασθένηση και μειωμένο βάρος του θύμου αδένος, που συνάδουν με τη φαρμακολογική διαταραχή των μικροσωληνίσκων που προκαλείται από τη MMAE, ως αποτέλεσμα της μπρεντουξιμάβης βεδοτίνης.

6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

6.1 Κατάλογος εκδόχων

Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό (για ρύθμιση του pH)
Νάτριο κιτρικό διϋδρικό (για ρύθμιση του pH)
α,α-τρεαλόζη διϋδρική
Πολυσορβικό 80

6.2 Ασυμβατότητες

Ελλείψει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

6.3 Διάρκεια ζωής

4 χρόνια.

Μετά την ανασύσταση/αραίωση, από μικροβιολογικής άποψης, το προϊόν πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Ωστόσο, η χημική και φυσική σταθερότητα του διαλύματος κατά τη χρήση έχει διαπιστωθεί για 24 ώρες σε θερμοκρασία 2 °C-8 °C.

6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C).

Μην καταψύχετε.

Διατηρείτε το φιαλίδιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και αραίωση του φαρμακευτικού προϊόντος, βλ. Παράγραφο 6.3.

6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη

Γυάλινο φιαλίδιο Τύπου I με ελαστικό πώμα βουτυλίου και αποσπώμενη σφραγίδα αλουμινίου/πλαστικού, που περιέχει 50 mg κόνεως.

Συσκευασία 1 φιαλιδίου.

6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

Γενικές προφυλάξεις

Θα πρέπει να ληφθούν υπόψη οι διαδικασίες κατάλληλου χειρισμού και απόρριψης αντικαρκινικών φαρμακευτικών προϊόντων.

Θα πρέπει να τηρείται η κατάλληλη ασηπτική τεχνική καθ' όλη τη διάρκεια του χειρισμού αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος.

Οδηγίες για ανασύσταση

Κάθε φιαλίδιο μίας χρήσης πρέπει να ανασυσταθεί με 10,5 mL ύδατος για ενέσιμα μέχρι η τελική συγκέντρωση να είναι 5 mg/mL. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10% περίσσεια παρέχοντας 55 mg ADCETRIS ανά φιαλίδιο και ολικό όγκο 11 mL με την ανασύσταση.

1. Κατευθύνετε τη ροή προς το τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στην πάστα ή τη σκόνη.
2. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο για υποβοήθηση της διάλυσης. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ.
3. Το ανασυσταμένο διάλυμα στο φιαλίδιο είναι ένα διάφανο έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο διάλυμα με τελικό pH 6,6.
4. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό. Αν παρατηρηθεί οτιδήποτε από αυτά, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Παρασκευή του διαλύματος έγχυσης

Η κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταμένου ADCETRIS πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο (τα φιαλίδια) και να προστίθεται σε σάκο έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προκειμένου να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση ADCETRIS 0,4-1,2 mg/mL. Ο συνιστώμενος όγκος διαλύτη είναι 150 mL. Το ήδη ανασυσταμένο ADCETRIS μπορεί να αραιωθεί επίσης σε ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% ή γαλακτικό ενέσιμο διάλυμα Ringer.

Αναστρέψτε απαλά το σάκο για να αναμιχθεί το διάλυμα που περιέχει ADCETRIS. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ.

Οποιαδήποτε ποσότητα παραμένει στο φιαλίδιο, μετά την αφαίρεση του όγκου που πρόκειται να διαλυθεί, πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μην προσθέτετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης ADCETRIS ή στο σετ ενδοφλέβιας έγχυσης. Μετά από τη χορήγηση, η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% ή γαλακτικό ενέσιμο διάλυμα Ringer.

Μετά από την αραιώση, εγχύστε το διάλυμα ADCETRIS αμέσως με το συνιστώμενο ρυθμό έγχυσης.

Ο συνολικός χρόνος φύλαξης του διαλύματος από την ανασύσταση μέχρι την έγχυση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

Προσδιορισμός της ποσότητας δόσης:

Υπολογισμός για τον προσδιορισμό της συνολικής δόσης ADCETRIS (mL) που θα αραιωθεί περαιτέρω (βλ. παράγραφο 4.2):

$$\frac{\text{Δόση ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{σωματικό βάρος ασθενή (kg)}}{\text{Συγκέντρωση του ανασυσταμένου φιαλιδίου (5 mg/mL)}} = \text{Συνολική δόση ADCETRIS (mL) που θα αραιωθεί περαιτέρω}$$

Σημείωση: Αν το βάρος του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 100 κιλά, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το βάρος των 100 κιλών στον υπολογισμό της δόσης. Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 180 mg.

Υπολογισμός για τον προσδιορισμό του συνολικού αριθμού φιαλιδίων ADCETRIS που απαιτούνται:

$$\frac{\text{Συνολική δόση ADCETRIS (mL) που θα χορηγηθεί}}{\text{Συνολικός όγκος ανά φιαλίδιο (10 mL/φιαλίδιο)}} = \text{Αριθμός φιαλιδίων του ADCETRIS που απαιτούνται}$$

Πίνακας 19: Παράδειγμα υπολογισμών για ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση ADCETRIS των 1,8 mg/kg για βάρος που κυμαίνεται από 60 κιλά έως 120 κιλά

Βάρος ασθενούς (κιλά)	Συνολική δόση = βάρος ασθενούς επί τη συνιστώμενη δόση [1,8 mg/kg^α]	Συνολικός όγκος που θα αραιωθεί^β = συνολική δόση διαιρούμενη με τη συγκέντρωση του ανασυσταμένου φιαλιδίου [5 mg/mL])	Αριθμός φιαλιδίων που απαιτούνται = συνολικός αριθμός που θα αραιωθεί διαιρούμενος με το συνολικό όγκο ανά φιαλίδιο [10 mL/φιαλίδιο]
60 κιλά	108 mg	21,6 mL	2,16 φιαλίδια
80 κιλά	144 mg	28,8 mL	2,88 φιαλίδια
100 κιλά	180 mg	36 mL	3,6 φιαλίδια
120 κιλά ^γ	180 mg ^δ	36 mL	3,6 φιαλίδια

^α Για μειωμένη δόση, χρησιμοποιήστε 1,2 mg/kg για τον υπολογισμό.

