

**LIITE I**  
**VALMISTEYHTEENVETO**

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. Kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

## 1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

ADCETRIS 50 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

## 2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg brentuksimabivedotiinia.

Käyttökuntoon saattamisen (ks. kohta 6.6) jälkeen yksi ml liuosta sisältää 5 mg brentuksimabivedotiinia.

ADCETRIS on vasta-aineen ja lääkeaineen konjugaatti, joka koostuu CD30-antigeeniin kohdistuvasta monoklonaalisesta vasta-aineesta (rekombinantti kimeerinen immunoglobuliini G1 [IgG1], joka valmistetaan yhdistelmä-DNA-tekniikalla kiinanhamsterin munasarjasoluissa), joka kytketään kovalenttisesti mikrotubulustoimintaan vaikuttavaan monometyyliauristatiini E:hen (MMAE).

Apuaine, jonka vaikutus tunnetaan:

Yksi injektiopullo sisältää noin 13,2 mg natriumia.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

## 3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos.

Valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku tai kuiva-aine.

## 4. KLIINiset TIEDOT

### 4.1 Käyttöaiheet

ADCETRIS on tarkoitettu aiemmin hoitamaton, CD30-positiivista levinneisyysasteen IV Hodgkinin lymfoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon yhdessä doksorubisiinin, vinblastiinin ja dakarbatsiinin (AVD) kanssa (ks. kohdat 4.2 ja 5.1).

ADCETRIS on tarkoitettu CD30-positiivista Hodgkinin lymfoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon tilanteissa, joissa taudin uusiutumisen tai etenemisen riski on suurentunut autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen (ks. kohta 5.1).

ADCETRIS on tarkoitettu uusiutunutta tai refraktaarista CD30-positiivista Hodgkinin lymfoomaa (HL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon:

1. autologisen kantasolusiirron (ASCT) jälkeen tai
2. vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen, jos autologista kantasolusiirtoa (ASCT) tai useammalla lääkeaineella toteutettavaa sytostaattihoitoa ei voida tehdä.

ADCETRIS on tarkoitettu uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa (SALCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon.

ADCETRIS on tarkoitettu CD30-positiivista ihon T-solulymfoomaa (CTCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon vähintään yhden aiemman systeemisen hoidon jälkeen (ks. kohta 5.1).

## 4.2 Annostus ja antotapa

ADCETRIS on annettava syöpälääkkeiden käyttöön perehtyneen lääkärin valvonnassa.

### Annostus

#### *Aiemmin hoitamattoman Hodgkinin lymfooman hoito*

Suositusannos yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (doksorubisiini [A], vinblastiini [V] ja dakarbatsiini [D] [AVD]) on 1,2 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona kunkin 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1 ja 15 yhteensä 6 hoitojakson ajan (ks. kohta 5.1).

Primaariprofylaksia kasvutekijävalmisteella (G-CSF) suositellaan kaikille aiemmin hoitamattomille, yhdistelmähoitoa saaville Hodgkinin lymfoomaa sairastaville potilaille ensimmäisestä annoksesta alkaen (ks. kohta 4.4).

Tutustu ADCETRIS-valmisteen kanssa annettavien, aiemmin hoitamattoman Hodgkinin lymfooman hoitoon käytettävien solunsalpaajien valmisteyhteenvetoihin.

#### *Hodgkinin lymfooma ja suurentunut uusiutumisen tai etenemisen riski*

Suositusannos on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona kolmen viikon välein.

ADCETRIS-hoito aloitetaan potilaan toivuttua autologisesta kantasolusiirrosta kliinisen arvion mukaan. Näille potilaille annetaan enintään 16 hoitojaksoa (ks. kohta 5.1).

#### *Uusiutunut tai refraktaarinen Hodgkinin lymfooma*

Suositusannos on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona 3 viikon välein.

Suosittelun aloitusannos sellaisten potilaiden uudelleenhoitossa, jotka ovat aiemmin saaneet vasteen ADCETRIS-hoitoon, on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona 3 viikon välein. Vaihtoehtoisesti hoito voidaan aloittaa käyttämällä viimeisintä siedettyä annosta (ks. kohta 5.1).

Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee sietämätöntä toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Jos hoidolla saavutetaan taudin etenemisen pysähtyminen tai tätä parempi tulos, hoitoa annetaan vähintään 8 hoitojaksoa, mutta enintään 16 hoitojaksoa (noin 1 vuoden ajan) (ks. kohta 5.1).

#### *Uusiutunut tai refraktaarinen systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma*

Suositusannos on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona kolmen viikon välein.

Suosittelun aloitusannos potilailla, joilla ADCETRIS-hoito on aiemmin tuottanut vasteen, on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Vaihtoehtoisesti hoito voidaan aloittaa käyttämällä viimeisintä siedettyä annosta (ks. kohta 5.1).

Hoitoa jatketaan, kunnes tauti etenee tai ilmenee sietämätöntä toksisuutta (ks. kohta 4.4).

Potilaille, joiden taudin eteneminen pysähtyy tai joilla saavutetaan tätä parempi hoitotulos, annetaan vähintään 8 hoitojaksoa ja enintään 16 hoitojaksoa (noin 1 vuoden hoito) (ks. kohta 5.1).

## *Ihon T-solulymfooma*

Suositusannos on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona kolmen viikon välein.

Ihon T-solulymfoomaa sairastaville potilaille annetaan enintään 16 hoitajaksoa (ks. kohta 5.1).

### *Yleistä*

Jos potilas painaa yli 100 kg, annos lasketaan 100 kg painavalle potilaalle (ks. kohta 6.6).

Täydellinen verenkuvaa on tarkistettava ennen jokaista lääkeannosta (ks. kohta 4.4).

Potilaan vointia on seurattava infuusion aikana ja sen jälkeen (ks. kohta 4.4).

### Annoksen muuttaminen

#### *Neutropenia*

Jos hoidon aikana kehittyi neutropeniaa, se hoidetaan annosväliä pidentämällä. Katso asianmukaiset annossuosituksat alla olevasta taulukosta 1 (ks. myös kohta 4.4).

#### **Taulukko 1: Annossuosituksat neutropenian yhteydessä**

	<b>Monoterapia</b>	<b>Yhdistelmähoito</b> Huom. G-CSF- primaariprofylaksia suositellaan kaikille yhdistelmähoitoa saaville potilaille ensimmäisestä annoksesta alkaen.
<b>Neutropenian vaikeusaste (oireet ja löydökset [CTCAE- kriteerien<sup>a</sup> lyhyt kuvaus])</b>	<b>Antoaikataulun muutos</b>	<b>Antoaikataulun muutos</b>
Aste 1 (< LLN–1 500/mm <sup>3</sup> < LLN–1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) tai Aste 2 (< 1 500–1 000/mm <sup>3</sup> < 1,5–1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla	Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla
Aste 3 (< 1 000–500/mm <sup>3</sup> < 1,0–0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) tai Aste 4 (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle ≤ Aste 2 tai lähtötasolle, minkä jälkeen hoitoa jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla <sup>b</sup> . G-CSF- tai GM-CSF- valmisteen antamista myöhempien hoitotaksojen yhteydessä on harkittava, jos potilaalle kehittyi asteen 3 tai asteen 4 neutropenia.	G-CSF- tai GM-CSF- valmisteen antamista myöhempien hoitotaksojen yhteydessä on harkittava, jos potilaalle kehittyi asteen 3 tai asteen 4 neutropenia.

<sup>a</sup>. Asteikko perustuu Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (NCI) CTCAE-kriteereihin (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 3.0); ks. neutrofiilit/granulosyytit; LLN (Lower Limit of Normal) = viitevälin alaraja

<sup>b</sup>. Jos potilaalle kehittyi asteen 3 tai asteen 4 lymfopenia, hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä.

#### *Perifeerinen neuropatia*

Jos hoidon aikana ilmenee perifeeristä sensorista tai motorista neuropatiaa tai se pahenee, katso asianmukaiset annossuosituksat alla olevasta taulukosta 2 (ks. kohta 4.4).

**Taulukko 2: Annossuosituksien ensimmäistä kertaa ilmenevän tai pahenevan perifeerisen sensorisen tai motorisen neuropatian yhteydessä**

	<b>Monoterapia</b>	<b>Yhdistelmähoito</b>
<b>Perifeerisen sensorisen tai motorisen neuropatian vaikeusaste (oireet ja löydökset [CTCAE-kriteerien<sup>a</sup> lyhyt kuvaus])</b>	<b>Annoksen ja antoaikataulun muutos</b>	<b>Annoksen ja antoaikataulun muutos</b>
Aste 1 (parestesia ja/tai refleksien heikkeneminen; ei vaikutusta toimintakykyyn)	Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla	Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla
Aste 2 (vaikuttaa toimintakykyyn, mutta ei päivittäisistä toimista suoriutumiseen)	Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle $\leq$ Aste 1 tai lähtötasolle, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (1,2 mg/kg, enintään 120 mg, kolmen viikon välein)	Annosta pienennetään tasolle 0,9 mg/kg, enintään 90 mg, kahden viikon välein
Aste 3 (vaikuttaa päivittäisistä toimista suoriutumiseen)	Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle $\leq$ Aste 1 tai lähtötasolle, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (1,2 mg/kg kolmen viikon välein)	ADCETRIS-valmisteeseen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle $\leq$ Aste 2, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (0,9 mg/kg kahden viikon välein).
Aste 4 (toimintakykyä heikentävä sensorinen neuropatia tai henkeä uhkaava tai halvaantumiseen johtava motorinen neuropatia)	Hoito lopetetaan	Hoito lopetetaan

<sup>a</sup>. Asteikko perustuu Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (NCI) CTCAE-kriteereihin (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 3.0); ks. neuropatia: motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia ja neuropaattinen kipu.

### Erityiset potilasryhmät

#### *Munuaisten ja maksan vajaatoiminta*

#### Yhdistelmähoito

Munuaisten vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkasti haittatapahtumien varalta. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemusta ADCETRIS-valmisteeseen käytöstä yhdessä solunsalpaajien kanssa munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoitoon tilanteessa, jossa seerumin kreatiniinipitoisuus on  $\geq 2,0$  mg/dl ja/tai kreatiniinipuhdistuma tai laskennallinen kreatiniinipuhdistuma on  $\leq 40$  ml/min. ADCETRIS-valmisteeseen käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa on vältettävä, jos potilaalla on vaikea munuaisten vajaatoiminta.

Maksan vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkasti haittatapahtumien varalta. Lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa suositeltava aloitusannos on 0,9 mg/kg 30 minuuttia kestäväna laskimoinfuusiona kolmen viikon välein. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemusta ADCETRIS-valmisteeseen käytöstä yhdessä solunsalpaajien kanssa maksan vajaatoimintapotilaiden hoitoon tilanteessa, jossa kokonaisbilirubiinipitoisuus on  $> 1,5$  x normaaliarvojen yläraja (ULN) (ellei syynä ole Gilbertin oireyhtymä) tai aspartaattiaminotransferaasi (ASAT) tai alaniiniaminotransferaasi (ALAT) on  $> 3$  x ULN tai, mikäli arvojen nousun voidaan kohtuullisesti olettaa johtuvan Hodgkinin

lymfooman maksa-affisiosta, > 5 x ULN. ADCETRIS-valmisteen käyttöä yhdessä solunsalpaajien kanssa on vältettävä, jos potilaalla on keskivaikea tai vaikea maksan vajaatoiminta.

### Monoterapia

Jos potilas sairastaa vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa, suositeltu aloitusannos on 1,2 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona 3 viikon välein. Munuaisten vajaatoimintapotilaiden tilaa on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

Jos potilas sairastaa maksan vajaatoimintaa, suositeltu aloitusannos on 1,2 mg/kg 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona 3 viikon välein. Maksan vajaatoimintapotilaiden tilaa on seurattava huolellisesti haittavaikutusten varalta (ks. kohta 5.2).

### *Iäkkäät potilaat*

Annostussuosituksukset ovat 65-vuotiaiden tai sitä vanhempien potilaiden hoidossa samat kuin aikuisillakin. Tällä hetkellä saatavilla olevat tiedot kuvataan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2.

### *Pediatriset potilaat*

ADCETRIS-valmisteen turvallisuutta ja tehoa alle 18 vuoden ikäisten lasten hoidossa ei ole vielä varmistettu. Tällä hetkellä olevat tiedot kerrotaan kohdissa 4.8, 5.1 ja 5.2 mutta annossuosituksia ei voida antaa.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa on havaittu kateenkorvan imukudoskatoa (ks. kohta 5.3).

### Antotapa

ADCETRIS-suositusannos annetaan 30 minuuttia kestävästä infuusiona.

Ks. Kohdasta 6.6 ohjeet lääkevalmisteen saattamisesta käyttökuuntoon ja laimentamisesta ennen lääkkeen antoa.

ADCETRIS-valmistetta ei saa antaa nopeana laskimoinjektiona eikä bolusinjektiona. ADCETRIS annetaan erillisen infuusioletkun kautta, eikä sitä saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa (ks. kohta 6.2).

## **4.3 Vasta-aiheet**

Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.

Bleomysiinin ja ADCETRIS-valmisteen samanaikainen käyttö aiheuttaa keuhkotoksisuutta (ks. kohta 4.5).

## **4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet**

### Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia

ADCETRIS-valmistetta saavilla potilailla voi esiintyä John Cunninghamin viruksen (JC-viruksen eli papovaviruksen) uudelleenaktivoitumista, joka voi aiheuttaa progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) ja kuoleman. PML:aa on raportoitu potilailla, jotka saivat tätä hoitoa useiden aiempien solunsalpaajahoitojen jälkeen. PML on keskushermoston myeliinikatoa aiheuttava harvinainen sairaus, joka johtuu piilevän JC-viruksen uudelleenaktivoitumisesta ja johtaa usein kuolemaan.

Potilaiden tilaa on seurattava tarkasti PML:aan mahdollisesti viittaavien uusien tai pahenevien neurologisten, kognitiivisten tai käyttäytymiseen liittyvien oireiden ja löydösten varalta. Jos PML:aa

epäillään, ADCETRIS-valmisteen antaminen on keskeytettävä. PML:aa epäiltäessä suositellaan neurologin konsultointia, gadoliniumtehosteista aivojen magneettikuvausta ja JC-viruksen DNA:n analysointia selkäydinnesteestä polymeraasiketjureaktiomenetelmällä (PCR) tai JC-viruksen toteamista aivobiopsialla. Negatiivinen tulos JC-viruksen PCR-tutkimuksesta ei poissulje PML:n mahdollisuutta. Lisäseuranta ja -tutkimukset voivat olla aiheellisia, jos mikään vaihtoehtoinen diagnoosi ei tule kysymykseen. Jos potilaalla todetaan PML, ADCETRIS-hoito on lopetettava pysyvästi.

Lääkärin on tarkkailtava etenkin sellaisia PML:aan viittaavia oireita, joita potilas ei välttämättä huomaa itse (esim. kognitiiviset, neurologiset tai psykiatriset oireet).

### Haimatulehdus

Akuuttia haimatulehdusta on todettu ADCETRIS-valmisteella hoidetuilla potilailla. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu.

Potilaiden tilaa pitää seurata huolellisesti siltä varalta, että heille tulee vatsakipua tai vatsakipu pahenee, mikä saattaa viitata akuuttiin haimatulehdukseen. Potilaiden arvioinnissa voidaan käyttää lääkärintarkastusta, seerumin amylaasin ja seerumin lipaasin selvittämistä laboratoriotutkimuksilla sekä vatsan kuvantamistutkimusta, kuten ultraäänitutkimusta, sekä muita asianmukaisia diagnostisia menetelmiä. ADCETRIS-valmisteen käyttö pitää keskeyttää, jos epäillään akuuttia haimatulehdusta. ADCETRIS-valmisteen käyttö pitää lopettaa, jos akuutin haimatulehduksen diagnoosi vahvistuu.

### Keuhkotoksisuus

Keuhkotoksisuustapauksia, mukaan lukien pneumoniittia, interstitiaalista keuhkosairautta ja akuuttia hengitysvajausoireyhtymää (ARDS), joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu ADCETRIS-valmisteella hoidetuilla potilailla. Vaikka syy-yhteyttä ADCETRIS-valmisteen käyttöön ei ole todettu, keuhkotoksisuuden riskiä ei voida sulkea pois. Jos potilaalle tulee keuhko-oireita (esim. yskä, hengenahdistus) tai hänen keuhko-oireensa pahenevat, diagnostinen arvio tilanteesta pitää tehdä välittömästi ja potilasta pitää hoitaa asianmukaisesti. ADCETRIS-hoidon keskeyttämistä arvioinnin ajaksi ja kunnes oireet paranevat on harkittava.