^β Για αραιώση σε 150 mL του διαλύτη και χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 3 εβδομάδες.

^γ Αν το βάρος του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 100 κιλά, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το βάρος των 100 κιλών στον υπολογισμό της δόσης.

^δ Η μέγιστη συνιστώμενη δόση είναι 180 mg.

Πίνακας 20: Παράδειγμα υπολογισμών για ασθενείς που λαμβάνουν τη συνιστώμενη δόση ADCETRIS των 1,2 mg/kg για βάρος που κυμαίνεται από 60 κιλά έως 120 κιλά ως συνδυαστική θεραπεία ή όταν απαιτείται μειωμένη δόση

Βάρος ασθενούς (κιλά)	Συνολική δόση = βάρος ασθενούς επί τη συνιστώμενη δόση [1,8 mg/kg ^α]	Συνολικός όγκος που θα αραιωθεί ^β = συνολική δόση διαιρούμενη με τη συγκέντρωση του ανασυσταμένου φιαλιδίου [5 mg/mL])	Αριθμός φιαλιδίων που απαιτούνται = συνολικός αριθμός που θα αραιωθεί διαιρούμενος με το συνολικό όγκο ανά φιαλίδιο [10 mL/φιαλίδιο])
60 κιλά	72 mg	14,4 mL	1,44 φιαλίδια
80 κιλά	96 mg	19,2 mL	1,92 φιαλίδια
100 κιλά	120 mg	24 mL	2,4 φιαλίδια
120 κιλά ^γ	120 mg ^δ	24 mL	2,4 φιαλίδια

^α Για μειωμένη δόση, χρησιμοποιήστε 0,9 mg/kg για τον υπολογισμό.

^β Για αραιώση σε 150 mL του διαλύτη και χορήγηση με ενδοφλέβια έγχυση σε διάστημα 30 λεπτών κάθε 2 εβδομάδες ως συνδυαστική θεραπεία ή κάθε 3 εβδομάδες όταν απαιτείται μειωμένη δόση της μονοθεραπείας.

^γ Αν το βάρος του ασθενούς είναι μεγαλύτερο από 100 κιλά, θα πρέπει να χρησιμοποιηθεί το βάρος των 100 κιλών στον υπολογισμό της δόσης.

^δ Η μέγιστη συνιστώμενη δόση της συνδυαστικής θεραπείας είναι 120 mg.

Απόρριψη

Το ADCETRIS είναι για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

8. ΑΡΙΘΜΟΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/794/001

9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 25 Οκτωβρίου 2012

Ημερομηνία τελευταίας ανανέωσης: 19 Σεπτεμβρίου 2019

10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ

- A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**
- Ε. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ**

A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΕΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών της βιολογικώς δραστικής ουσίας

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Ελβετία

Όνομα και διεύθυνση των παρασκευαστών που είναι υπεύθυνοι για την αποδέσμευση των παρτίδων

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

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

Στο έντυπο φύλλο οδηγιών χρήσης του φαρμακευτικού προϊόντος πρέπει να αναγράφεται το όνομα και η διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση της σχετικής παρτίδας.

B. ΟΡΟΙ Η ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα I: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

- **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

- **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Αδείας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

E. ΕΙΔΙΚΗ ΥΠΟΧΡΕΩΣΗ ΟΛΟΚΛΗΡΩΣΗΣ ΜΕΤΕΓΚΡΙΤΙΚΩΝ ΜΕΤΡΩΝ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΔΕΙΑ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ ΜΕ ΕΓΚΡΙΣΗ ΥΠΟ ΟΡΟΥΣ

Δεδομένου ότι αυτή είναι μια άδεια κυκλοφορίας με έγκριση υπό όρους και σύμφωνα με το άρθρο 14-α(4) του κανονισμού (ΕΚ) αριθ. 726/2004, ο ΚΑΚ θα ολοκληρώσει, εντός του δηλωμένου χρονικού πλαισίου το ακόλουθο μέτρο:

Περιγραφή	Αναμενόμενη ημερομηνία
Να εκτελέσει μια μελέτη ενός σκέλους σε ένα παρόμοιο πληθυσμό ασθενών, όπως η διερεύνηση του ποσοστού ανταπόκρισης του πληθυσμού sALCL, η διάρκεια της ανταπόκρισης, το ποσοστό της (δεύτερης) ASCT και τα δεδομένα σε υπο-ομάδες του πληθυσμού (που περιλαμβάνουν αλλά δεν περιορίζονται κατ'ανάγκη σε ALK κατάσταση και ηλικία) με βάση το συμφωνημένο από την CHMP πρωτόκολλο (Μελέτη C25006).	Τελική αναφορά της μελέτης έως: το 1 ^ο τρίμηνο 2021

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ
ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ

ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ
ΧΑΡΤΙΝΗ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

ADCETRIS 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη

2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη

Μετά την ανασύσταση κάθε φιαλίδιο περιέχει 5 mg/ml μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη

3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ

Έκδοχα: Κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό διϋδρικό, α,α-τρεαλόζη διϋδρική, πολυσορβικό 80
Βλέπε το φύλλο οδηγιών χρήσης για περισσότερες πληροφορίες

4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
1 φιαλίδιο

5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση
Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης

6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕΝ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)

8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ

Φυλάσσετε σε ψυγείο
Μην καταψύχετε
Διατηρείτε το φιαλίδιο στην εξωτερική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ

Μόνο για μία χρήση

11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

EU/1/12/794/001

13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται ιατρική συνταγή

15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ

16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή

17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΔΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ

PC
SN
NN

**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

ΕΤΙΚΕΤΑ ΦΙΑΛΙΔΙΟΥ

1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

ADCETRIS 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση
μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη
IV χρήση

2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ

Για ενδοφλέβια χρήση μετά από ανασύσταση και αραίωση

3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ

EXP

4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ

Lot

5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ

50 mg

6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ

B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ

Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον ασθενή

Adcetris 50 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει τον γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης προτού αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το Adcetris και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Adcetris
3. Πώς θα χορηγηθεί το Adcetris
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το Adcetris
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

1. Τι είναι το Adcetris και ποια είναι η χρήση του

Το Adcetris περιέχει τη δραστική ουσία **μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη**, έναν αντικαρκινικό παράγοντα, που αποτελείται από ένα μονοκλωνικό αντίσωμα που συνδέεται με μια ουσία η οποία προορίζεται να σκοτώνει τα καρκινικά κύτταρα. Αυτή η ουσία παρέχεται στα καρκινικά κύτταρα με το μονοκλωνικό αντίσωμα. Το μονοκλωνικό αντίσωμα είναι μια πρωτεΐνη που αναγνωρίζει συγκεκριμένα καρκινικά κύτταρα.

Το λέμφωμα Hodgkin, το συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα και το δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα αποτελούν τύπους καρκίνου των λευκών αιμοσφαιρίων.

Το κλασικό λέμφωμα Hodgkin εκφράζει ειδικές πρωτεΐνες στην επιφάνεια του κυττάρου, οι οποίες είναι διαφορετικές από αυτές του μη κλασικού λεμφώματος Hodgkin.

Το Adcetris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με προχωρημένο κλασικό λέμφωμα Hodgkin που δεν έχουν προηγουμένως λάβει θεραπεία. Το Adcetris θα σας χορηγηθεί μαζί με δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη και δακαρβαζίνη, οι οποίες είναι άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία του λεμφώματος Hodgkin.

Το Adcetris χρησιμοποιείται μόνο του για την ελάττωση της πιθανότητας επανεμφάνισης του κλασικού λεμφώματος Hodgkin μετά από αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων σε ασθενείς με συγκεκριμένους παράγοντες κινδύνου.

Το Adcetris χρησιμοποιείται μόνο του και για τη θεραπεία του κλασικού λεμφώματος Hodgkin που έχει:

- επανέλθει μετά από ή δεν αποκρίθηκε σε έγχυση των δικών σας υγιών αρχέγονων κυττάρων στον οργανισμό σας (αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων), ή

- επανέλθει μετά από ή ποτέ δεν αποκρίθηκε σε δύο τουλάχιστον προγενέστερες θεραπείες και που δεν μπορούσατε να λάβετε συμπληρωματικές συνδυαστικές αντικαρκινικές θεραπείες ή αυτόλογη μεταμόσχευση αρχέγονων κυττάρων.

Το συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα είναι ένας τύπος μη Hodgkin λεμφώματος που βρίσκεται στους λεμφαδένες ή/και σε άλλα μέρη του σώματός σας.

Το Adcetris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία ασθενών με συστηματικό αναπλαστικό μεγαλοκυτταρικό λέμφωμα που δεν έχουν λάβει θεραπεία προηγουμένως. Το Adcetris θα σας χορηγηθεί μαζί με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη, οι οποίες είναι άλλα χημειοθεραπευτικά φάρμακα που χρησιμοποιούνται για τη θεραπεία αυτών των παθήσεων.

Το Adcetris χρησιμοποιείται επίσης για την αντιμετώπιση του συστηματικού αναπλαστικού μεγαλοκυτταρικού λεμφώματος το οποίο:

- δεν έχει αποκριθεί σε άλλους τύπους αντικαρκινικών θεραπειών, ή
- έχει επανέλθει μετά από προηγούμενη αντικαρκινική θεραπεία.

Το δερματικό T-κυτταρικό λέμφωμα είναι καρκίνος ενός ορισμένου τύπου λευκών αιμοσφαιρίων που καλούνται «T-κύτταρα» και προσβάλλει κυρίως το δέρμα. Το Adcetris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του δερματικού T-κυτταρικού λεμφώματος, όταν ένας συγκεκριμένος τύπος πρωτεΐνης υπάρχει στην επιφάνεια των κυττάρων.

Το Adcetris χρησιμοποιείται για τη θεραπεία του δερματικού T-κυτταρικού λεμφώματος σε ασθενείς που έχουν προηγουμένως λάβει τουλάχιστον ένα αντικαρκινικό φάρμακο που κατανέμεται μέσω της κυκλοφορίας του αίματος.

2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το Adcetris

MHN χρησιμοποιήσετε το Adcetris

- σε περίπτωση αλλεργίας στην μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που χρησιμοποιείτε αυτή τη στιγμή βλεομυκίνη, έναν αντικαρκινικό παράγοντα.

Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις

Όταν πάρετε για πρώτη φορά αυτό το φάρμακο και κατά τη διάρκεια της θεραπείας, απευθυνθείτε στον γιατρό σας εάν:

- παρουσιάσετε σύγχυση, προβλήματα στη σκέψη, απώλεια μνήμης, θολή όραση ή απώλεια όρασης, μειωμένη δύναμη, μειωμένο έλεγχο ή αίσθηση σε ένα χέρι ή πόδι, μεταβολή στον τρόπο που περπατάτε ή απώλεια ισορροπίας, καθώς αυτά μπορεί να αποτελούν συμπτώματα σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας εγκεφαλικής πάθησης που είναι γνωστή ως προοδευτική πολυεστιακή λευκοεγκεφαλοπάθεια (PML). Αν έχετε αυτά τα συμπτώματα πριν από τη θεραπεία με αυτό το φάρμακο, απευθυνθείτε στον γιατρό σας αμέσως σχετικά με οποιοδήποτε αλλαγές σε αυτά τα συμπτώματα. Θα πρέπει επίσης να ενημερώσετε το σύντροφο ή αυτούς που φροντίζουν σχετικά με τη θεραπεία σας, επειδή εκείνοι μπορεί να προσέξουν συμπτώματα που δεν αντιλαμβάνεστε εσείς
- έχετε σοβαρό και επίμονο πόνο στο στομάχι, με ή χωρίς ναυτία και εμετό, επειδή αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα μιας σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας κατάστασης που είναι γνωστή ως παγκρεατίτιδα (φλεγμονή του παγκρέατος)
- παρουσιάσετε δύσπνοια ή βήχα ή εάν υπάρξει επιδείνωση αυτών, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας πνευμονικής επιπλοκής (πνευμονική τοξικότητα)
- λαμβάνετε ή έχετε λάβει στο παρελθόν φάρμακα που μπορεί να επηρεάσουν το ανοσοποιητικό σας σύστημα, όπως παράγοντες χημειοθεραπείας ή ανοσοκατασταλτικούς παράγοντες

- έχετε ή νομίζετε ότι έχετε λοίμωξη. Ορισμένες λοιμώξεις μπορεί να είναι σοβαρές και μπορεί να οφείλονται σε ιούς, βακτήρια ή άλλα αίτια που μπορεί να είναι απειλητικά για τη ζωή
- παρουσιάσετε έναν ήχο συριγμού κατά την αναπνοή/δύσπνοια, εξάνθημα, κνησμό ή οίδημα (ενδείξεις αντίδρασης στην έγχυση). Για πιο λεπτομερείς πληροφορίες, ανατρέξτε στις «Αντιδράσεις στην έγχυση» στην παράγραφο 4
- έχετε οποιαδήποτε προβλήματα με αλλαγή στην ευαισθησία του δέρματος, ειδικά στα χέρια ή τα πόδια, όπως μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, αίσθημα καύσου, πόνο, δυσφορία ή αδυναμία (νευροπάθεια)
- εμφανίσετε πονοκεφάλους, αισθάνεστε κουρασμένοι, παρουσιάζετε ζαλάδα, χλωμή όψη (αναιμία) ή έχετε ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα, αιμορραγία που διαρκεί περισσότερο από ό,τι συνήθως μετά από αιμοληψία ή αιμορραγία από τα ούλα σας (θρομβοπενία)
- παρουσιάσετε ρίγη ή τρέμουλο ή αισθάνεστε ζεστοί. Θα πρέπει να μετράτε τη θερμοκρασία σας επειδή μπορεί να έχετε πυρετό. Ο πυρετός με χαμηλή τιμή λευκοκυττάρων μπορεί να είναι ένδειξη σοβαρής λοίμωξης
- παρουσιάσετε ζαλάδα, μειωμένη ούρηση, σύγχυση, έμετο, ναυτία, οίδημα, δύσπνοια ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού (αυτό μπορεί να είναι μια δυνητικά απειλητική για τη ζωή επιπλοκή, γνωστή ως σύνδρομο λύσης όγκου)
- παρουσιάσετε συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης που ακολουθούνται από επίπονο ερυθρό ή μωβ εξάνθημα που εξαπλώνεται και προκαλεί φουσκάλες συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης απόσπασης του δέρματος που μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή (μπορεί να αποτελεί μια σοβαρή δερματική αντίδραση γνωστή ως σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση)
- έχετε νέο ή επιδεινούμενο πόνο στο στομάχι, ναυτία, έμετο, δυσκοιλιότητα, καθώς αυτά μπορεί να είναι συμπτώματα σοβαρής και δυνητικά θανατηφόρας στομαχικής ή εντερικής επιπλοκής (γαστρεντερικές επιπλοκές)
- έχετε μη φυσιολογικά αποτελέσματα ηπατικών εξετάσεων, καθώς αυτό μπορεί να σχετίζεται με σοβαρή και δυνητικά θανατηφόρα ηπατική βλάβη (ηπατοτοξικότητα). Ηπατική νόσος και άλλες παθήσεις που ενδεχομένως υπάρχουν πριν ξεκινήσετε να παίρνετε το Adcetris, καθώς και φάρμακα που τρεχόντως παίρνετε μπορεί να αυξήσουν τον κίνδυνο ηπατικής βλάβης
- αισθάνεστε κουρασμένοι, έχετε συχνή ούρηση, αυξημένη δίψα, αυξημένη όρεξη με αθέλητη απώλεια βάρους ή ευερεθιστότητα (υπεργλυκαιμία)
- έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα

Ο γιατρός σας θα διενεργεί τακτικά αιματολογικές εξετάσεις για να διασφαλίζεται ότι η λήψη αυτού του φαρμάκου είναι ασφαλής για εσάς.

Άλλα φάρμακα και Adcetris

Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτό περιλαμβάνει φυτικά φάρμακα, καθώς και άλλα φάρμακα που μπορείτε να πάρετε χωρίς συνταγή.

Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα

Εσείς και ο/η σύντροφός σας πρέπει να χρησιμοποιείτε δύο μεθόδους αποτελεσματικής αντισύλληψης κατά τη διάρκεια της θεραπείας σας με αυτό το φάρμακο. Οι γυναίκες πρέπει να συνεχίσουν τη χρήση αντισύλληψης για 6 μήνες μετά από την τελευταία δόση του Adcetris.