### Vakavat infektiot ja opportunistiset infektiot

ADCETRIS-valmistetta saavilla potilailla on raportoitu vakavia infektiota (mm. keuhkokuume, stafylokokkibakteremia, sepsis / septinen sokki (mukaan lukien kuolemaan johtaneet) ja herpes zoster, sytomegalovirus (CMV (uudelleenaktivoituminen)) ja opportunistisia infektiota (mm. *Pneumocystis jiroveci* -keuhkokuume ja suun kandidiaasi). Potilaiden tilaa on seurattava hoidon aikana huolellisesti mahdollisten vakavien ja opportunististen infektioiden varalta.

### Infuusioreaktiot

Välittömästi tai viiveellä kehittyviä infuusioreaktioita ja anafylaktisia reaktioita on raportoitu.

Potilaiden vointia on seurattava huolellisesti infuusion aikana ja sen jälkeen. Jos potilaalle kehittyy anafylaktinen reaktio, ADCETRIS-valmisteen antaminen on lopetettava välittömästi ja pysyvästi ja potilaalle on annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

Jos potilaalle kehittyy infuusioreaktio, infuusio on keskeytettävä ja tila hoidettava asianmukaisesti. Oireiden hävittyä lääkkeen anto voidaan aloittaa uudelleen hitaammalla infuusionopeudella. Jos infuusioreaktioita on esiintynyt aiemmin, potilaalle on annettava esilääkitystä myöhempien infuusioiden yhteydessä. Esilääkityksenä voidaan antaa esim. parasetamolia, antihistamiinia ja kortikosteroidia.

Infuusioreaktiot ovat yleisempiä ja vaikeampia potilailla, joille on kehittynyt vasta-aineita brentuksimabivedotiinille (ks. kohta 4.8).

## Tuumorilyysioireyhtymä

ADCETRIS-hoidon yhteydessä on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää. Tuumorilyysioireyhtymän riski koskee potilaita, joilla on nopeasti kasvava kasvain ja suuri kasvaintaakka. Näiden potilaiden tilaa on seurattava tarkasti ja heitä on hoidettava parhaan kliinisen käytännön mukaisesti.

Tuumorilyysioireyhtymän hoitokeinoja voivat olla mm. aggressiivinen nesteytys, munuaistoiminnan seuranta, elektrolyyttihäiriöiden korjaaminen, hyperurikemialääkitys ja tukihoito.

## Perifeerinen neuropatia

ADCETRIS voi aiheuttaa sekä sensorista että motorista perifeeristä neuropatiaa.

ADCETRIS-valmisteeseen aiheuttama perifeerinen neuropatia on yleensä seurausta kumulatiivisesta altistuksesta tälle lääkevalmisteelle ja on useimmissa tapauksissa korjautuvaa. Kliinisissä tutkimuksissa oireet korjautuivat tai lievittyivät valtaosalla potilaista (ks. kohta 4.8). Potilaiden tilaa on seurattava neuropatiaoireiden varalta. Oireita voivat olla mm. hypoestesia, hyperestesia, parestesia, epä mukavuus, polttelu, neuropaattinen kipu tai heikotus. Jos potilaalla on uusia tai pahenevia perifeerisen neuropatian oireita, on harkittava annosvälin pidentämistä ja ADCETRIS-annoksen pienentämistä tai hoidon lopettamista (ks. kohta 4.2).

## Hematologinen toksisuus

ADCETRIS-hoidon yhteydessä voi esiintyä asteen 3 tai asteen 4 anemiaa, trombosytopeniaa ja pitkittynyttä ( $\geq 1$  viikko) asteen 3 tai asteen 4 neutropeniaa. Täydellinen verenkova on tarkistettava ennen jokaista lääkeannosta. Jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai asteen 4 neutropenia, katso ohjeet kohdasta 4.2.

## Kuumeinen neutropenia

ADCETRIS-hoidon yhteydessä on raportoitu kuumeista neutropeniaa (tuntemattomasta syystä johtuvaa kuumetta, johon ei liity mitään kliinisesti eikä mikrobiologisesti dokumentoitua infektiota; absoluuttinen neutrofiiliarvo  $< 1,0 \times 10^9/l$  ja kuumetta  $\geq 38,5$  °C; lähde CTCAE v3). Täydellinen verenkova on tarkistettava ennen jokaista lääkeannosta. Potilaiden tilaa on seurattava tarkasti kuumeen varalta. Jos kuumeinen neutropenia kehittyy, potilasta on hoidettava parhaan kliinisen käytännön mukaisesti.

Yhdistelmähoidossa AVD-hoidon kanssa korkea ikä oli kuumeisen neutropenian riskitekijä. Kun ADCETRIS annetaan yhdessä AVD-hoidon kanssa, kaikille potilaille iästä riippumatta suositellaan primaariprofylaksia G-CSF-valmisteella ensimmäisestä annoksesta alkaen.

## Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi

ADCETRIS-hoidon yhteydessä on raportoitu Stevens–Johnsonin oireyhtymää ja toksista epidermaalista nekrolyysiä. Kuolemaan johtaneita tapauksia on raportoitu. Jos potilaalle kehittyy Stevens–Johnsonin oireyhtymä tai toksinen epidermaalinen nekrolyysi, ADCETRIS-hoito on lopetettava ja potilaalle on annettava asianmukaista lääketieteellistä hoitoa.

## Gastrointestinaaliset komplikaatiot

Gastrointestinaalisia komplikaatioita, mukaan lukien suolitukoksia, ileusta, enterokoliittia, neutropeenistä koliittia, eroosiota, haavaumia, suolen puhkeamista ja verenvuotoa, joista osa on johtanut kuolemaan, on raportoitu ADCETRIS-valmisteella hoidetuilla potilailla. Jos potilaalle tulee maha-suolikanavan oireita tai hänen maha-suolikanavan oireensa pahenevat, diagnostinen arvio tilanteesta pitää tehdä välittömästi ja potilasta pitää hoitaa asianmukaisesti.



## Maksatoksisuus

Alaniiniaminotransferaasi (ALT)- ja aspartaattiaminotransferaasiarvojen (AST) suurenemisen muodossa ilmenevää maksatoksisuutta on raportoitu ADCETRIS-hoidon yhteydessä. Myös vakavia maksatoksisuustapauksia, joista osa on johtanut kuolemaan, on esiintynyt. Myös olemassa oleva maksasairaus, muut samanaikaiset sairaudet ja samanaikaiset lääkitykset voivat suurentaa riskiä. ADCETRIS-valmistetta saavien potilaiden maksan toiminta pitää testata ennen hoidon aloitusta ja sitä pitää seurata rutiininomaisesti. Jos potilaalla ilmenee maksatoksisuutta, on mahdollista, että ADCETRIS-valmisteen antoväliä pitää pidentää, annosta muuttaa tai hoito lopettaa.

## Hyperglykemia

Kliinisissä tutkimuksissa hyperglykemiaa on raportoitu ylipainoisilla potilailla (suuri painoindeksi, BMI) riippumatta siitä, sairastivatko potilaat diabetesta vai eivät. Seerumin glukosiarvoa on kuitenkin seurattava huolellisesti kaikilta potilailta, joilla on esiintynyt hyperglykemiaa. Diabeteslääkitystä annetaan tarpeen mukaan.

## Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Munuaisten ja maksan vajaatoimintaa sairastavista potilaista ei ole paljon kokemusta. Käytettävissä olevat tiedot viittaavat siihen, että vaikea munuaisten vajaatoiminta, maksan vajaatoiminta ja pieni seerumin albumiinipitoisuus saattavat vaikuttaa MMAE:n puhdistumaan (ks. kohta 5.2).

## CD30-positiivinen ihon T-solulymfooma

Mycosis fungoidesta ja ihon primaarista anaplastista suurisoluista lymfoomaa (pcALCL) lukuun ottamatta hoitovaikutuksen suuruus ei ole selvä muissa CD30-positiivisissa ihon T-solulymfooma-alatyypeissä, joiden kohdalla korkeatasoinen näyttö puuttuu. Kahdessa yksiryhmäisessä faasin 2 ADCETRIS-tutkimuksessa hoidon vaikutus tautiin osoitettiin seuraavissa alatyypeissä: Sézaryn oireyhtymä, lymfomatoidi papuloosi ja histologisesti sekamuotoinen ihon T-solulymfooma. Tutkimusten tiedot viittaavat siihen, että teho ja turvallisuus voidaan ekstrapoloida koskemaan ihon T-solulymfooman muita CD30-positiivisia alatyyppejä. ADCETRIS-valmistetta on kuitenkin käytettävä varovaisuutta noudattaen muita CD30-positiivisia ihon T-solulymfooma-alatyyppejä sairastavilla potilailla, vasta huolellisen, yksilöllisen hyöty-riskisuhteen harkinnan jälkeen (ks. kohta 5.1).

## Apuaineiden natriumpitoisuus

Tämä lääkevalmiste sisältää 13,2 mg natriumia per injektiopullo, joka vastaa 0,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

## Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi annetun valmisteen nimi ja eränumero on kirjattava selvästi.

## **4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset**

### Yhteisvaikutukset CYP3A4-välitteisesti metaboloituvien lääkevalmisteiden kanssa (CYP3A4:n estäjät/indusorit)

Brentuksimabivedotiinin ja ketokonatsolin (voimakas CYP3A4:n ja P-gp:n estäjä) yhteiskäyttö suurensi altistusta mikrotubulustoimintaan vaikuttavalle MMAE:lle noin 73 %, mutta ei vaikuttanut brentuksimabivedotiinialtistukseen plasmassa. Brentuksimabivedotiinin ja voimakkaiden CYP3A4:n ja P-gp:n estäjien yhteiskäyttö voi siis suurentaa neutropenian ilmaantuvuutta. Jos potilaalle kehittyi neutropenia, ks. taulukko 1: Annossuositukset neutropenian yhteydessä (ks. kohta 4.2).

Brentuksimabivedotiinin ja rifampisiin (voimakas CYP3A4:n induosori) yhteiskäyttö ei vaikuttanut brentuksimabivedotiinialtistukseen plasmassa. Vaikka farmakokinetiikasta ei ole paljon tietoja, rifampisiin käyttö samanaikaisesti brentuksimabivedotiinin kanssa näytti pienentävän mitattavissa olevien MMAE-metaboliittien pitoisuuksia plasmassa.

Brentuksimabivedotiinin ja midatsolaamin (CYP3A4:n substraatti) yhteiskäyttö ei vaikuttanut midatsolaamin metaboliaan, joten brentuksimabivedotiinin ei odoteta vaikuttavan CYP3A4-entsyymien välityksellä metaboloituvien lääkeaineiden altistukseen.

#### Doksorubisiini, vinblastiini ja dakarbatsiini (AVD)

Kun tutkittaville annettiin brentuksimabivedotiinia yhdessä AVD-hoidon kanssa, ADC:n farmakokinetiikka seerumissa ja MMAE:n farmakokinetiikka plasmassa olivat samankaltaiset kuin tilanteessa, jossa brentuksimabivedotiinia käytettiin monoterapiana.

Brentuksimabivedotiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman AVD-altistukseen.

#### Bleomysiini

Brentuksimabivedotiinia ja bleomysiiniä (B) ei ole arvioitu muodollisissa yhteisvaikutustutkimuksissa. Vaiheen 1 annoshaku- ja turvallisuustutkimuksessa (SGN35-009) todettiin sietämätöntä keuhkotoksisuutta (mukaan lukien 2 kuolemaan johtanutta tapahtumaa) 11 potilaalla (44 %) 25 potilaan ryhmästä, joka sai brentuksimabivedotiinia ja ABVD-hoitoa. Brentuksimabivedotiinin ja AVD-hoidon yhdistelmän yhteydessä ei raportoitu keuhkotoksisuutta eikä kuolemaan johtaneita tapahtumia. ADCETRIS-valmisteen ja bleomysiinin samanaikainen anto on siis vasta-aiheista (ks. kohta 4.2).

### **4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys**

#### Hedelmällisessä iässä olevat naiset

Hedelmällisessä iässä olevien naisten on käytettävä kahta tehokasta ehkäisymenetelmää ADCETRIS-hoidon aikana ja 6 kuukautta hoidon päättymisen jälkeen.

#### Raskaus

Ei ole olemassa tietoja ADCETRIS-valmisteen käytöstä raskaana oleville naisille. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

ADCETRIS-valmistetta saa käyttää raskauden aikana vain jos äidille koitua hyöty on suurempi kuin sikiöön mahdollisesti kohdistuva riski. Jos raskaana oleva potilas tarvitsee hoitoa, hänelle on selkeästi kerrottava sikiöön mahdollisesti kohdistuvista riskeistä.

Alla olevassa hedelmällisyyttä käsittelevässä kohdassa on neuvoja naisille, joiden miespuolista kumppania hoidetaan ADCETRIS-valmisteella.

#### Imetys

Ei tiedetä, erittyvätkö brentuksimabivedotiini tai sen metaboliitit ihmisen rintamaitoon.

Vastasyntyneeseen/imeväiseen kohdistuvia riskejä ei voida poissulkea.

On päätettävä, lopetetaanko rintaruokinta vai lopetetaanko hoito ottaen huomioon rintaruokinnasta aiheutuvat riskit lapselle ja hoidosta koituvat hyödyt äidille.

## Hedelmällisyys

Ei-kliinisissä tutkimuksissa -brentuksimabivedotiinihoito on aiheuttanut kivistoksisuutta, joten se saattaa vaikuttaa miehen hedelmällisyyteen. MMAE:lla on todettu aneugeenisia ominaisuuksia (ks. kohta 5.3). Tätä lääkettä saavien miesten on hyvä harkita pakastettujen siittiöiden tallettamista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista. Tätä lääkettä saavat miehet eivät saa siittää lasta hoidon aikana eivätkä 6 kuukauteen viimeisen annoksen jälkeen.

### **4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn**

ADCETRIS-valmisteella voi olla kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn (esim. huimauksen vuoksi), ks. kohta 4.8.

### **4.8 Haittavaikutukset**

#### Turvallisuusprofiilin yhteenveto

ADCETRIS-valmisteen turvallisuusprofiili perustuu käytettävissä oleviin kliinisten tutkimusten tietoihin, Named Patient Program -ohjelmaan (NPP) ja tähän mennessä myyntiluvan myöntämisen jälkeen kertyneisiin käyttökokemuksiin. Alla ja taulukossa 3 kuvattujen haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty kliinisistä tutkimuksista kerättyjen tietojen perusteella.

#### *Monoterapia*

Yhdistetyissä tiedoissa tutkimuksista, joissa ADCETRIS-valmistetta annettiin monoterapiana Hodgkinin lymfoomaa, systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa tai ihon T-solulymfoomaa sairastaville potilaille (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 ja C25007, ks. kohta 5.1), yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 10\%$ ) olivat infektiot, perifeerinen sensorinen neuropatia, pahoinvointi, väsymys, ripuli, kuume, ylähengitystieinfektio, neutropenia, ihottuma, yskä, oksentelu, nivelkipu, perifeerinen motorinen neuropatia, infuusioreaktiot, kutina, ummetus, hengenahdistus, painon lasku, lihaskipu ja vatsakipu.

Vakavia haittavaikutuksia esiintyi 12 %:lla potilaista. Kunkin yksittäisen vakavan haittavaikutuksen esiintymistiheys oli  $\leq 1\%$ .

ADCETRIS-hoitoa saaneista potilaista 24 % keskeytti hoidon haittatapahtumien takia.

ADCETRIS-hoitoa uudelleen saaneiden potilaiden turvallisuustiedot (SGN35-006, ks. kohta 5.1) vastasivat yhdistetyissä, keskeisissä faasin 2 tutkimuksissa havaittuja tietoja. Poikkeuksena oli perifeerinen motorinen neuropatia, jonka ilmaantuvuus oli suurempi (28 % vs. keskeisissä faasin 2 tutkimuksissa 9 %) ja jonka aste oli pääasiassa 2. Potilaille esiintyi myös enemmän nivelkipua, asteen 3 anemiaa ja selkäkipua verrattuna yhdistettyjen, keskeisten faasin 2 tutkimusten tietoihin.

Turvallisuustiedot sellaisilta uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilta potilailta, joille ei ollut tehty autologista kantasolusiirtoa ja joita oli hoidettu suositusannoksella (1,8 mg/kg) kolmen viikon välein yhdellä hoitoryhmällä tehdyssä faasin 4 tutkimuksessa (n = 60), faasin 1 tutkimuksissa (käsittelivät annoksen suurentamista ja kliinistä farmakologiaa, n = 15) ja NPP-ohjelmassa (n = 26) (ks. kohta 5.1) olivat yhteneväisiä keskeisten kliinisten tutkimusten turvallisuusprofiilin kanssa.

#### *Yhdistelmähoito*

Turvallisuustiedot yhdessä ADCETRIS-valmisteen kanssa annettavista solunsalpaajista (doksorubisiini, vinblastiini ja dakarbatsiini) aiemmin hoitamattoman Hodgkinin lymfooman hoitoon, katso/tutustu kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetot.

Tutkimuksessa, jossa ADCETRIS-valmistetta annettiin yhdistelmähoitona AVD-hoidon kanssa 662 potilaalle, joilla oli aiemmin hoitamaton, levinnyt Hodgkinin lymfooma (C25003), yleisimpiä haittavaikutuksia ( $\geq 10\%$ ) olivat neutropenia, pahoinvointi, ummetus, oksentelu, uupumus, perifeerinen sensorinen neuropatia, ripuli, kuume, hiustenlähtö, perifeerinen motorinen neuropatia, painon lasku, vatsakipu, anemia, stomatiitti, kuumeinen neutropenia, luustokipu, unettomuus, ruokahalun huononeminen, yskä, päänsärky, nivelkipu, selkäkipu, hengenahdistus, lihaskipu, ylähengitystieinfektio, alaniiniaminotransferaasiarvon nousu.

ADCETRIS-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä vakavia haittavaikutuksia esiintyi 36 %:lla potilaista. Vakavia haittavaikutuksia, joita esiintyi  $\geq 3\%$ :lla potilaista, olivat kuumeinen neutropenia (17 %), kuume (6 %) ja neutropenia (3 %).

Haittatapahtumat johtivat hoidon lopettamiseen 13 %:lla potilaista. Haittatapahtumia, jotka johtivat hoidon lopettamiseen  $\geq 2\%$ :lla potilaista, olivat perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen neuropatia ja perifeerinen motorinen neuropatia.

### Haittavaikutustaulukko

ADCETRIS-hoidon haittavaikutusten luokittelussa on käytetty MedDRA-elinjärjestelmäluokitusta ja -terminologiaa (ks. taulukko 3). Kussakin elinjärjestelmäluokassa haittavaikutukset on lueteltu esiintymistiheyden mukaan seuraavasti: hyvin yleinen ( $\geq 1/10$ ), yleinen ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ), melko harvinainen ( $\geq 1/1\ 000$ ,  $< 1/100$ ), harvinainen ( $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1\ 000$ ), hyvin harvinainen ( $< 1/10\ 000$ ), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyysluokassa haittavaikutuksen vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

**Taulukko 3: ADCETRIS-valmisteen haettavaikutukset**

<b>Elinjärjestelmäluokitus</b>	<b>Haettavaikutukset (monoterapia)</b>	<b>Haettavaikutukset (yhdistelmähoito)</b>
<b>Infektiot</b>		
Hyvin yleinen:	Infektio <sup>a</sup> , ylähengitystieinfektio	Infektio <sup>a</sup> , ylähengitystieinfektio
Yleinen:	Herpes zoster, keuhkokuume, herpes simplex, suun kandidiaasi	Keuhkokuume, suun kandidiaasi, sepsis / septinen sokki, herpes simplex
Melko harvinainen:	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -keuhkokuume, stafylokokkibakteremia, sytomegalovirusinfektio tai viruksen uudelleenaktivoituminen, sepsis / septinen sokki	Herpes zoster, <i>Pneumocystis jiroveci</i> -keuhkokuume
Esiintymistiheys tuntematon:	Progressiivinen multifokaalinen leukoenkefalopatia	
<b>Veri ja imukudos</b>		
Hyvin yleinen:	Neutropenia	Neutropenia <sup>a</sup> , anemia, kuumeinen neutropenia
Yleinen:	Anemia, trombosytopenia	Trombosytopenia
Melko harvinainen:	Kuumeinen neutropenia	
<b>Immuunijärjestelmä</b>		
Melko harvinainen:	Anafylaktinen reaktio	Anafylaktinen reaktio
<b>Aineenvaihdunta ja ravitsemus</b>		
Hyvin yleinen:		Ruokahalun huononeminen
Yleinen:	Hyperglykemia	Hyperglykemia
Melko harvinainen:	Tuumorilyysioireyhtymä	Tuumorilyysioireyhtymä
<b>Hermosto</b>		
Hyvin yleinen:	Perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia	Perifeerinen sensorinen neuropatia, perifeerinen motorinen neuropatia <sup>a</sup> , huimaus
Yleinen:	Huimaus	
Melko harvinainen:	Demyelinoiva polyneuropatia	
<b>Hengityselimet, rintakehä ja välikarsina</b>		
Hyvin yleinen:	Yskä, hengenahdistus	Yskä, hengenahdistus
<b>Ruoansulatuselimistö</b>		
Hyvin yleinen:	Pahoinvointi, ripuli, oksentelu, ummetus, vatsakipu	Pahoinvointi, ummetus, oksentelu, ripuli, vatsakipu, stomatiitti
Melko harvinainen:	Akuutti haimatulehdus	Akuutti haimatulehdus
<b>Maksa ja sappi</b>		
Hyvin yleinen:		Alaniiniaminotransferaasiarvojen (ALAT) suureneminen
Yleinen:	Alaniiniaminotransferaasi-/aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ALT/AST) suureneminen	Alaniiniaminotransferaasi-/aspartaattiaminotransferaasiarvojen (ALAT/ASAT) suureneminen
<b>Iho ja ihonalainen kudosis</b>		
Hyvin yleinen:	Ihottuma <sup>a</sup> , kutina	Hiustenlähtö, ihottuma <sup>a</sup>
Yleinen:	Hiustenlähtö	Kutina
Melko harvinainen:	Stevens–Johnsonin oireyhtymä / toksinen epidermaalinen nekrolyysi	Stevens–Johnsonin oireyhtymä <sup>b</sup>

<b>Luusto, lihakset ja sidekudos</b>		
Hyvin yleinen:	Nivelkipu, lihaskipu	Luustokipu, nivelkipu, selkäkipu, lihaskipu
Yleinen:	Selkäkipu	
<b>Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat</b>		
Hyvin yleinen:	Väsytys, kuume, infuusioreaktiot <sup>a</sup>	Väsytys, kuume,
Yleinen:	Vilunväristykset	Infuusioreaktiot <sup>a</sup> , vilunväristykset
<b>Tutkimukset</b>		
Hyvin yleinen:	Painon lasku	Painon lasku
<b>Psyykkiset häiriöt</b>		
Hyvin yleinen:		Unettomuus

<sup>a</sup>. Yhdistetty useista häirtävaikutustermeistä.

<sup>b</sup>. Toksista epidermaalista nekrolyysiä ei ilmoitettu yhdistelmähoitoa saaneilla.

### Valikoitujen häirtävaikutusten kuvaukset

#### *Neutropenia ja kuumeinen neutropenia*

##### Monoterapia

Kliinisissä tutkimuksissa neutropenia johti antovälin pidentämiseen 14 %:lla potilaista. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 13 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 5 %:lla potilaista. Yhdenkään potilaan annosta ei tarvinnut pienentää eikä hoitoa keskeyttää neutropenian vuoksi.

Hoidon yhteydessä voi esiintyä vaikeaa ja pitkittynyttä ( $\geq 1$  viikko) neutropeniaa, joka voi suurentaa vakavien infektioiden kehittymisriskiä. Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin  $< 1$  %:lla potilaista (ks. kohta 4.2).

Keskeisissä faasin 2 tutkimuksissa (SG035-0003 ja SG035-0004) asteen 3 tai asteen 4 neutropenian mediaanikesto jäi rajalliseksi (1 viikko); 2 %:lle potilaista kehittyi  $\geq 7$  vuorokautta kestänyt asteen 4 neutropenia. Alle puolella niistä keskeisten faasin 2 tutkimusten potilaista, joille kehittyi asteen 3 tai asteen 4 neutropenia, esiintyi tähän ajallisesti liittyviä infektioita, ja suurin osa näistä infektioista oli asteen 1 tai asteen 2 infektioita.

##### Yhdistelmähoito

ADCETRIS-yhdistelmähoitoa arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa neutropenia johti annosvälin pidentämiseen 24 %:lla potilaista. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 18 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 47 %:lla potilaista. 2 %:lla potilaista annosta oli pienennettävä ja  $< 1$  % lopetti vähintään yhden tutkimuslääkkeen käytön neutropenian vuoksi.

Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 21 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet G-CSF-valmistetta primaariprofylaksina (ks. kohta 4.2). Kuumeisen neutropenian esiintymistiheys oli 11 % potilailla, jotka saivat G-CSF-valmistetta primaariprofylaksina.

#### *Vakavat infektiot ja opportunistiset infektiot*

##### Monoterapia

Kliinisissä tutkimuksissa ilmoitettiin vakavia infektioita ja opportunistisia infektioita 10 %:lla potilaista ja sepsis tai septinen sokki  $< 1$  %:lla potilaista. Yleisimmin ilmoitettuja opportunistisia infektioita olivat herpes zoster ja herpes simplex.

## Yhdistelmähoito

ADCETRIS-yhdistelmähoitoa arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa vakavia infektioita, mm. opportunisti-infektioita, esiintyi 15 %:lla potilaista; 4 %:lle potilaista kehittyi sepsis, neutropeeninen sepsis, septinen sokki tai bakteremia. Yleisimmin ilmoitettuja opportunisti-infektioita olivat herpesvirusinfektiot.

### *Perifeerinen neuropatia*

#### Monoterapia

Kliinisissä tutkimuksissa hoidon aikana puhjennutta neuropatiaa oli 59 %:lla tutkimuspotilaista. Perifeeristä motorista neuropatiaa oli 14 %:lla potilaista. Perifeerinen neuropatia johti hoidon keskeyttämiseen 15 %:lla potilaista, annoksen pienentämiseen 15 %:lla potilaista ja antovälin pidentämiseen 17 %:lla potilaista. Niillä potilailla, joilla perifeeristä neuropatiaa esiintyi, haittavaikutuksen puhkeamiseen kuluneen ajan mediaani oli 12 viikkoa. Niillä potilailla, jotka lopettivat hoidon perifeerisen neuropatian vuoksi, hoidon mediaanikesto oli 12 hoitojaksoa.

Potilailla, joilla esiintyi perifeeristä neuropatiaa keskeisissä faasin 2 tutkimuksissa (SG035-0003 ja SG035-0004) ja satunnaistetuissa faasin 3 monoterapiatutkimuksissa (SGN35-005 ja C25001), seurannan mediaanikesto hoidon päättymisestä viimeiseen arviointiin vaihteli 48,9 viikosta 98 viikkoon. Viimeisen arvioinnin hetkellä perifeerisen neuropatian oireet olivat hävinneet tai lievittyneet useimmilla (82–85 %:lla) potilaista, joilla perifeeristä neuropatiaa oli esiintynyt. Kaikkia tapahtumia tarkasteltaessa oireiden ilmaantumisen ja häviämisen tai lievittymisen välinen mediaaniaika vaihteli 16 viikon ja 23,4 viikon välillä.

Perifeerisen neuropatian oireet olivat lievittyneet tai korjautuneet viimeisen arvioinnin hetkellä myös valtaosalla (80 %) uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa tai systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavista potilaista, jotka saivat ADCETRIS-hoitoa uudelleen (SGN35-006).

## Yhdistelmähoito

ADCETRIS-yhdistelmähoitoa arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa hoidon aikana kehittyneitä neuropatiaa esiintyi 67 %:lla potilaista, ja 11 %:lle potilaista kehittyi perifeerinen motorinen neuropatia. Perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 7 %:lla potilaista, annoksen pienentämiseen 21 %:lla ja annosvälin pidentämiseen 1 %:lla potilaista. Potilailla, joilla oli perifeeristä neuropatiaa, mediaaniaika perifeerisen neuropatian alkamiseen oli 8 viikkoa. Mediaaniannos potilailla, jotka lopettivat hoidon perifeerisen neuropatian vuoksi, oli 8 annosta ADCETRIS + AVD-yhdistelmähoitoa (A+AVD) ennen kuin yksi tai useampia yhdistelmän lääkkeitä lopetettiin.

Potilailla, joilla esiintyi perifeeristä neuropatiaa, mediaaniseuranta-aika hoidon päättymisestä viimeiseen arviointikertaan oli noin 91 viikkoa. Viimeisen arvioinnin ajankohtana perifeerisen neuropatian oireet olivat korjautuneet tai lievittyneet useimmilla perifeeristä neuropatiaa kokeneilla potilailla (76 %). Mediaaniaika perifeeristen neuropatiatapahtumien alusta niiden korjautumiseen tai lievittymiseen oli 10 viikkoa (vaihteluväli 0–139 viikkoa).

### *Infuusioreaktiot*

#### Monoterapia

Infuusioreaktioita, kuten päänsärky, ihottuma, selkäkipu, oksentelu, vilunväristykset, pahoinvointi, hengenahdistus, kutina ja yskä, ilmoitettiin 13 %:lla potilaista.

Anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu (ks. kohta 4.4). Anafylaktisen reaktion oireita voivat olla mm. nokkosihottuma, angioedeema, hypotensio ja bronkospasmi.

## Yhdistelmähoito

Infuusioreaktioita kuten päänsärkyä, ihottumaa, selkäkipua, oksentelua, vilunväristyksiä, pahoinvointia, hengenahdistusta, kutinaa, yskää, infuusiokohdan kipua ja kuumetta ilmoitettiin 9 %:lla potilaista. Anafylaktisia reaktioita on ilmoitettu (ks. kohta 4.4). Anafylaktisen reaktion oireina voivat olla esimerkiksi nokkosihottuma, angioedeema, hypotensio ja bronkospasmi.

## *Immunogeenisuus*

Kliinisissä tutkimuksissa potilailta tutkittiin määräjain brentuksimabivedotiini vasta-aineet herkällä elektrokemiluminesenssimenetelmällä. Potilailla, joilla oli brentuksimabivedotiinivasta-aineita, havaittiin enemmän infuusioreaktioita kuin potilailla, joilla vasta-aineita oli ohimenevästi tai ei lainkaan.

Brentuksimabivedotiinivasta-aineiden ja seerumin brentuksimabivedotiinipitoisuuksien kliinisesti merkittävän pienenemisen välillä ei ollut korrelaatiota, eikä vasta-aineiden kehittyminen heikentänyt brentuksimabivedotiinin tehoa. Brentuksimabivedotiinivasta-aineiden kehittyminen ei välttämättä ennakoit infuusioreaktioiden ilmaantumista, mutta pitkäkestoisesti lääkevasta-ainepositiivisilla potilailla todettiin kuitenkin enemmän infuusioreaktioita kuin ohimenevästi lääkevasta-ainepositiivisilla potilailla tai potilailla, jotka eivät olleet lääkevasta-ainepositiivisia missään vaiheessa.

Lääkevasta-ainepositiivisiksi todetuilla pediatriisilla potilailla havaittiin suuntaus brentuksimabivedotiinin puhdistuman lisääntymiseen. Alle 12-vuotiaista potilaista yksikään (nolla 11 potilaasta) ei ollut pitkäkestoisesti lääkevasta-ainepositiivinen, yli 12-vuotiaissa potilaissa heitä oli 2 (kaksi 23 potilaasta).

## Pediatriiset potilaat

Turvallisuutta arvioitiin faasin 1/2 tutkimuksessa 7–17-vuotiailla pediatriisilla potilailla (n = 36), joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen Hodgkinin lymfooma tai systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma (ks. kohta 5.1). Tässä 36 potilaan tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

## Iäkkäät

### *Monoterapia*

Iäkkäillä potilailla todettu turvallisuusprofiili vastasi aikuispotilailla todettua.