Δεν πρέπει να χρησιμοποιήσετε αυτό το φάρμακο αν είστε έγκυος, παρά μόνο αν αποφασίσετε μαζί με τον γιατρό σας ότι το όφελος σε σας είναι μεγαλύτερο από το δυνητικό κίνδυνο στο αγέννητο παιδί.

Είναι σημαντικό να ενημερώσετε τον γιατρό σας πριν και κατά τη διάρκεια της θεραπείας εάν είστε έγκυος, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να μείνετε έγκυος.

Εάν θηλάζετε, θα πρέπει να συζητήσετε με τον γιατρό σας αν θα πρέπει να λάβετε αυτό το φάρμακο.

Συνιστάται στους άνδρες που λαμβάνουν θεραπεία με αυτό το φάρμακο να καταψύξουν και να αποθηκεύσουν δείγματα σπέρματος πριν από τη θεραπεία. Συνιστάται στους άνδρες ασθενείς να μην τεκνοποιήσουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με αυτό το φάρμακο και για διάστημα μέχρι 6 μήνες μετά την τελευταία δόση.

Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Η θεραπεία σας μπορεί να επηρεάσει την ικανότητά σας στην οδήγηση ή το χειρισμό μηχανημάτων. Εάν δεν αισθάνεστε καλά κατά τη διάρκεια της θεραπείας, να μην οδηγείτε και να μη χειρίζεστε μηχανήματα.

Το Adcetris περιέχει νάτριο

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει 13,2 mg νατρίου (κύριο συστατικό μαγειρικής/επιτραπέζιο αλάτι) σε κάθε φιαλίδιο. Αυτό ισοδυναμεί με 0,7% της συνιστώμενης μέγιστης ημερήσιας πρόσληψης νατρίου για ενήλικες.

3. Πώς θα χορηγηθεί το Adcetris

Αν έχετε αμφιβολίες για τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό ή τον/την νοσοκόμο που σας χορηγεί την έγχυση.

Δόση και συχνότητα

Η δόση αυτού του φαρμάκου εξαρτάται από το σωματικό σας βάρος.

- Η συνήθης δόση του Adcetris που χορηγείται σε συνδυασμό με δοξορουβικίνη, βινβλαστίνη και δακαρβαζίνη είναι 1,2 mg/kg, χορηγούμενη κάθε 2 εβδομάδες για διάστημα 6 μηνών.
- Η συνήθης δόση του Adcetris που χορηγείται σε συνδυασμό με κυκλοφωσφαμίδη, δοξορουβικίνη και πρεδνιζόνη είναι 1,8 mg/kg χορηγούμενη κάθε 3 εβδομάδες για διάστημα περίπου 4-6 μηνών.

Βλ. τα φύλλα οδηγιών χρήσης για αυτά τα φάρμακα που χορηγούνται σε συνδυασμό με το Adcetris για περαιτέρω πληροφορίες αναφορικά με τη χρήση και τις δράσεις τους. Μετά από την πρώτη δόση του Adcetris σε συνδυασμό με χημειοθεραπεία, ο γιατρός σας μπορεί να σας χορηγήσει και ένα φάρμακο που θα βοηθήσει στην αποτροπή της ανάπτυξης ή τη μείωση της βαρύτητας της ουδετεροπενίας (μείωση στον αριθμό των λευκών αιμοσφαιρίων) που μπορεί να αυξήσει τον κίνδυνο λοίμωξης. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν παρουσιάζετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα, καθώς ο γιατρός σας μπορεί να μειώσει την αρχική σας δόση ή μπορεί να μη σας συστήσει το Adcetris.

- Η συνήθης δόση του Adcetris όταν χορηγείται μόνο του είναι 1,8 mg/kg, χορηγούμενη μία φορά κάθε 3 εβδομάδες για διάστημα όχι μεγαλύτερο του ενός έτους. Ο γιατρός σας μπορεί να σας μειώσει τη δόση έναρξης σε 1,2 mg/kg εάν έχετε νεφρικά ή ηπατικά προβλήματα.

Το Adcetris πρέπει να χορηγείται μόνο σε ενήλικες. Δεν προορίζεται για χρήση σε παιδιά.

Πώς θα χορηγηθεί το Adcetris

Αυτό το φάρμακο χορηγείται σε μια φλέβα σας (ενδοφλέβια) ως έγχυση. Χορηγείται από τον γιατρό ή τον/τη νοσοκόμο σας σε διάστημα 30 λεπτών. Ο γιατρός ή ο/η νοσοκόμος σας θα σας παρακολουθεί επίσης κατά τη διάρκεια και μετά την έγχυση.

Εάν έχετε κι άλλες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό σας.

4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους.

Αντιδράσεις στην έγχυση

Τα φάρμακα αυτού του τύπου (μονοκλωνικά αντισώματα) μπορεί να προκαλέσουν αντιδράσεις στην έγχυση όπως:

- εξάνθημα
- δύσπνοια
- δυσκολία στην αναπνοή
- βήχα
- σφίξιμο στο στήθος
- πυρετό
- οσφυαλγία
- ρίγη
- πονοκέφαλο
- αίσθηση αδιαθεσίας (ναυτία) ή αδιαθεσία (έμετο).

Οι αντιδράσεις στην έγχυση αυτού του φαρμάκου ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς.

Γενικά, οι αντιδράσεις αυτού του τύπου εμφανίζονται μέσα σε λίγα λεπτά έως μερικές ώρες μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης. Ωστόσο, ενδέχεται να εμφανιστούν σε περισσότερες από αρκετές ώρες μετά από την ολοκλήρωση της έγχυσης, αλλά κάτι τέτοιο δεν είναι σύνηθες. Αυτές οι αντιδράσεις στην έγχυση μπορεί να είναι σοβαρές ή ακόμα και θανατηφόρες (γνωστές ως αναφυλακτικές αντιδράσεις). Δεν είναι γνωστό πόσο συχνά οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις στο φάρμακο αυτό είναι σοβαρές ή θανατηφόρες.

Μπορεί να σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα όπως

- αντιισταμινικά, κορτικοστεροειδή ή παρακεταμόλη
- για να βοηθήσουν στη μείωση οποιωνδήποτε από τις παραπάνω αντιδράσεις αν έχουν εμφανιστεί ήδη κατά τη λήψη αυτού του τύπου φαρμάκου.

Αν νομίζετε ότι είχατε στο παρελθόν μια παρόμοια αντίδραση, ενημερώστε τον γιατρό σας ΠΡΟΤΟΥ σας χορηγηθεί αυτό το φάρμακο.

Αν εμφανίσετε αντιδράσεις στην έγχυση (όπως αναφέρονται παραπάνω), ο γιατρός σας μπορεί να διακόψει τη χορήγηση αυτού του φαρμάκου και να ξεκινήσει υποστηρικτική θεραπεία.

Αν γίνει επανέναρξη της έγχυσης, ο γιατρός σας μπορεί να αυξήσει το χρονικό διάστημα στο οποίο χορηγείται η έγχυση, ώστε να μπορείτε να το ανεχτείτε καλύτερα.

Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας αν προσέξετε οποιαδήποτε από τα ακόλουθα συμπτώματα, επειδή ορισμένα από αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις σοβαρής ή πιθανώς θανατηφόρας πάθησης:

- συμπτώματα προοδευτικής πολυεστιακής λευκοεγκεφαλοπάθειας (PML) όπως σύγχυση, προβλήματα σκέψης, απώλεια μνήμης, θολή όραση ή απώλεια όρασης, μειωμένη δύναμη, μειωμένος έλεγχος ή αίσθηση σε ένα χέρι ή πόδι, μεταβολή στον τρόπο που περπατάτε ή απώλεια ισορροπίας (για πιο λεπτομερείς πληροφορίες, βλ. παράγραφο 2) (επηρεάζει λιγότερους από 1 στους 100 ασθενείς)
- συμπτώματα φλεγμονής του παγκρέατος (παγκρεατίτιδας) όπως σοβαρός και επίμονος πόνος στο στομάχι, με ή χωρίς ναυτία και εμετό (ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στους 100 ασθενείς).
- δύσπνοια ή βήχας (ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)
- συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης που ακολουθούνται από επίπονο ερυθρό ή μωβ εξάνθημα που εξαπλώνεται και προκαλεί φουσκάλες συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης απόσπασης του δέρματος (ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στους 100 ασθενείς)

- αλλαγή στην αίσθηση ή την ευαισθησία, ειδικά στο δέρμα, μούδιασμα, μυρμήγκιασμα, δυσφορία, αίσθημα καύσου, αδυναμία ή πόνο στα χέρια ή τα πόδια (νευροπάθεια, ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)
- αίσθηση αδυναμίας (ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)
- δυσκοιλιότητα (ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)
- διάρροια, έμετος (ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)
- ρίγη ή τρέμουλο (ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στους 10 ασθενείς)
- αίσθημα κόπωσης, συχνή ούρηση, αυξημένη δίψα, αυξημένη όρεξη με αθέλητη απώλεια βάρους και ευερεθιστότητα (αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις υπεργλυκαιμίας, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στους 10 ασθενείς)
- ασυνήθιστη αιμορραγία ή μώλωπες κάτω από το δέρμα, αιμορραγία που διαρκεί περισσότερο από ό,τι συνήθως μετά από αιμοληψία ή αιμορραγία από τα ούλα σας (αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις θρομβοπενίας, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει έως 1 στους 10 ασθενείς)
- πονοκεφάλους, ζαλάδα, χλωμή όψη (αυτά μπορεί να είναι ενδείξεις αναιμίας, η οποία ενδέχεται να επηρεάσει περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

Μπορεί να παρουσιάσετε τις ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες:

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Adcetris μόνο:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- μειωμένο επίπεδο λευκοκυττάρων
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- μείωση του σωματικού βάρους
- λοίμωξη
- ναυτία
- κοιλιακό πόνο
- κνησμό
- μυϊκό πόνο
- πόνο των αρθρώσεων ή επώδυνες, πρησμένες αρθρώσεις

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς)

- πνευμονία
- επώδυνες, υποκίτρινες, εξογκωμένες περιοχές στο στόμα (άφθες)
- μειωμένο επίπεδο αιμοπεταλίων
- ζάλη
- φουσκάλες που μπορεί να δημιουργήσουν εφελκίδα ή κρούστα
- αυξημένο επίπεδο σακχάρου στο αίμα
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων
- ασυνήθιστη τριχόπτωση ή λέπτυνση των μαλλιών

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς)

- Σύνδρομο λύσης όγκου – μια πιθανώς απειλητική για τη ζωή πάθηση κατά την οποία μπορεί να παρουσιάσετε ζαλάδα, μειωμένη ούρηση, σύγχυση, έμετο, ναυτία, οίδημα, δύσπνοια ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού.
- νέα ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)
- λοίμωξη στο αίμα (σηψαιμία) και/ή σηπτική καταπληξία (μια απειλητική για τη ζωή μορφή σηψαιμίας)
- Σύνδρομο Stevens-Johnson και τοξική επιδερμική νεκρόλυση – μια σπάνια, σοβαρή διαταραχή κατά την οποία μπορεί να παρουσιάσετε συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης, ακολουθούμενα από επίπονο ερυθρό ή μωβ εξάνθημα που εξαπλώνεται και δημιουργεί φουσκάλες συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης απόσπασης του δέρματος
- μειωμένο επίπεδο λευκών αιμοσφαιρίων με πυρετό
- βλάβη των νεύρων και της επικάλυψης των νεύρων (απομυελινωτική πολυνευροπάθεια)