## *Yhdistelmähoito*

Iäkkäillä ( $\geq 60$  vuoden ikäisillä; n = 83 [13 %]) potilailla haittatapahtumien ilmaantuvuus oli samaa luokkaa eri hoitoryhmissä. Vakavampia haittatapahtumia ja annosten muutoksia (esim. annosvälin pidentämistä, annoksen pienentämistä ja lääkkeen käytön lopettamista) ilmoitettiin iäkkäillä potilailla useammin kuin tutkimuksen koko populaatiossa. Korkea ikä oli kuumeisen neutropenian riskitekijä molemmissa ryhmissä. Iäkkäillä potilailla, jotka saivat G-CSF-valmistetta primaariprofylaksina, neutropenian ja kuumeisen neutropenian ilmaantuvuus oli pienempi kuin potilailla, jotka eivät saaneet G-CSF-valmistetta primaariprofylaksina.



## Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta.

### **4.9 Yliannostus**

ADCETRIS-valmisteelle ei tunneta vastalääkettä. Yliannostustapauksissa potilaan tilaa on seurattava huolellisesti haittavaikutusten (etenkin neutropenian) varalta ja hänelle on annettava tukihoitoa (ks. kohta 4.4).

## **5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET**

### **5.1 Farmakodynamiikka**

Farmakoterapeuttinen ryhmä: solunsalpaajat; muut syöpälääkkeet; monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC12

#### Vaikutusmekanismi

Brentuksimabivedotiini on vasta-aineen ja lääkeaineen konjugaatti (ADC), josta vapautuva solunsalpaaja aiheuttaa selektiivisesti CD30-antigeeniä ilmentävien kasvainsolujen apoptoosin. Ei-kliiniset tiedot viittaavat siihen, että brentuksimabivedotiinin biologinen vaikutus on monivaiheisen prosessin tulos. ADC:n sitoutuminen CD30:een solun pinnalla käynnistää ADC-CD30-kompleksin internalisaation ja kulkeutumisen lysosomeihin. Solun sisällä vapautuu proteolyyttisen pilkkoutumisen seurauksena yhtä määriteltäviä vaikuttavaa ainetta, monometyyliauristiini E:tä (MMAE). MMAE:n sitoutuminen tubuliiniin häiritsee solunsisäisen mikrotubulusverkoston toimintaa, pysäyttää solusyklin ja aiheuttaa CD30-antigeeniä ilmentävän kasvainsolun apoptoosin.

Klassisessa Hodgkinin lymfoomassa, systeemisessä anaplastisessa suurisoluisessa lymfoomassa ja ihon T-solulymfooman alatyypeissä (kuten mycosis fungoides ja ihon primaarinen anaplastinen suurisoluisen lymfooma) CD30 ilmenee antigeenina pahanlaatuisten solujen pinnalla. Tämä ilmentymä on riippumaton taudin vaiheesta, hoitotavasta tai siitä, onko kantasolusiirto tehty. Näiden ominaisuuksien ansiosta CD30 on hoidollisen intervention kohde. CD30-antigeeniin kohdistuvan vaikutusmekanisminsa ansiosta brentuksimabivedotiini tehoaa sytostaattiresistenssissä, sillä CD30 ilmenee jatkuvasti potilailla, jotka eivät reagoi useammalla lääkeaineella toteutettavaan sytostaattihoitoon, riippumatta siitä, onko aiemmin tehty kantasolusiirto. Brentuksimabivedotiinin CD30-antigeeniin kohdistuva vaikutusmekanismi, CD30:n jatkuva ilmentymä klassisessa Hodgkinin lymfoomassa, systeemisessä anaplastisessa suurisoluisessa lymfoomassa ja CD30-positiivisessa ihon T-solulymfoomassa, sekä hoitokirjot ja kliininen näyttö CD30-positiivisissa maligniteeteissa useiden hoitotapojen jälkeen ovat biologinen peruste valmisteen käytölle uusiutunutta tai refraktaarista klassista Hodgkinin lymfoomaa ja systeemistä anaplastista suurisoluisesta lymfoomaa sairastavien hoidossa, aiemmasta autologisesta kantasolusiirrosta riippumatta, sekä CD30-positiivista ihon T-solulymfoomaa sairastavien hoidossa vähintään yhden aiemman systeemisen hoidon jälkeen.

Muiden vasta-aineisiin liittyvien toimintojen mahdollista osuutta vaikutusmekanismiin ei ole poissuljettu.

#### Farmakodynaamiset vaikutukset

##### *Sydämen elektrofysiologia*

46 potilasta, joilla oli CD30-antigeeniä ilmentäviä hematologisia maligniteetteja, pystyttiin arvioimaan niiden 52 potilaan joukosta, jotka saivat 1,8 mg/kg brentuksimabivedotiinia 3 viikon välein

sydänturvallisuutta selvittäneessä, yhdellä hoitoryhmällä tehdyssä avoimessa faasin 1 monikeskus-tutkimuksessa. Ensisijaisena tavoitteena oli arvioida brentuksimabivedotiinin vaikutusta sydämen kammioiden repolarisaatioon, ja etukäteen määritelty ensisijainen analyysi koski QT<sub>c</sub>-ajan muutosta lähtötilanteen ja hoitojakson 1 useiden eri ajankohtien välillä.

Ylempi 90 %:n luottamusväli QT<sub>c</sub>-aikaan kohdistuneen keskimääräisen vaikutuksen suhteen oli < 10 msek kaikkina lähtötilanteen jälkeisinä hoitojakson 1 ja hoitojakson 3 mittausajankohtina. Näiden tietojen perusteella brentuksimabivedotiini ei pidennä QT-aikaa kliinisesti merkitsevästi, kun sitä annetaan 1,8 mg/kg kolmen viikon välein potilaille, joilla on CD30-antigeeniä ilmentäviä maligniteetteja.

### Kliininen teho

#### *Hodgkinin lymfooma*

#### Tutkimus C25003

ADCETRIS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, avoimessa, 2-ryhmäisessä monikeskustutkimuksessa 1 334 potilaalla, joilla oli levinnyt, aiemmin hoitamaton Hodgkinin lymfooma ja jotka saivat ADCETRIS-valmistetta yhdessä solunsalpaajahoidon kanssa (doksorubisiini [A], vinblastiini [V] ja dakarbatsiini [D] [AVD]). Kaikilla oli histologisesti vahvistettu CD30-positiivinen tauti. 62 prosentilla potilaista oli imusolmukealueiden ulkopuolista tautia. Tutkimuksen 1 334 potilaasta 664 potilasta satunnaistettiin ADCETRIS + AVD -ryhmään ja 670 potilasta ABVD-ryhmään (doksorubisiini [A], bleomysiini [B], vinblastiini [V] ja dakarbatsiini [D]). Potilaat stratifioitiin International Prognostic Factor Project -riskitekijöiden (IPFP) lukumäärän ja alueen perusteella. Potilaat saivat hoitoa kunkin 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1 ja 15. Tällöin heille annettiin 1,2 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona sekä doksorubisiinia (25 mg/m<sup>2</sup>), vinblastiinia (6 mg/m<sup>2</sup>) ja dakarbatsiinia (375 mg/m<sup>2</sup>). Annettujen hoitojaksojen mediaanimäärä oli 6 (vaihteluväli 1–6 hoitojaksoa). Taulukossa 4 esitetään yhteenveto potilaiden ja taudin lähtötasotiedoista. Kahden eri hoitoryhmän potilaiden ja tautien lähtötasotietojen välillä ei ollut merkittäviä eroja.

**Taulukko 4: Yhteenvedo potilaiden ja taudin lähtötasotiedoista vaiheen 3 tutkimuksessa, jossa arvioitiin aiemmin hoitamattoman Hodgkinin lymfooman hoitoa**

Potilaiden tiedot	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Iän mediaani (vaihteluväli)	35 v (18–82)	37 v (18–83)
≥ 65-vuotiaat, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sukupuoli, n (%)	378 miestä (57) 286 naista (43)	398 miestä (59) 272 naista (41)
ECOG-luokka, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Puuttuu	0	2
<b>Taudin tiedot</b>		
Mediaaniaika Hodgkinin lymfooman toteamisesta ensimmäiseen annokseen (vaihteluväli)	0,92 kk (0,1–21,4)	0,89 kk (0,0–81,4)
Taudin levinneisyysaste <sup>a</sup> Hodgkinin lymfooman toteamishetkellä, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Ei soveltuva	1 (< 1)	1 (< 1)
Puuttuu	0	2 (< 1)
Imusolmukealueiden ulkopuolinen tauti diagnosoituhetkellä, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP <sup>b</sup> -riskitekijät, n (%)		
0–1	141 (21)	141 (21)
2–3	354 (53)	351 (52)
4–7	169 (25)	178 (27)
Luumydinaffisiota diagnosoituhetkellä tai tutkimukseenottohetkellä, n (%)	147 (22)	151 (23)
B-oireita <sup>a</sup> , n (%)	400 (60)	381 (57)

<sup>a</sup> Ann Arbor -luokituksen mukaisesti

<sup>b</sup> IPFP = International Prognostic Factor Project

Tutkimuksen C25003 ensisijainen päätetapahtuma oli riippumattoman arviointielimen (IRF) arvioima muokattu etenemättömyysaika (mPFS), joka määriteltiin ajaksi satunnaistamisesta taudin etenemiseen, kuolemaan tai tilanteeseen, jossa ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen todettiin riippumattoman arviointielimen arvion mukaan ei-täydellinen vaste (non-CR) ja tämän jälkeen annettiin syöpähoitoa. Muokatun tapahtuman ajankohta oli päivämäärä, jona ensilinjan hoidon päättymisen jälkeen tehty PET-kuvaus osoitti ensimmäisen kerran, ettei potilaalla ollut täydellistä vastetta (CR); tämä määriteltiin tilanteeksi, jossa Deauville-pisteet olivat  $\geq 3$ . Riippumattoman arviointielimen arvioimaa mPFS-mediaania ei saavutettu kummassakaan hoitoryhmässä. Lähtöryhmien mukaisessa populaatiossa (ITT) saavutetut tulokset osoittivat, että muokattu etenemättömyysaika oli ADCETRIS + AVD -ryhmässä tilastollisesti merkitsevästi parempi; stratifioitu hasardisuhde oli 0,770 (95 % lv 0,603; 0,983,  $p = 0,035$ ) eli mPFS-tapahtumien riski oli ADCETRIS + AVD -ryhmässä 23 % pienempi kuin ABVD-ryhmässä.

Ennalta määrättyssä levinneisyysasteen mukaan tehdyssä mPFS-ala-analysissä todettiin, että levinneisyysasteen IV tautia sairastavilla saavutettiin suurempi vaikutus kuin ITT-populaatiossa, kun stratifioimaton hasardisuhde oli 0,71 (95 % lv 0,53; 0,96), eli mPFS-tapahtumien riski oli

ADCETRIS + AVD -ryhmässä 29 % pienempi kuin ABVD-ryhmässä. ITT-populaatioon kuului 846 potilasta (64 %), joilla taudin levinneisyysaste oli IV.

Taulukossa 5 esitetään tehotulokset muokatun etenemättömyysajan ja kokonaiselossaolon (OS) suhteen ITT-populaatioissa ja potilailla, joilla taudin levinneisyysaste oli IV.

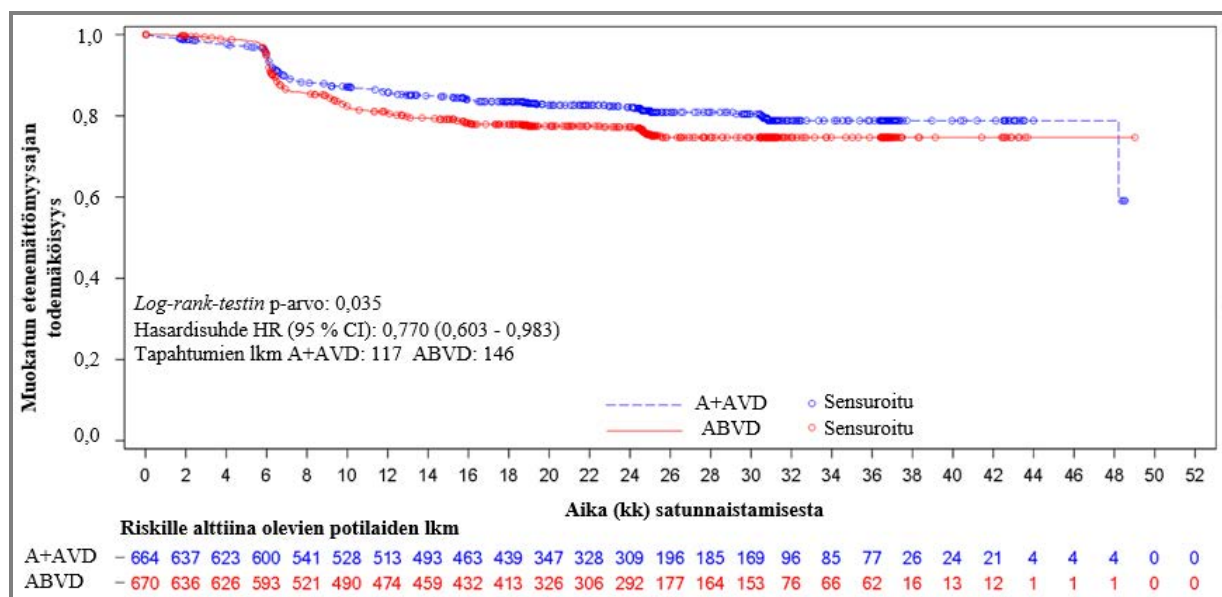
**Taulukko 5: Tehotulokset aiemmin hoitamattoman Hodgkinin lymfooman hoidossa, kun potilaille annettiin 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD -hoito kunkin 28-päiväisen hoitojakson päivinä 1 ja 15 (ITT-populaatio ja levinneisyysaste IV)**

	Lähtöryhmien mukainen populaatio (ITT)			Levinneisyysasteen IV tauti		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratifioitu hasardisuhde ja p-arvo	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Stratifioimaton hasardisuhde ja p-arvo
<b>Tapahtumia (%)</b>	117 (18)	146 (22)	0,77 (95 % lv [0,60; 0,98]) p-arvo = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95 % lv [0,53; 0,96]) p-arvo = 0,023
<b>Riippumattoman arviointielimen arvioima mPFS<sup>a</sup> 2 vuoden kohdalla (%)</b>	82,1 (95 % lv [78,8; 85,0])	77,2 (95 % lv [73,7; 80,4])		82,0 (95 % lv 77,8; 85,5)	75,3 (95 % lv 70,6; 79,3)	
<b>Kokonaiselossaolo<sup>b</sup> Kuolemantapaukset (%)</b>	28 (4)	39 (6)	0,73 (95 % lv [0,45; 1,18]) p-arvo = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95 % lv [0,27; 0,97]) p-arvo = 0,037

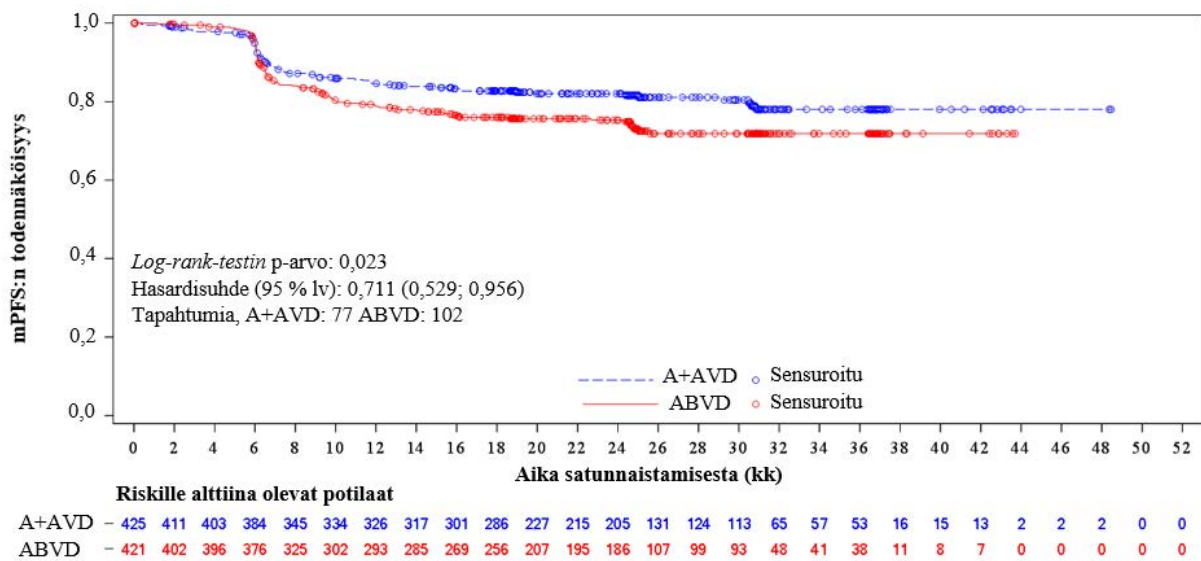
<sup>a</sup> Analyysiajankohtana mPFS-tietojen mediaaniseuranta-aika oli molemmissa ryhmissä 24,6 kk.

<sup>b</sup> Tiedot perustuvat elossaolon välianalyysiin.

**Kuva 1: Riippumattoman arviointielimen (IRF) arvioimat mPFS-tulokset ITT-populaatioissa (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)**



## 2: Riippumattoman arviointielimen (IRF) arvioimat mPFS-tulokset niillä potilailla, joilla on levinneisyysasteen IV tauti (ADCETRIS + AVD vs. ABVD)



Muut toissijaiset tehon päätetapahtumat, mukaan lukien CR-vasteen osuus ja ORR satunnaistetun protokollan lopussa, CR-osuus ensilinjan hoidon lopussa, PET-negatiivisten potilaiden osuus kahden hoitajakson lopussa, vasteen kesto (DOR), täydellisen remission kesto (DOCR), tauditon elossaoloaika (DFS) ja tapahtumaton elossaolo-aika (EFS), suosivat kaikki trendinomaisesti ADCETRIS + AVD -ryhmää sekä ITT-populaatiossa että levinneisyysasteen IV tautia sairastavilla.

ITT populaatiossa tehtiin (riippumattoman arviointielimen arvioinnin perusteella) muokatusta etenemättömyysajasta ennalta määrättyjä alaryhmäanalyysejä, joissa otettiin huomioon ikä, alue, syövän levinneisyysaste lähtötilanteessa, imusolmukealueiden ulkopuoliset tautialueet lähtötilanteessa, IPFP-riskitekijöiden määrä, lähtötilanteen B-oireet, toisen hoitajakson PET-tutkimuksen löydökset, toisen hoitajakson PET-tutkimuksen Deauville-pisteet ja vaihtoehtoisen ensilinjan lääkityksen (AFM) saanti. Analyyseissä todettiin johdonmukaisesti, että ADCETRIS + AVD -hoitoa saaneet potilaat saavuttivat useimmissa alaryhmissä trendinomaisesti paremmat tulokset kuin ABVD-hoitoa saaneet. Hoitoryhmien välillä ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja hoidon tehossa iäkkäillä potilailla ( $\geq 60$ -vuotiailla [n = 186] [HR = 1,00; 95 % lv (0,58; 1,72)] ja  $\geq 65$ -vuotiailla [n = 122] [HR = 1,01; 95 % lv (0,53; 1,94)]) eikä potilailla, joilla ei ollut imusolmukealueiden ulkopuolista tautia (n = 445) (HR = 1,04, 95 % lv [0,67; 1,62]).

Riippumattoman arviointielimen arvioimien mPFS-tulosten jälkikäteen suunnitelluissa (post hoc) alaryhmäkohtaisissa analyyseissä potilailla, joilla oli levinneisyysasteen IV tauti, otettiin huomioon ikä, alue, lähtötilanteen imusolmukealueiden ulkopuoliset tautialueet, IPFP-riskitekijöiden määrä, lähtötilanteen B-oireet, lähtötilanteen ECOG-luokka ja sukupuoli. Analyyseissä todettiin johdonmukaisesti, että ADCETRIS + AVD -hoitoa saaneet potilaat saavuttivat useimmissa alaryhmissä trendinomaisesti paremmat tulokset kuin ABVD-hoitoa saaneet. Levinneisyysasteen IV tautia sairastaneilla potilailla, joilla ilmoitettiin imusolmukealueiden ulkopuolista tautia ([n = 722] [HR = 0,69, 95 % lv (0,50; 0,94)]), havaittiin (riippumattoman arviointielimen arvioinnin perusteella) mPFS-hyötyä. Potilailla, joilla oli levinneisyysasteen IV tauti, muttei ilmoitettua imusolmukealueiden ulkopuolista tautia, ei havaittu hyötyä analyysin aikaan ([n = 85] [HR = 1,49, 95 % lv (0,51; 4,31)]). Tämän levinneisyysasteen IV taudin (ilman imusolmukealueiden ulkopuolista tautia) omaavilla, Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla havaitun löydöksen merkitystä ei tunneta, sillä potilasmäärä ja tapahtumien ilmaantuvuus olivat pienet (14 tapahtumaa). Levinneisyysasteen IV tautia sairastaneet iäkkäät potilaat A + AVD ryhmässä ( $\geq 60$ -vuotiaat [n = 118] [HR = 0,80; 95 % lv (0,42; 1,53)] ja  $\geq 65$ -vuotiaat [n = 78] [HR = 0,78; 95 % lv (0,36; 1,67)]) hyötyivät enemmän kuin ITT-populaation iäkkäät potilaat.

ITT-populaation potilaita, jotka saivat myöhemmin salvage-hoitoa tai suuriannoksista solunsalpaajahoidoa ja siirteen, oli ADCETRIS + AVD -hoitoryhmässä 33 % vähemmän (salvage-hoidon n = 66; suuriannoksisen solunsalpaajahoidon ja siirteen n = 36) kuin ABVD-hoitoryhmässä (n = 99 ja n = 54). Levinneisyysasteen IV potilaiden joukossa ADCETRIS + AVD -hoitoryhmässä oli 35 % vähemmän potilaita, jotka saivat myöhemmin salvage-hoitoa (n = 45), kuin ABVD-hoitoryhmässä (n = 69); ADCETRIS + AVD -hoitoryhmässä myös suuriannoksista solunsalpaajahoidoa ja siirteen saaneiden määrä (n = 29) oli 22 % pienempi kuin ABVD-ryhmässä (n = 37).

EORTC-QLQ--C30-kyselyn (European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire) tuloksissa ei todettu kliinisesti merkittäviä eroja näiden kahden hoitoryhmän välillä sen paremmin ITT-populaatiossa kuin levinneisyysasteen IV populaatiossakaan.

### Tutkimus SGN35-005

ADCETRIS-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, lumekontrolloidussa 2-ryhmäisessä monikeskustutkimuksessa, johon osallistuneilla 329:llä Hodgkinin lymfoomaa sairastaneella potilaalla oli taudin uusiutumisen tai etenemisen riski autologisen kantasolusiirron jälkeen. Tutkimuksesta suljettiin pois potilaat, joilla tiedettiin olevan aivo-/aivokalvosairaus, myös potilaat, joilla oli anamneesissa PML. Potilaiden ominaisuudet, ks. taulukko 6. Koko 329 potilaan ryhmästä 165 potilasta satunnaistettiin hoitoryhmään ja 164 potilasta lumeryhmään. Potilaiden tuli saada ensimmäinen annos autologisesta kantasolusiirrosta toipumisen jälkeen (30-45 päivän kuluttua autologisesta kantasolusiirrosta). Potilaat saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta tai sitä vastaavaa lumelääkettä laskimoon 30 minuutin kuluessa 3 viikon välein enintään 16 hoitajakson ajan.

Soveltuvilla potilailla tuli olla ainakin yksi seuraavista riskitekijöistä:

- Ensilinjan hoidolle refraktaarinen Hodgkinin lymfooma
- Hodgkinin lymfooma on uusiutunut tai edennyt < 12 kk:n kuluessa ensilinjan hoidon päättymisestä.
- Potilaalla on imusolmukealueiden ulkopuolelle levinnyt tauti, kun tauti uusiutui ennen autologista kantasolusiirtoa; kattaa myös imusolmukemassojen ulottumisen imusolmukkeiden ulkopuolelle niiden viereisiin vitalelimiin.

**Taulukko 6: Yhteenveto potilaiden ja taudin ominaisuuksista lähtötilanteessa faasin 3 tutkimuksessa Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, joille oli tehty autologinen kantasolusiirto**

Potilaiden tiedot	ADCETRIS n = 165	Lume n = 164
Iän mediaani, v (vaihteluväli)	33 v (18–71)	32 v (18–76)
Sukupuoli	76 m (46 %) / 89 n (54 %)	97 m (59 %) / 67 n (41 %)
ECOG-luokka		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
<b>Taudin piirteet</b>		
Aiempien solunsalpaajahoidojen määrän mediaani (vaihteluväli)	2 (2–8)	2 (2–7)
Mediaaniaika Hodgkinin lymfooman toteamisesta ensimmäiseen annokseen (vaihteluväli)	18,7 kk (6,1–204,0)	18,8 kk (7,4–180,8)
Taudin levinneisyysaste Hodgkinin lymfooman toteamishetkellä		
Aste I	1 (1 %)	5 (3 %)
Aste II	73 (44 %)	61 (37 %)
Aste III	48 (29 %)	45 (27 %)
Aste IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Ei tiedossa	0	2 (1 %)
PET-kuvausstatus ennen autologista kantasolusiirtoa		
FDG-POSITIIVINEN	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIIVINEN	56 (34 %)	57 (35 %)
EI TEHTY	45 (27 %)	56 (34 %)
Imusolmukealueiden ulkopuolelle levinnyt tauti, kun tauti uusiutui ennen autologista kantasolusiirtoa	54 (33 %)	53 (32 %)
B-oireita <sup>a</sup>	47 (28 %)	40 (24 %)
Paras vaste salvage-hoitoon ennen autologista kantasolusiirtoa <sup>b</sup>		
Täydellinen vaste	61 (37 %)	62 (38 %)
Osittainen vaste	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabiili tauti	47 (28 %)	46 (28 %)
Hodgkinin lymfooman status tavanomaisen ensilinjan solunsalpaajahoidon lopussa <sup>b</sup>		
Refraktaarinen	99 (60 %)	97 (59 %)
Uusiutumisen ajankohta < 12 kk:n kuluessa	53 (32 %)	54 (33 %)
Uusiutumisen ajankohta ≥ 12 kk:n kuluessa	13 (8 %)	13 (8 %)

<sup>a.</sup> Koskee hoitoon vastaamatonta tautia tai taudin etenemistä tai uusiutumista ensilinjan hoidon jälkeen

<sup>b.</sup> Stratifiointitekijöitä satunnaistamisen yhteydessä

Tehotulokset esitetään taulukossa 7. Ensisijainen päätetapahtuma eli etenemismuutoksen elossaoloajan piteneminen saavutettiin, ja etenemismuutoksen elossaoloajan mediaani oli hoitoryhmässä 18,8 kk pidempi.

**Taulukko 7: Tehotulokset Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, joilla on suurentunut taudin uusiutumisen tai etenemisen riski autologisen kantasolusiirron jälkeen ja jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3 viikon välein**

	<b>ADCETRIS</b> n = 165	<b>Lume</b> n = 164	<b>Stratifioitu hasardisuhde</b>
<b>Etenemismuutoksen elossaolo<sup>a</sup></b>	<b>Mediaani riippumattoman arviointielimen mukaan</b>		
	42,9 kk 95 % lv [30,4; 42,9]	24,1 kk (95 % lv [11,5; -])	0,57 (95 % lv [0,40; 0,81]) Stratifioidun log-rank-testin P = 0,001
	<b>Mediaani tutkijan mukaan</b>		
	Ei saavutettu (95 % lv [26,4; -])	15,8 kk (95 % lv [8,5; -])	0,5 (95 % lv [0,36; 0,70]) <sup>b</sup>
<b>Kokonaiselossaolo</b>	<b>Kuolemantapauksia (%)</b>		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95 % lv [0,67; 1,97])

a. Ensisijaisen analyysin ajankohtana molempien ryhmien mediaaniseuranta-aika oli 30 kk (vaihteluväli 0–50).

b. Etenemismuutoksen elossaoloaika ei analysoitu stratifioidulla log-rank-testillä tutkijan mukaan.

Riippumattoman arviointielimen mukaan tehdyissä ennalta määrätyissä etenemismuutoksen elossaoloajan alaryhmäanalyyseissä otettiin huomioon potilaan paras vaste salvage-hoitoon ennen autologista kantasolusiirtoa, Hodgkinin lymfooman status ensilinjan hoidon jälkeen, ikä, sukupuoli, lähtöpaino, lähtötilanteen ECOG-toimintakykyluokka, hoitojen määrä ennen autologista kantasolusiirtoa, maantieteellinen alue, PET-status ennen autologista kantasolusiirtoa, B-oireet kun tauti etenee ensilinjan hoidon jälkeen ja taudin tilanne imusolmukealueiden ulkopuolella ennen autologista kantasolusiirtoa. Analyyseissä todettiin johdonmukainen trendi, jossa ADCETRIS-hoitoa saaneet potilaat saavuttivat suuremman hyödyn kuin lumehoitoa saaneet; poikkeuksena olivat  $\geq 65$ -vuotiaat potilaat (n = 8).

Hoitoryhmän ja lumeryhmän elämänlaadussa ei todettu eroja. Hodgkinin lymfoomaa sairastaneiden, suurentuneen uusiutumisen omaavien potilaiden terveydenhuollon resurssien käyttöä koskeneissa analyyseissä todettiin, että ADCETRIS-hoitoryhmän potilailla oli vähemmän sairaalahoitoja ja poliklinikkakäyntejä ja että tämän ryhmän potilaille ja omaishoitajille kertyi vähemmän poissaolopäiviä töistä ja poissaoloja muista toimista kuin lumeryhmän potilaille.

Päivitettyssä, 3 seurantavuoden jälkeen tehdyssä analyyseissä vahvistettiin, että etenemismuutoksen elossaoloaika pitenee riippumattoman arviointielimen mukaan analysoituna (HR = 0,58 [95 % lv (0,41; 0,81)]).

#### Riskitekijöiden jälkianalyysit (post hoc)

Jälkianalyyseissä arvioitiin suurentuneen riskin (riskitekijöiden määrän) vaikutusta kliiniseen hyötyyn (taulukko 8). Näissä analyyseissä arvioituja edustavia riskitekijöitä olivat:



- Hodgkinin lymfooma < 12 kk:n kohdalla tai ensilinjan hoidolle refraktaarinen Hodgkinin lymfooma
- Paras vaste viimeisimmälle salvage-hoidolle joko osittainen vaste tai taudin etenemisen pysähtyminen, määritetty TT- ja/tai PET-kuvauksella
- Imusolmukealueiden ulkopuolelle levinnyt tauti sen uusiutuessa ennen autologista kantasolusiirtoa
- B-oireita taudin uusiutuessa ennen autologista kantasolusiirtoa
- Vähintään kaksi aiempaa salvage-hoitoa.

Näiden jälkianalyysien tulokset viittaavat siihen, että kliininen hyöty on suurempi potilailla, joilla on vähintään kaksi riskitekijää, mutta yksittäisten riskitekijöiden välillä ei ole eroja. Hoidon ei ole todettu parantaneen etenemisvapaata elossaoloaikaa eikä kokonaiselossaoloaikaa potilailla, joilla oli yksi taudin uusiutumisen tai etenemisen riskitekijä.