Οι ακόλουθες ανεπιθύμητες ενέργειες έχουν αναφερθεί με το Adcetris σε συνδυασμό με χημειοθεραπευτικά φάρμακα:

Πολύ συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν περισσότερους από 1 στους 10 ασθενείς)

- μειωμένο επίπεδο λευκοκυττάρων
- μειωμένο επίπεδο αιμοπεταλίων
- μειωμένο επίπεδο λευκοκυττάρων με πυρετό
- λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος
- μείωση του σωματικού βάρους
- λοίμωξη
- ναυτία
- κοιλιακό πόνο
- ασυνήθιστη απώλεια ή λέπτυνση τριχών
- μυϊκό πόνο
- πόνο των αρθρώσεων ή επώδυνες, πρησμένες αρθρώσεις
- ζάλη
- μειωμένη όρεξη
- αδυναμία ύπνου
- πόνο οστών
- φουσκάλες που μπορεί να δημιουργήσουν εφελκίδα ή κρούστα

Συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 10 ασθενείς)

- λοίμωξη του αίματος (σηψαιμία) και/ή σηπτικό σοκ (μια επικίνδυνη για τη ζωή μορφή σηψαιμίας), πνευμονία
- ξηροστομία ή φλεγμονή του στόματος
- επώδυνες, υποκίτρινες, εξογκωμένες περιοχές στο στόμα (άφθες)
- κνησμό
- αυξημένο επίπεδο σακχάρου αίματος
- αυξημένα επίπεδα ηπατικών ενζύμων

Όχι συχνές ανεπιθύμητες ενέργειες (ενδέχεται να επηρεάσουν έως 1 στους 100 ασθενείς)

- σύνδρομο λύσης όγκου – μια πιθανώς απειλητική για τη ζωή πάθηση κατά την οποία μπορεί να παρουσιάσετε ζαλάδα, μειωμένη ούρηση, σύγχυση, έμετο, ναυτία, οίδημα, δύσπνοια ή διαταραχές του καρδιακού ρυθμού
- σύνδρομο Stevens-Johnson – μια σπάνια, σοβαρή διαταραχή κατά την οποία μπορεί να παρουσιάσετε συμπτώματα παρόμοια με αυτά της γρίπης, ακολουθούμενα από επίπονο ερυθρό ή μωβ εξάνθημα που εξαπλώνεται και δημιουργεί φουσκάλες συμπεριλαμβανομένης εκτεταμένης απόσπασης του δέρματος
- νέα ή υποτροπιάζουσα λοίμωξη από κυτταρομεγαλοϊό (CMV)

Εάν είστε ηλικιωμένος ασθενής (ηλικίας ≥ 65 ετών) ενδέχεται να παρουσιάσετε σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες πιο συχνά.

Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας, μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

5. Πώς να φυλάσσετε το Adcetris

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην επισήμανση του φιαλιδίου και στο κουτί μετά την EXP. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

Μη ανοιγμένο φιαλίδιο: Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Μην καταψύχετε. Διατηρείτε το φιαλίδιο στην αρχική συσκευασία για να προστατεύεται από το φως.

Ανασυσταθέν/αραιωμένο διάλυμα: Χρησιμοποιήστε αμέσως ή φυλάξτε σε ψυγείο (2 °C-8 °C) και χρησιμοποιήστε εντός 24 ωρών.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο εάν παρατηρήσετε τυχόν σωματιδιακή ύλη ή αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα σκουπίδια. Ο γιατρός ή ο/η νοσοκόμος θα απορρίψουν αυτό το φάρμακο. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

Τι περιέχει το Adcetris

- Η δραστική ουσία είναι η μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 50 mg μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη. Μετά την ανασύσταση, κάθε mL διαλύματος περιέχει 5 mg Adcetris.
- Τα άλλα συστατικά είναι κιτρικό οξύ μονοϋδρικό, νάτριο κιτρικό διϋδρικό, α,α-τρεαλόζη διϋδρική και πολυσορβικό 80. Για περισσότερες πληροφορίες σχετικά με το νάτριο, βλ. παράγραφο 2.

Εμφάνιση του Adcetris και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το Adcetris είναι μία λευκή προς υπόλευκη πάστα ή κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση, που παρέχεται σε γυάλινο φιαλίδιο.

Κάθε συσκευασία του Adcetris περιέχει ένα φιαλίδιο.

Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Δανία

Παρασκευαστής

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

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

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείσθε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

België/Belgique/Belgien

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

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

Hrvatska

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

Ireland

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Takeda 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

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
vistor@vistor.is

Slovenská republika

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

United Kingdom

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

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις.

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν έχει εγκριθεί με την διαδικασία που αποκαλείται «έγκριση υπό όρους». Αυτό σημαίνει ότι αναμένονται περισσότερες αποδείξεις σχετικά με το φαρμακευτικό προϊόν. Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων θα αξιολογεί τουλάχιστον ετησίως τα νέα πληροφοριακά στοιχεία για το φάρμακο αυτό και θα ενημερώνει το παρόν Φύλλο Οδηγιών Χρήσης αναλόγως.

Λεπτομερή πληροφοριακά στοιχεία για το προϊόν αυτό είναι διαθέσιμα στον δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας:

Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια

Απορριψη

Το Adcetris είναι για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Οδηγίες για ανασύσταση

Κάθε ένα φιαλίδιο μίας χρήσης πρέπει να ανασυσταθεί με 10,5 mL ύδατος για ενέσιμα για τελική συγκέντρωση 5 mg/mL. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 10% περίσσεια παρέχοντας 55 mg Adcetris ανά φιαλίδιο και ολικό όγκο 11 ml με την ανασύσταση.