**Taulukko 8: Yhteenveto etenemisvapaan elossaoloajan tiedoista riippumattoman arviointielimen mukaan analysoituna sekä kokonaiselossaoloajan tiedoista riskitekijöiden määrän mukaan analysoituna faasin 3 tutkimuksessa Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla autologisen kantasolusiirron jälkeen**

Etenemisvapaa elossaolo riippumattoman arviointielimen mukaan						
	Riskitekijöitä = 1		Riskitekijöitä ≥ 2		Riskitekijöitä ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Lume n = 28	ADCETRIS n = 144	Lume n = 136	ADCETRIS n = 82	Lume n = 84
Tapaukset, joissa tauti eteni tai potilas kuoli <sup>a</sup> (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifioitu hasardisuhde	1,65 (95 % lv [0,60; 4,55]) <sup>b</sup>		0,49 (95 % lv [0,34; 0,71])		0,43 (95 % lv [0,27; 0,68])	
Kokonaiselossaolo						
	Riskitekijöitä = 1		Riskitekijöitä ≥ 2		Riskitekijöitä ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Lume n = 28	ADCETRIS n = 144	Lume n = 136	ADCETRIS n = 82	Lume n = 84
Kuolemantapauksia <sup>c</sup> (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifioitu hasardisuhde	7,94 (95 % lv [0,93; 68,06]) <sup>b</sup>		0,94 (95 % lv [0,53; 1,67])		0,92 (95 % lv [0,45; 1,88])	

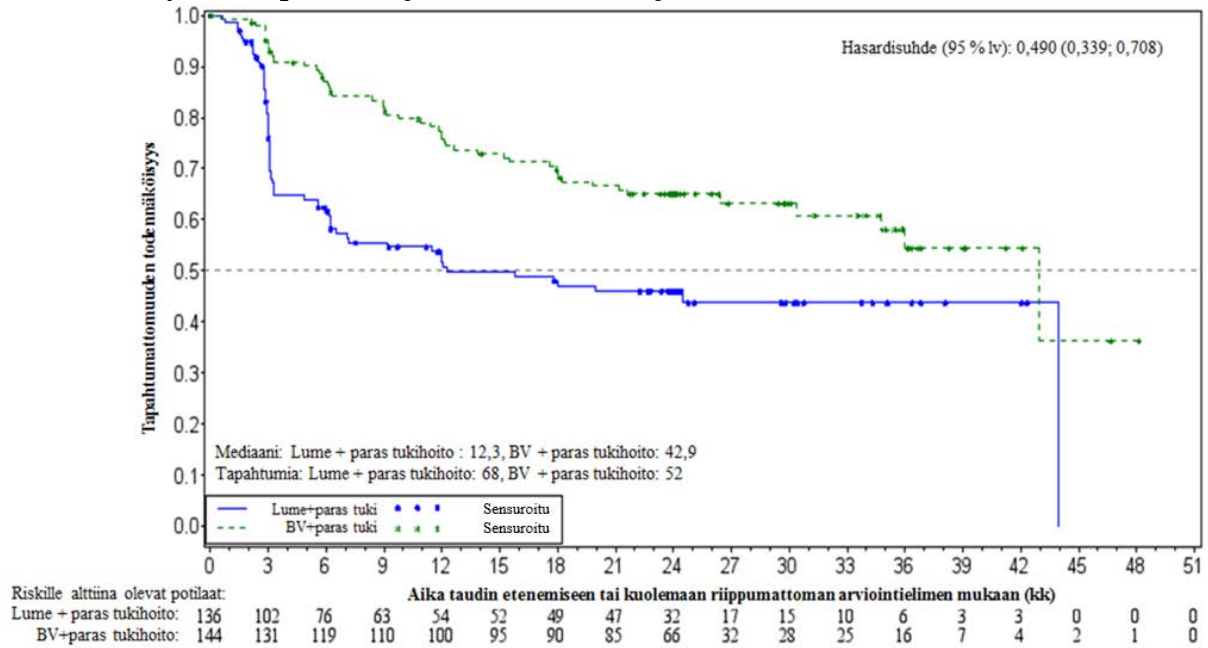
a. Kuolema ilman edeltävää taudin etenemistä tai vähintään yksi puuttuva arviointikäynti

b. Viittaa stratifioimattoman analyysin tuloksiin

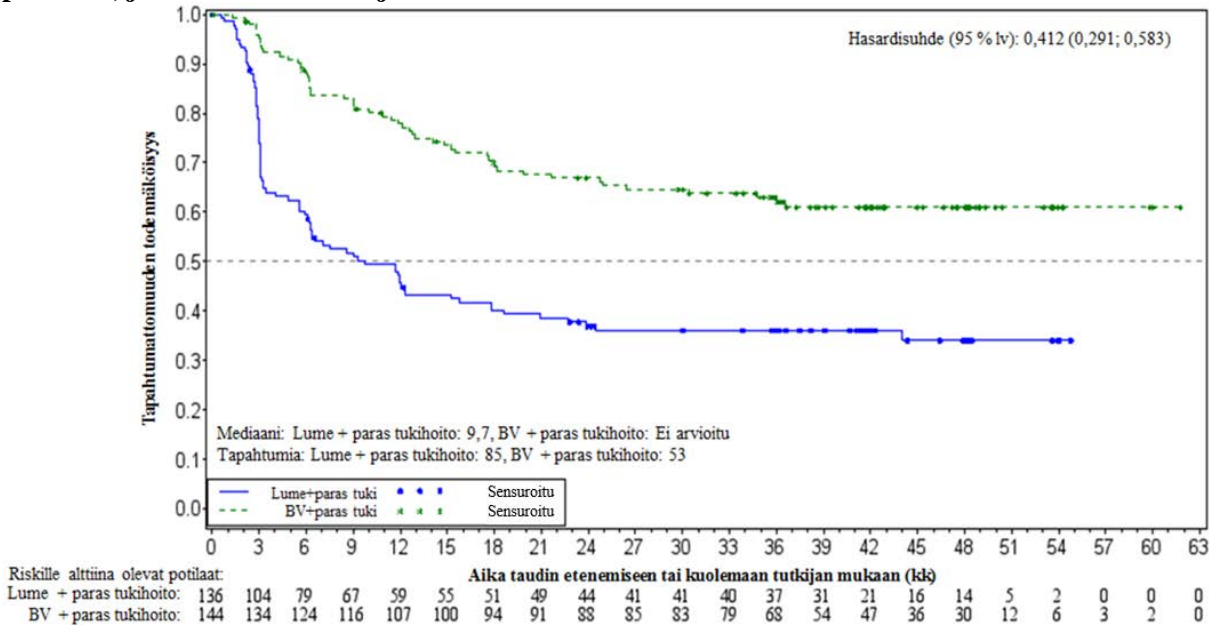
c. Kaikki kuolemantapaukset syystä riippumatta

Päivitetyn analyysin ajankohtana (3 seurantavuoden jälkeen) potilailla, joilla oli vähintään 2 riskitekijää, riippumattoman arviointielimen mukaan analysoitu etenemisvapaan elossaolon hasardisuhde oli 0,49 (95 % lv [0,34; 0,71]) ja tutkijan mukaan analysoitu etenemisvapaan elossaolon hasardisuhde 0,41 (95 % lv [0,29; 0,58]) (ks. kuvat 3 ja 4).

**Kuva 3: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvaaja riippumattoman arviointielimen mukaan analysoituina potilailla, jolla oli  $\geq 2$  riskitekijää**



**Kuva 4: Etenemisvapaan elossaoloajan Kaplan–Meier-kuvaaja tutkijan mukaan analysoituina potilailla, jolla oli  $\geq 2$  riskitekijää**



Tutkimus SG035-0003

ADCETRIS-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdellä hoitoryhmällä tehdyssä keskeisessä avoimessa monikeskustutkimuksessa 102:lla uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa sairastavalla potilaalla. Yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista, ks. taulukko 9 alla.

**Taulukko 9: Yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa koskeneessa faasin 2 tutkimuksessa**

<b>Potilastiedot</b>	<b>n = 102</b>
Mediaani-ikä, vuotta (vaihteluväli)	31 vuotta (15–77)
Sukupuoli	48 miestä (47 %) / 54 naista (53 %)
ECOG-toimintakykyluokka	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
Aiempi ASCT	102 (100 %)
Aiempiä solunsalpaajahoidoja	3,5 (1-13)
ASCT:sta taudin ensimmäiseen uusiutumiseen kulunut aika	6,7 kk (0-131)
Histologisesti vahvistettu CD30-antigeeniä ilmentävä tauti	102 (100 %)
<b>Tautitiedot</b>	
Primaaristi refraktaarinen ensilinjan syöpähoidolle <sup>a</sup>	72 (71 %)
Ei vastaa viimeisimpään hoitoon	43 (42 %)
B-oireita lähtötilanteessa	35 (33 %)
Vaiheen III tauti diagnoosivaiheessa	27 (26 %)
Vaiheen IV tauti diagnoosivaiheessa	20 (20 %)

<sup>a</sup>. Primaaristi refraktaarinen tarkoittaa, ettei HL-potilaan ensilinjan syöpähoito saanut tautia täydelliseen remissioon tai tauti eteni 3 kuukauden sisällä ensilinjan syöpähoidon päättymisestä.

Kahdeksantoista (18) potilasta (18 %) sai 16 hoitopakettia ADCETRIS-valmistetta; hoitopakettien määrän mediaani oli 9 (vaihteluväli 1–16).

Riippumaton arviointielin (IRF) arvioi vasteen ADCETRIS-hoitoon päivitettyjen malignin lymfooman vastekriteerien (Cheson, 2007) perusteella. Hoitovaste arvioitiin rintakehän, kaulan, vatsan ja lantion alueen spiraali-TT-kuvauksilla, PET-kuvauksilla ja kliinisten tietojen pohjalta. Vastearvioinnit tehtiin hoitopakettien 2, 4, 7, 10, 13 ja 16 kohdalla. PET-kuvaukset tehtiin hoitopakettien 4 ja 7 kohdalla.

IRF:n arvion mukaan objektiivinen vasteprosentti (ORR) oli 75 % (ITT-populaatiossa 76 potilasta 102:sta), ja kasvaintaakka pieneni 94 %:lla potilaista. Täydellisen remission (CR) saavutti 33 % potilaista (ITT-populaatiossa 34 potilasta 102:sta). Kokonaiselossaolon mediaani (OS) oli 40,5 kuukautta (seuranta-ajan mediaani (ensimmäisestä annoksesta kuolemaan tai viimeiseen yhteydenottoon kulunut aika) oli 35,1 kuukautta (vaihteluväli 1,8–72,9+ kuukautta). Arvioitu kokonaiselossaolo 5 vuoden kohdalla oli 41 % (95 %:n luottamusväli [31 %, 51 %]). Tutkijan tekemät arvioinnit ja kuvien riippumattomat arvioinnit vastasivat yleensä toisiaan. Hoitoa saaneista potilaista 8:lle hoitovasteen saavuttaneelle potilaalle tehtiin myöhemmin allogeeninen kantasolusiirto. Lisää tehotuloksia on taulukossa 10.

**Taulukko 10: Tehotulokset uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-hoitoa 3 viikon välein**

<b>Paras kliininen vaste (n = 102)</b>	<b>IRF n (%)</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>
Objektiivinen vaste (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Täydellinen remissio (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Osittainen remissio (PR)	42 (41)	Ei oleellinen
Taudin hallinta (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
<b>Vasteen kesto</b>	<b>IRF:n arvion mukainen mediaani</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>
Objektiivinen vaste (CR + PR) <sup>a</sup>	6,7 kuukautta	3,6; 14,8
Täydellinen remissio (CR)	27,9 kuukautta	10,8; EA <sup>b</sup>
<b>Kokonaiselossaoloaika</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>	
Mediaani	40,5 kuukautta	28,7; 61,9
Arvioitu kokonaiselossaolo 5 vuoden kohdalla	41 %	31 %, 51 %

<sup>a</sup>. Vasteen kesto vaihteli 1,2+ kuukaudesta 43+ kuukauteen. Ensimmäisen annoksen jälkeen toteutetun seurannan mediaanikesto oli 9,0 kuukautta potilailla, jotka saavuttivat IRF:n arvion mukaan objektiivisen vasteen (OR).

<sup>b</sup>. Ei arvioitavissa.

Eksploratiivisessa analyysissä osoitettiin, että noin 64 % ADCETRIS-hoidetuista Hodgkinin lymfoomaa (kliininen tutkimus SG035-0003) sairastavista potilaista sai brentuksimabivedotiinista enemmän kliinistä hyötyä kuin edellisestä hoidostaan (mitattuna elinaikana, jolloin tauti ei etene).

Lähtötilanteessa 35 potilaalla (33 %) oli B-oireita. Näistä potilaista 27:n (77 %) B-oireet hävisivät täysin 0,7 kuukaudessa (mediaani) ADCETRIS-hoidon aloittamisen jälkeen.

Tiedot Hodgkinin lymfoomaa sairastavista potilaista, joille ei harkittu kantasolusiirtoa

#### Tutkimus C25007

Yhden hoitoryhmän faasin 4 tutkimus toteutettiin potilailla, jotka sairastivat uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa (n = 60). Potilaat olivat saaneet aiemmin vähintään yhtä sytostaattihoidoa, eikä potilaille harkittu kantasolusiirtoa eikä sytostaattiyhdistelmähoitoa ADCETRIS-hoidon aloittamishetkellä. Hoitojaksojen mediaanimäärä oli 7 (vaihteluväli 1–16 hoitojaksoa). Potilaat saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3 viikon välein. IRF:n arvion mukaan ITT-populaation objektiivinen vasteprocentti (ORR) oli 50 % (95 % lv, 37; 63 %). Paras CR-kokonaisvaste raportoitiin 7 potilaalla (12 %); PR raportoitiin 23 potilaalla (38 %). Näillä 30 potilaalla vasteen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika (aika ensimmäisestä annoksesta varhaisimpaan osittaiseen remissioon tai täydelliseen remissioon) oli 6 viikkoa (vaihteluväli 5–39 viikkoa). Parhaan kokonaisvasteen saavuttamiseen kulunut mediaaniaika (aika ensimmäisestä annoksesta parhaaseen kliiniseen CR- tai PR-vasteeseen) oli 11 viikkoa (vaihteluväli 5–60 viikkoa). 28 potilasta (47 %) sai kantasolusiirron 7 ADCETRIS-hoitojakson jälkeen (mediaani; vaihteluväli 4–16 hoitojaksoa). Myös ne 32 potilasta (53 %), jotka eivät saaneet myöhemmin kantasolusiirtoa, saivat ADCETRIS-valmistetta 7 hoitojakson ajan (mediaani; vaihteluväli 1–16 hoitojaksoa).

Tutkimuksen 60 potilaasta 49 potilasta (82 %) oli saanut aiemmin useampaa kuin yhtä syöpään liittyvää hoitoa ja 11 potilasta (18 %) oli saanut yhtä syöpään liittyvää hoitoa. IRF:n arvion mukaan ORR oli 51 % (95 % lv [36 %, 66 %]) potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin useampaa kuin yhtä syöpään liittyvää hoitoa, ja 45 % (95 % lv [17 %, 77 %]) potilailla, jotka olivat saaneet aiemmin yhtä syöpään liittyvää hoitoa. Useampaa kuin yhtä aiempaa syöpään liittyvää hoitoa saaneilla potilailla paras CR-kokonaisvaste raportoitiin 6 potilaalla (12 %); PR raportoitiin 19 potilaalla (39 %). Yhtä aiempaa syöpään liittyvää hoitoa saaneilla potilailla CR raportoitiin 1 potilaalla (9 %) ja PR 4 potilaalla (36 %). 49:stä useampaa kuin yhtä aiempaa hoitolinjaa saaneesta potilaasta 22 potilasta

(45 %) sai myöhemmin kantasolusiirron. 11:stä yhtä aiempaa hoitoa saaneesta potilaasta 6 potilasta (55 %) sai myöhemmin kantasolusiirron.

Tietoja kerättiin myös potilailta (n = 15) annosten suurentamista ja kliinistä farmakologiaa tarkastelleista faasin 1 tutkimuksista sekä NPP-ohjelman potilailta (n = 26), jotka sairastivat uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa ja joille ei ollut tehty autologista kantasolusiirtoa. Potilaiden saama hoito oli 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta kolmen viikon välein.

Lähtötilanteessa potilaiden ominaisuutena oli, että he eivät olleet reagoineet useisiin aiempiin sytostaattihoitajaksoihin (mediaani 3 hoitajaksoa, vaihtelu 1–7) ennen ADCETRIS-valmisteen antamista. Potilaista 59 %:lla tauti oli edennyt pitkälle (vaihe III tai IV) diagnosointihetkellä.

Faasin 1 tutkimusten tulokset ja NPP-ohjelmasta saadut kokemukset osoittivat, että uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, joille ei ollut tehty autologista kantasolusiirtoa, voidaan saavuttaa merkittävä vaste, mikä ilmenee tutkijan arvioimasta, objektiivisesta 54 %:n vasteesta ja 22 %:n täydellisestä remissiosta 5 ADCETRIS-hoitajakson (mediaani) jälkeen.

#### Tutkimus SGN35-006 (uudelleenhoitotutkimus)

Uudelleenhoiton tehoa sellaisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vasteen (CR tai PR) ADCETRIS-hoitoon, arvioitiin avoimessa faasin 2 monikeskustutkimuksessa. Kaksikymmentä uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa sairastavaa potilasta sai aloitusannoksena 1,8 mg/kg ja yksi potilas 1,2 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 30 minuuttia kestävässä laskimoinfuusiona 3 viikon välein. Hoitajaksojen mediaani oli 7 (vaihteluväli 2–37 jaksoa). Niistä 20 Hodgkinin lymfoomaa sairastavasta potilaasta, jotka pystyttiin arvioimaan, 6 potilasta (30 %) saavutti täydellisen remission ja 6 potilasta (30 %) saavutti osittaisen remission uudelleen annetulla ADCETRIS-hoidolla. Objektiivinen vasteprosentti oli 60 %. Vasteen keston mediaani oli 9,2 kuukautta niillä potilailla, jotka saavuttivat objektiivisen vasteen (CR + PR) ja 9,4 kuukautta niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen remission.

#### *Systeeminen anaplastinen suurisoluiainen lymfooma*

#### Tutkimus SG035-0004

ADCETRIS-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdellä hoitoryhmällä tehdyssä avoimessa monikeskustutkimuksessa 58:lla uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluiasta lymfoomaa sairastavalla potilaalla. Yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista, ks. taulukko 11 alla.

**Taulukko 11: Yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluisista lymfoomaa koskeneessa faasin 2 tutkimuksessa**

Potilastiedot	n = 58
Mediaani-ikä, vuotta (vaihteluväli)	52 vuotta (14–76)
Sukupuoli	33 miestä (57 %) / 25 naista (43 %)
ECOG-toimintakykyluokka <sup>a</sup>	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Aiempi autologinen kantasolusiirto	15 (26 %)
Aiempia solunsalpaajahoitoja (vaihteluväli)	2 (1–6)
Histologisesti vahvistettu CD30-antigeeniä ilmentävä tauti	57 (98 %)
Anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -negatiivinen tauti	42 (72 %)
Tautitiedot	
Primaaristi refraktaarinen ensilinjan syöpähoidolle <sup>b</sup>	36 (62 %)
Ei vastaa viimeisimpään hoitoon	29 (50 %)
Tauti uusiutunut viimeisimmän hoidon yhteydessä	29 (50 %)
B-oireita lähtötilanteessa	17 (29 %)
Vaiheen III tauti diagnoosivaiheessa	8 (14 %)
Vaiheen IV tauti diagnoosivaiheessa	21 (36 %)

- a. Yhden potilaan ECOG-toimintakykyluokka oli lähtötilanteessa 2. Arvo oli tutkimussuunnitelman vastainen, joten kyseisen potilaan ei katsottu täyttävän tutkimuksen sisäänottokriteerejä.
- b. Primaaristi refraktaarinen tarkoittaa, ettei sALCL-potilaan ensilinjan syöpähoito ollut saanut tautia täydelliseen remissioon tai tauti oli edennyt 3 kuukauden sisällä ensilinjan syöpähoidon päättymisestä.

Mediaaniaika potilaan alkuperäisestä sALCL-diagnoosista ensimmäiseen ADCETRIS-annokseen oli 16,8 kuukautta.

10 potilasta (17 %) sai 16 hoitajaksoa ADCETRIS-valmistetta; hoitajaksojen määrän mediaani oli 7 (vaihteluväli 1–16).

Riippumaton arviointielin (IRF) arvioi vasteen ADCETRIS-hoitoon päivitettyjen malignin lymfooman vastekriteerien (Cheson, 2007) perusteella. Hoitovaste arvioitiin rintakehän, kaulan, vatsan ja lantion alueen spiraali-TT-kuvauksilla, PET-kuvauksilla ja kliinisten tietojen pohjalta. Vastearvioinnit tehtiin hoitajaksojen 2, 4, 7, 10, 13 ja 16 kohdalla. PET-kuvaukset tehtiin hoitajaksojen 4 ja 7 kohdalla.

IRF:n arvion mukaan ORR oli 86 % (ITT-populaatiossa 50 potilasta 58:sta). CR oli 59 % (ITT-populaatiossa 34 potilasta 58:sta) ja kasvaintaakka pieneni (kaikki pieneneminen mukaan lukien) 97 %:lla potilaista. Arvioitu kokonaiselossaolo oli 5 vuoden kohdalla 60 % (95 % lv [47 %, 73 %]). Seuranta-ajan mediaani (ensimmäisestä annoksesta kuolemaan tai viimeiseen yhteydenottoon kulunut aika) oli 71,4 kuukautta. Tutkijan tekemät arvioinnit ja kuvien riippumattomat arvioinnit vastasivat yleensä toisiaan. Hoitoa saaneista potilaista 9:lle hoitovasteen saavuttaneelle tehtiin myöhemmin allogeeninen kantasolusiirto ja 9:lle hoitovasteen saavuttaneelle tehtiin autologinen kantasolusiirto. Lisää tehotuloksia on taulukossa 12 ja kuvassa 5.

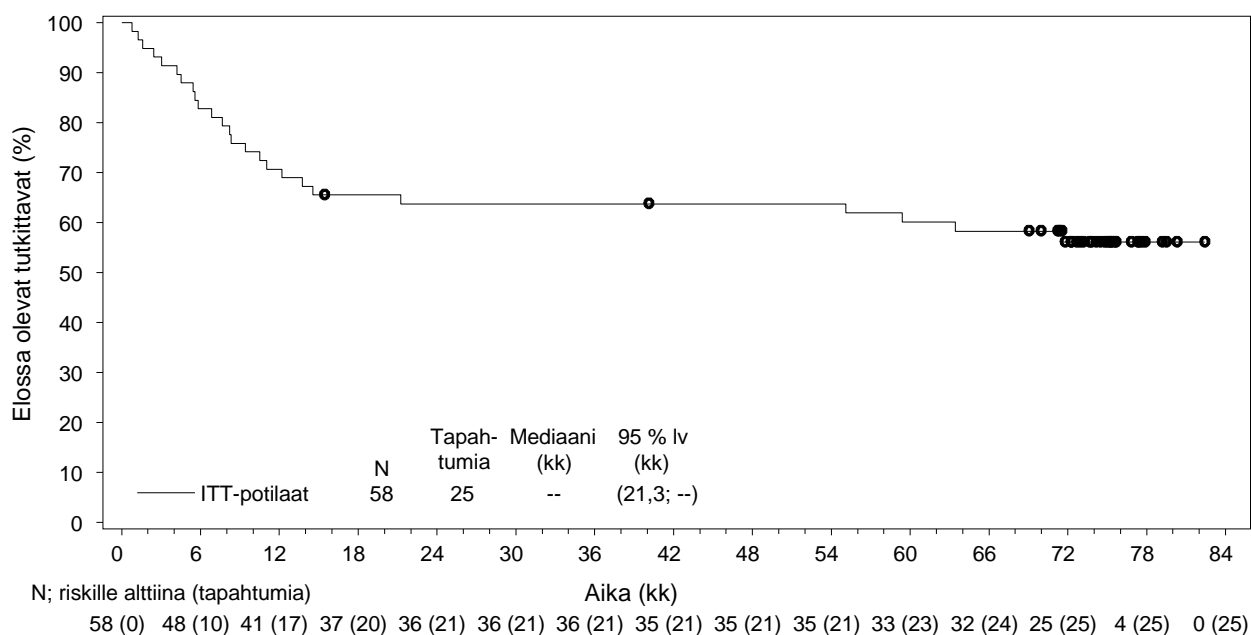
**Taulukko 12: Tehotulokset uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3 viikon välein**

<b>Paras kliininen vaste (n = 58)</b>	<b>IRF n (%)</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>
Objektiivinen vaste (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Täydellinen remissio (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Osittainen remissio (PR)	16 (28)	Ei oleellinen
Taudin hallinta (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
<b>Vasteen kesto</b>	<b>IRF:n arvion mukainen mediaani</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>
Objektiivinen vaste (CR + PR) <sup>a</sup>	13,2	5,7; 26,3
Täydellinen remissio (CR)	26,3	13,2; EA <sup>b</sup>
<b>Etenemisvapaa elossaolo</b>	<b>IRF:n arvion mukainen mediaani</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>
Mediaani	14,6	6,9; 20,6
<b>Kokonaiselinaika</b>	<b>Mediaani</b>	<b>95 %:n luottamusväli</b>
Mediaani	Ei saavutettu	21,3, EA <sup>b</sup>

a. Vasteen kesto vaihteli 0,1 kuukaudesta 39,1+ kuukauteen. Ensimmäisen annoksen jälkeen toteutetun seurannan mediaanikesto oli 15,5 kuukautta potilailla, jotka saavuttivat IRF:n arvion mukaan objektiivisen vasteen (OR).

b. Ei arvioitavissa.

**Kuva 5: Kokonaiselossaolon Kaplan–Meier-kuvaaja**



Eksploraatiivisessa analyysissä osoitettiin, että noin 69 % brentuksimabivedotiinilla hoidetuista systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa (kliininen tutkimus SG0035-0004) sairastavista potilaista sai ADCETRIS-valmisteesta enemmän kliinistä hyötyä kuin edellisestä hoidostaan (mitattuna elinaikana, jolloin tauti ei etene).

Lähtötilanteessa 17 potilaalla (29 %) oli B-oireita. Näistä potilaista 14:n (82 %) B-oireet hävisivät täysin 0,7 kuukaudessa (mediaani) ADCETRIS-hoidon aloittamisen jälkeen.

### Tutkimus SGN35-006 (uudelleenhoitotutkimus)

Uudelleenhoidon tehoa sellaisilla potilailla, jotka olivat aiemmin saaneet vasteen (CR tai PR) ADCETRIS-hoitoon, arvioitiin avoimessa faasin 2 monikeskustutkimuksessa. Seitsemän uusiutunutta systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavaa potilasta sai aloitusannoksena 1,8 mg/kg ja yksi potilas 1,2 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona 3 viikon välein. Hoitajaksojen mediaani oli 8,5 (vaihteluväli 2–30 jaksoa). Kahdeksasta systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavasta potilaasta kolmea hoidettiin kahdesti. Uudelleenhoitokertoja oli siis yhteensä 11. Uudelleenhoito ADCETRIS-valmisteella sai aikaan 6 täydellistä remissiota (55 %) ja 4 osittaista remissiota (36 %). Objektiiivinen vasteprocentti oli 91 %. Vasteen keston mediaani oli 8,8 kuukautta niillä potilailla, jotka saavuttivat objektiivisen vasteen (CR + PR) ja 12,3 kuukautta niillä potilailla, jotka saavuttivat täydellisen remission.

### *Ihon T-solulymfooma*

### Tutkimus C25001

ADCETRIS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta ainoana lääkkeenä arvioitiin keskeisessä faasin 3 avoimessa, satunnaistetussa monikeskustutkimuksessa 128 potilaalla, joilla oli histologisesti vahvistettu CD30-positiivinen ihon T-solulymfooma. CD30-positiivisuus määriteltiin seuraavasti: immunohistokemiallisessa määrittelyssä (Ventana anti-CD30 [Ber-H2])  $\geq 10$  %:ssa imukudoksen soluista näkyi solukalvon, soluliman ja/tai Golgin laitteiden värjäytymistä. Tutkimukseen soveltuviksi katsottiin potilaat, joilla oli todettu mycosis fungoides tai ihon primaarinen anaplastinen suurisoluinen lymfooma [pcALCL]. Potilaat stratifioitiin näiden syöpätyyppien perusteella ja satunnaistettiin suhteessa 1:1 saamaan joko ADCETRIS-valmistetta tai lääkärin valinnan mukaan joko metotreksaattia tai beksaroteenia. Ihon primaarista anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavat potilaat olivat saaneet joko aiempaa sädehoitoa tai vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa, ja mycosis fungoidesta sairastavat potilaat olivat saaneet vähintään yhtä aiempaa systeemistä hoitoa. Potilaat, joilla oli samanaikainen systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma, Sézaryn oireyhtymä tai jokin muu non-Hodgkin-lymfooma (paitsi lymfomatoidi papuloosi), suljettiin pois tästä tutkimuksesta. Potilaat saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta laskimoon 30 minuutin aikana 3 viikon välein enintään 16 hoitajakson ajan tai lääkärin valitsemaa hoitoa enimmillään 48 viikon ajan. ADCETRIS-ryhmässä hoitajaksojen mediaanimäärä oli noin 12. Lääkärin valitseman hoidon ryhmässä hoidon mediaanikesto (hoitajaksojen määrä) oli beksaroteenia saaneilla noin 16 viikkoa (5,5 hoitajaksoa) ja metotreksaattia saaneilla 11 viikkoa (3 hoitajaksoa). Taulukossa 13 on yhteenveto potilaiden ja taudin tiedoista lähtötilanteessa.



**Taulukko 13: Yhteenveto potilaiden ja taudin tiedoista lähtötilanteessa faasin 3 tutkimuksessa ihon T-solulymfoomaa sairastavilla potilailla (ITT-populaatio)**

Potilaan ominaisuudet	ADCETRIS n = 64	Lääkärin valinta (metotreksaatti tai beksaroteeni) n = 64
Iän mediaani (vaihteluväli)	62 v (22–83)	58,5 v (22–83)
≥ 65-vuotiaat potilaat, n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Sukupuoli, n (%)	33 M (52 %) / 31 N (48 %)	37 M (58 %) / 27 N (42 %)
ECOG-luokka, n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
<b>Taudin piirteet</b>		
Aiempien hoitojen mediaanimäärä (vaihteluväli)	4 (0–13)	3,5 (1–15)
Aiempien ihoon kohdennettujen hoitojen mediaanimäärä (vaihteluväli)	1 (0–6)	1 (0–9)
Aiempien systeemisten hoitojen mediaanimäärä (vaihteluväli)	2 (0–11)	2 (1–8)
Mycosis fungoides, n (%)	48 (75)	49 (77)
Varhaisvaihe (IA–IIA)	15 (31)	18 (37)
Pitkälle edennyt (IIB–IVB <sup>a</sup> )	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Ihoon rajoittuva	9 (56)	11 (73)
Tautiaffisiota muualla kuin ihossa	7 (44)	4 (27)

<sup>a</sup>. Kummassakin ryhmässä yhden potilaan levinneisyysastetiedot olivat puutteelliset, eikä niitä otettu mukaan taulukkoon

Yleisimmät aiemmat ihoon kohdennetut hoidot ITT-populaatiossa olivat sädehoito (64 %), valohoito (48 %) ja paikallinen steroidihoito (17 %). Yleisimmät aiemmat systeemiset hoidot ITT-populaatiossa olivat sytostaattihoidot (71 %), immunoterapia (43 %) ja beksaroteeni (38 %).

Ensisijainen päätetapahtuma oli objektiivinen vaste, joka säilyi vähintään 4 kuukauden ajan (ORR4) (kesto ensimmäisestä vasteesta viimeiseen vasteeseen ≥ 4 kuukautta), GRS-pistemäärän (Global Response Score) riippumattoman arvioinnin perusteella. Tähän kuului ihon arviointi (mSWAT-pisteet [modified severity weighted assessment tool] tutkijan suorittamana), nodaalinen ja viskeraalinen radiologinen arviointi sekä verenkierron Sézaryn solujen määrittäminen (Olsen 2011). Taulukossa 14 esitetään ORR4-tulokset ja muut tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat.

**Taulukko 14: Tehotulokset ihon T-solulymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3 viikon välein (ITT-populaatio)**

	<b>ADCETRIS (n = 64)</b>	<b>Lääkärin valinta (metotreksaatti tai beksaroteeni) n = 64</b>
<b>Objektiivinen vaste, kesto vähintään 4 kk (ORR4) riippumattoman arviointielimen mukaan</b>		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Prosentuaalinen ero (95 % lv)		43,8 (29,1; 58,4)
p-arvo		< 0,001
<b>Täydellinen vaste riippumattoman arviointielimen mukaan</b>		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Prosentuaalinen ero (95 % lv)		14,1 (-4,0; 31,5)
Korjattu p-arvo <sup>a</sup>		0,0046
<b>Etenemistä vapaa elossaolo riippumattoman arviointielimen mukaan</b>		
Mediaani (kk)	16,7	3,5
Hasardisuhde		0,270
95 % lv		(0,17; 0,43)
Korjattu p-arvo <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> Laskutapa: painotettu Holmin menetelmä

Ennalta määritetyt ORR4:n alaryhmäanalyysit teki riippumaton arviointielin potilaiden ihon T-solulymfooman alatyypin, lääkärin valitseman hoidon, lähtötilanteen ECOG-luokan, iän, sukupuolen ja maantieteellisen alueen perusteella. Analyseissä todettiin johdonmukainen trendi, jossa ADCETRIS-valmistetta saaneet potilaat saavuttivat paremmat tulokset kuin lääkärin valitsemaa hoitoa saaneet. ORR4 oli ADCETRIS-ryhmässä 50 % (mycosis fungoides -potilaat) ja 75 % (pcALCL-potilaat), ja lääkärin valitseman hoidon ryhmässä 10,2 % (mycosis fungoides -potilaat) ja 20 % (pcALCL-potilaat).