1. Κατευθύνετε τη ροή προς το τοίχωμα του φιαλιδίου και όχι απευθείας επάνω στην πάστα ή τη σκόνη.
2. Περιστρέψτε απαλά το φιαλίδιο για υποβοήθηση της διάλυσης. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ.
3. Το ανασυσταμένο διάλυμα στο φιαλίδιο είναι ένα διάφανο έως ελαφρώς αδιαφανές, άχρωμο διάλυμα με τελικό pH 6,6.

4. Το ανασυσταμένο διάλυμα θα πρέπει να ελέγχεται οπτικά για τυχόν ξένη σωματιδιακή ύλη και/ή αποχρωματισμό. Αν παρατηρηθεί οτιδήποτε από αυτά, απορρίψτε το φαρμακευτικό προϊόν.

Παρασκευή του διαλύματος έγχυσης

Η κατάλληλη ποσότητα του ανασυσταμένου Adcetris πρέπει να αφαιρείται από το φιαλίδιο (τα φιαλίδια) και να προστίθεται σε σάκο έγχυσης που περιέχει ενέσιμο διάλυμα νατρίου 9 mg/mL (0,9%) προκειμένου να επιτευχθεί τελική συγκέντρωση Adcetris 0,4-1,2 mg/mL. Ο συνιστώμενος όγκος διαλύτη είναι 150 mL. Το ήδη ανασυσταμένο Adcetris μπορεί να αραιωθεί επίσης σε ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% ή γαλακτικό ενέσιμο διάλυμα Ringer.

Αναστρέψτε απαλά το σάκο για να αναμιχθεί το διάλυμα που περιέχει το Adcetris. ΜΗΝ ΑΝΑΚΙΝΕΙΤΕ.

Οποιαδήποτε ποσότητα παραμένει στο φιαλίδιο, μετά την αφαίρεση του όγκου που πρόκειται να διαλυθεί, πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

Μην προσθέτετε άλλα φαρμακευτικά προϊόντα στο παρασκευασμένο διάλυμα έγχυσης Adcetris ή στο σετ ενδοφλέβιας έγχυσης. Μετά από τη χορήγηση η γραμμή έγχυσης θα πρέπει να εκπλένεται με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), ενέσιμο διάλυμα δεξτρόζης 5% ή γαλακτικό ενέσιμο διάλυμα Ringer.

Μετά από την αραιώση, εγχύστε το διάλυμα Adcetris αμέσως με το συνιστώμενο ρυθμό έγχυσης.

Ο συνολικός χρόνος φύλαξης του διαλύματος από την ανασύσταση μέχρι την έγχυση δεν πρέπει να υπερβαίνει τις 24 ώρες.

ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙV

ΕΠΙΣΤΗΜΟΝΙΚΑ ΠΟΡΙΣΜΑΤΑ ΚΑΙ ΛΟΓΟΙ ΓΙΑ ΤΗΝ ΤΡΟΠΟΠΟΙΗΣΗ ΤΩΝ ΟΡΩΝ ΑΔΕΙΑΣ(-ΩΝ) ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ

Επιστημονικά πορίσματα

Λαμβάνοντας υπόψη την έκθεση αξιολόγησης της PRAC σχετικά με την επιβεβλημένη τελική έκθεση της μη παρεμβατικής μελέτης PASS για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται παραπάνω, τα επιστημονικά πορίσματα της CHMP είναι τα εξής:

Επί του παρόντος, στην παράγραφο 4.8 της ΠΧΠ, αναφέρεται το εξής αναφορικά με το προφίλ ασφάλειας σε ηλικιωμένους που λαμβάνουν μονοθεραπεία με μπρεντουξιμάβη βεδοτίνη: «Το προφίλ ασφάλειας σε ηλικιωμένους ασθενείς ήταν παρόμοιο με αυτό των ενήλικων ασθενών». Με βάση τα στοιχεία που παρέχονται από τον ΚΑΚ, η δήλωση αυτή δεν θεωρείται επαρκής. Καταδείχτηκε ότι η επίπτωση της πνευμονίας, της εμπύρετης ουδετεροπενίας και της ουδετεροπενίας ήταν σημαντικά διαφορετική για ασθενείς ηλικίας ≥ 65 ετών σε σύγκριση με ασθενείς ηλικίας < 65 ετών. Επιπλέον, όπως σημειώνεται επίσης από τον ΚΑΚ, η μεγάλη ηλικία είναι ένας σημαντικός παράγοντας κινδύνου για, μεταξύ άλλων, την εμφάνιση ουδετεροπενίας και εμπύρετης ουδετεροπενίας.

Συνεπώς, εν όψει των διαθέσιμων δεδομένων σχετικά με την τελική έκθεση της μελέτης PASS, η PRAC θεώρησε ότι ήταν αιτιολογημένες οι αλλαγές στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP συμφωνεί με τα επιστημονικά πορίσματα της PRAC.

Λόγοι για την τροποποίηση των όρων άδειας (-ών) κυκλοφορίας

Με βάση τα επιστημονικά πορίσματα για τα αποτελέσματα της μελέτης για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται παραπάνω, η CHMP έκρινε ότι η σχέση οφέλους-κινδύνου αυτού του φαρμακευτικού προϊόντος παραμένει αμετάβλητη, υπό την επιφύλαξη των προτεινόμενων αλλαγών στις πληροφορίες του προϊόντος.

Η CHMP εισηγείται την τροποποίηση των όρων άδειας (-ών) κυκλοφορίας για το φαρμακευτικό προϊόν που αναφέρεται παραπάνω.