Hoitoryhmien välillä ei havaittu merkittäviä eroja elämänlaadussa (EuroQoL 5 Dimensions-kyselylomakkeella [EQ-5D] ja Functional Assessment of Cancer Therapy – General-kyselylomakkeella [FACT-G] mitattuna).

ADCETRIS-hoidon tehoa ja turvallisuutta arvioitiin lisäksi kahdessa avoimessa tutkimuksessa 108 potilaalla, joilla oli uusiutunut CD30-positiivinen ihon T-solulymfooma (mukaan lukien mycosis fungoides ja pcALCL sekä Sézaryn oireyhtymä, lymfomatoidi papuloosi ja histologisesti sekamuotoinen ihon T-solulymfooma), riippumatta CD30-ekspressiotasosta. Potilaat saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta laskimoon 30 minuutin aikana 3 viikon välein enintään 16 hoitajakson ajan. Näiden tutkimusten turvallisuus- ja tehotulokset vastasivat C25001-tutkimuksen tuloksia. Kokonaisvasteet eri potilasryhmillä olivat seuraavat: mycosis fungoides 54–66 %, pcALCL 67 %, Sézaryn oireyhtymä 50 %, lymfomatoidi papuloosi 92 % ja histologisesti sekamuotoinen ihon T-solulymfooma 82–85 %.

#### *Pediatriiset potilaat*

ADCETRIS-hoidon turvallisuutta, farmakokinetiikkaa ja tuumorin kasvua ehkäisevää vaikutusta 36:lla uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa (HL) tai systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa (sALCL) sairastavalla pediatriisella potilaalla (7–17 vuotiailla; 7–11 vuotiaat lapset, n = 12 ja 12–17 vuotiaat nuoret, n = 24) arvioitiin faasin 1/2 avoimessa, yhden vaikuttavan aineen, suurenevan annoksen monikeskustutkimuksessa (C25002). Tutkimuksen faasi 1 -osassa arvioitiin turvallisuusprofiilia (ks. kohta 4.8), määritettiin suurin siedetty annos pediatriisilla potilailla ja/tai suositeltu annos faasi 2 -osaan sekä arvioitiin ADCETRIS-valmisteen farmakokinetiikkaa (ks. kohta 5.2). Faasiin 1 osallistui 3 uusiutunutta tai refraktaarista HL:aa sairastavaa potilaista, joita hoidettiin annoksella 1,4 mg/kg, ja 9 potilasta (7:llä uusiutunut tai refraktaarinen HL ja 2:lla sALCL), joita hoidettiin annoksella 1,8 mg/kg. Suurinta siedettyä annosta ei saavutettu. Faasin 2 suositelluksi annokseksi määritettiin 1,8 mg/kg. Koko tutkimuksen aikana kaikkiaan 16 potilasta, joilla oli

uusiutunut tai refraktaarinen HL ja 17 potilasta, joilla oli uusiutunut tai refraktaarinen sALCL (joista 10:llä oli ensimmäinen uusiutuma), hoidettiin ADCETRIS-annoksella 1,8 mg/kg. Riippumattoman arviointielimen mukaan paras kokonaisvaste arvioitiin kummankin faasin koko ajalta faasin 2 suositellulla annoksella. Näistä 33 potilaasta, jotka saivat faasin 2 suositeltua annosta, vaste pystyttiin arvioimaan 32 potilaalta. Niillä potilailla, joiden vaste pystyttiin arvioimaan, kokonaisvaste oli 47 % uusiutunutta tai refraktaarista HL:aa, 53 % uusiutunutta tai refraktaarista sALCL:aa ja 60 % sALCL:aa sairastavilla, joilla oli ensimmäinen uusiutuma. Kahdeksalle Hodgkinin lymfoomaa sairastavalle ja yhdeksälle systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavalle potilaalle tehtiin kantasolusiirto ADCETRIS-hoidon jälkeen.

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset ADCETRIS-valmisteen käytöstä kaikkien pediatrien potilasryhmien hoidossa hoidettaessa Hodgkinin lymfoomaa ja anaplastista suurisoluista lymfoomaa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatrien potilaiden hoidossa).

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään joka vuosi tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot ja tarvittaessa päivittää valmisteyhteenvetöä.

## 5.2 Farmakokinetiikka

### Monoterapia

Brentuksimabivedotiinin farmakokinetiikkaa arvioitiin faasin 1 tutkimuksissa ja populaatiofarmakokineettisessä analyysissä, jossa oli mukana 314 potilaan tiedot. Brentuksimabivedotiini annettiin kaikissa kliinisissä tutkimuksissa laskimoinfuusiona.

Brentuksimabivedotiinin vasta-aine/lääkekonjugaatin (ADC) maksimipitoisuudet havaittiin yleensä joko infuusion lopussa tai infuusion päättymistä lähimpänä olevana mittausajankohtana. Seerumin ADC-pitoisuuksien todettiin pienenevän multiexponentiaalisesti, ja terminaalinen puoliintumisaika oli noin 4–6 vuorokautta. Alitukset olivat melko riippuvaisia annoksesta. ADC-pitoisuuksissa ei todettu lainkaan tai juuri lainkaan kumulaatiota, kun potilaille annettiin toistuvia annoksia 3 viikon välein. Tämä löydös tukee arviota valmisteen terminaalista puoliintumisajasta. Faasin 1 tutkimuksessa ADC:n tyypilliset  $C_{max}$ - ja AUC-arvot yhden kerta-annoksen (1,8 mg/kg) jälkeen olivat noin 31,98 µg/ml ja 79,41 µg/ml x vrk.

MMAE on brentuksimabivedotiinin tärkein metaboliitti. Faasin 1 tutkimuksessa MMAE:n  $C_{max}$ -arvon mediaani oli ADC-kerta-annoksen (1,8 mg/kg) jälkeen noin 4,97 ng/ml, AUC-arvon noin 37,03 ng/ml x vrk ja  $T_{max}$ -arvon noin 2,09 vrk. MMAE-altistus pieni toistuvien brentuksimabivedotiiniannosten jälkeen noin 50–80 %:iin ensimmäisen annoksen jälkeen todetusta altistuksesta. MMAE metaboloituu edelleen pääasiassa yhtä voimakkaaksi metaboliitiksi; sen altistus on kuitenkin suuruusluokkaa pienempi kuin MMAE:n. Se ei siis todennäköisesti myötävaikuta MMAE:n systeemiin vaikutuksiin oleellisesti.

Ensimmäisen hoitajakson aikana suurempaan MMAE-altistukseen liittyi neutrofiilimäärän absoluuttista pienenemistä.

### Yhdistelmähoito

ADCETRIS-valmisteen farmakokinetiikkaa yhdessä AVD-hoidon kanssa arvioitiin yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa 661 potilaan joukossa. Populaatiofarmakokinetiikan analyysi viittasi siihen, että ADCETRIS-valmisteen farmakokinetiikka AVD-hoidon yhteydessä vastasi sen farmakokinetiikkaa monoterapiakäytössä.

Kun tutkittaville annettiin toistuvia 1,2 mg/kg brentuksimabivedotiiniannoksia laskimoinfuusiona kahden viikon välein, ADC:n maksimipitoisuudet seerumissa todettiin lähellä infuusion päättymistä.

Eliminaatiovaiheessa pitoisuudet pienenevät multieksponentiaalisesti, ja  $t_{1/2z}$ -aika oli noin 4–5 vrk. MMAE:n maksimipitoisuudet plasmassa todettiin noin 2 päivän kuluttua infuusion päättymisestä. Pitoisuudet pienenevät monoeksponentiaalisesti, ja  $t_{1/2z}$ -aika oli noin 3–4 vrk.

Kun tutkittaville annettiin toistuvia 1,2 mg/kg brentuksimabivedotiiniannoksia laskimoinfuusiona kahden viikon välein, ADC:n ja MMAE:n vakaan tilan minimipitoisuudet saavutettiin hoitojaksoon 3 mennessä. Kun vakaa tila oli saavutettu, ADC:n farmakokinetiikka ei vaikuttanut muuttuvan ajan mittaan. ADC:n kumuloituminen (arvioituna  $AUC_{14D}$ -arvon perusteella hoitojakson 1 ja hoitojakson 3 välillä) oli 1,27-kertaista. MMAE-altistus (arvioituna  $AUC_{14D}$ -arvon perusteella hoitojakson 1 ja hoitojakson 3 välillä) vaikutti pienenevän ajan mittaan noin 50 %.

### Jakautuminen

*In vitro* MMAE sitoutui 68–82-prosenttisesti ihmisen plasman proteiineihin. MMAE ei todennäköisesti syrjäytä voimakkaasti proteiineihin sitoutuvia lääkeaineita eikä syrjäydy niiden vaikutuksesta. *In vitro* MMAE oli P-gp:n substraatti. Kliinisinä pitoisuuksina se ei estänyt P-gp:n toimintaa.

Ihmisellä ADC:n keskimääräinen vakaan tilan jakautumistilavuus oli noin 6–10 l. Populaatiofarmakokineettisten arvioiden perusteella MMAE:n tyypillinen näennäinen sentraalinen jakautumistilavuus oli 35,5 l.

### Biotransformaatio

ADC todennäköisesti kataboloituu proteiinina, ja sen aminohappokomponentit joko kierrättyvät tai poistuvat elimistöstä.

*In vivo* -tiedot eläimistä ja ihmisistä viittaavat siihen, että vain pieni osa brentuksimabivedotiinista vapautuvasta MMAE:sta metaboloituu. MMAE:n metaboliittien pitoisuuksia ihmisen plasmassa ei ole mitattu. Ainakin yhden MMAE:n metaboliitin on todettu olevan aktiivinen *in vitro*.

MMAE on CYP3A4:n ja mahdollisesti myös CYP2D6:n substraatti. *In vitro*-tietojen perusteella MMAE metaboloituu pääasiassa CYP3A4/5-välitteisen oksidaation kautta. Ihmisen maksan mikrosomeilla tehtyjen *in vitro*-tutkimusten perusteella MMAE estää vain CYP3A4/5-entsyymejä pitoisuuksina, jotka ovat huomattavasti kliinisessä käytössä saavutettavia pitoisuuksia suurempia. MMAE ei estä muiden isoformien toimintaa.

MMAE ei indusoinut mitään merkittäviä CYP450-entsyymejä ihmisen hepatosyyteillä tehdyissä primaariviljelyissä.

### Eliminaatio

ADC eliminoituu katabolian kautta. Valmisteen tyypillinen arvioitu puhdistuma on 1,5 l/vrk ja puoliintumisaika 4–6 vuorokautta.

MMAE:n eliminaatiota rajoitti sen vapautumisnopeus ADC:stä. Sen tyypillinen näennäinen puhdistuma oli 19,99 l/vrk ja puoliintumisaika 3–4 vuorokautta.

Valmisteen erittymistä tutkittiin potilailla, jotka saivat brentuksimabivedotiinia annoksena 1,8 mg/kg. Noin 24 % ADC:hen sitoutuneesta MMAE-kokonaismäärästä, jonka potilaat saivat brentuksimabivedotiini-infuusion aikana, erittyi virtsaan ja ulosteeseen 1 viikon kuluessa. Noin 72 % erittyneestä MMAE:sta erittyi ulosteeseen. MMAE erittyi virtsaan vähäisemmässä määrin (28 %).

### Farmakokinetiikka erityisryhmissä

Populaatiofarmakokineettisessä analyysissä todettiin, että lähtötilanteessa mitattu seerumin albumiinipitoisuus oli merkitsevä MMAE:n puhdistuman kovariaatti. Analyysin perusteella MMAE:n

puhdistuma oli kaksi kertaa pienempi potilailla, joiden seerumin albumiinipitoisuus oli pieni (< 3,0 g/dl) verrattuna potilaisiin, joiden seerumin albumiinipitoisuus oli normaaliarvojen rajoissa.

#### *Maksan vajaatoiminta*

Tutkimuksessa arvioitiin brentuksimabivedotiinin ja MMAE:n farmakokinetiikkaa sen jälkeen, kun lievää (Child-Pugh-luokka A; n = 1), keskivaikeaa (Child-Pugh-luokka B; n = 5) ja vaikeaa (Child-Pugh-luokka C; n = 1) maksan vajaatoimintaa sairastaville potilaille oli annettu 1,2 mg/kg ADCETRIS-valmistetta. MMAE-altistus suureni maksan vajaatoimintapotilailla noin 2,3-kertaisesti (90 %:n luottamusväli 1,27-4,12-kertainen) verrattuna potilaisiin, joiden maksan toiminta oli normaalia.

#### *Munuaisten vajaatoiminta*

Tutkimuksessa arvioitiin brentuksimabivedotiinin ja MMAE:n farmakokinetiikkaa sen jälkeen, kun lievää (n = 4), keskivaikeaa (n = 3) ja vaikeaa (n = 3) munuaisten vajaatoimintaa sairastaville potilaille oli annettu 1,2 mg/kg ADCETRIS-valmistetta. MMAE-altistus suureni vaikeaa munuaisten vajaatoimintaa (kreatiniinipuhdistuma < 30 ml/min) sairastavilla noin 1,9-kertaisesti (90 %:n luottamusväli 0,85-4,21-kertainen) verrattuna potilaisiin, joiden munuaisten toiminta oli normaalia. Lievää tai keskivaikeaa munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla ei havaittu vaikutusta.

#### *Iäkkäät potilaat*

Brentuksimabivedotiinin populaatiofarmakokinetiikkaa arvioitiin useissa tutkimuksissa, mukaan lukien 380:n enintään 87-vuotiaan potilaan tiedot (34 potilasta oli  $\geq 65 - < 75$ -vuotiaita ja 17 potilasta  $\geq 75$ -vuotiaita). Lisäksi arvioitiin brentuksimabivedotiinin ja AVD-hoidon yhdistelmän populaatiofarmakokinetiikkaa. Mukana oli tietoja 661 potilaasta, joiden ikä oli enintään 82 v (42 potilaan ikä oli  $\geq 65 - < 75$  v ja 17 potilaan ikä  $\geq 75$  v). Iän merkitystä farmakokinetiikkaan arvioitiin kussakin analyysissä, eikä se ollut merkitsevä kovariaatti.

#### *Pediatriset potilaat*

Brentuksimabivedotiinin vasta-aine/lääkekonjugaatin (ADC) ja MMAE:n farmakokinetiikkaa sen jälkeen kun brentuksimabivedotiinia oli annettu 30 minuutin infuusiona laskimoon annoksella 1,4 mg/kg tai 1,8 mg/kg kolmen viikon välein arvioitiin faasin 1/2 kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui 36 uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa tai systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavaa pediatria potilasta (7–17-vuotiaita; 7–11-vuotiaat lapset, n = 12 ja 12–17-vuotiaat nuoret, n = 24) (ks. kohta 5.1). ADC:n  $C_{max}$ -arvo havaittiin tyypillisesti infuusion lopussa tai infuusion loppua lähinnä otettavista näytteistä. ADC:n pitoisuuksissa seerumissa havaittiin multieksponentiaalinen pienenmä; terminaalinen puoliintumisaika oli noin 4–5 vuorokautta. Altistukset olivat suunnilleen suhteessa annokseen, ja havaittiin suuntaus, että altistus ADC:lle oli vähäisempi nuoremmilla / vähemmän painavilla tutkimushenkilöillä. ADC:n AUC-arvon mediaani tämän tutkimuksen lapsilla oli noin 14 % ja nuorilla noin 3 % pienempi kuin aikuispotilailla, kun taas MMAE-altistus oli lapsilla noin 53 % pienempi ja nuorilla noin 13 % suurempi kuin aikuispotilailla. ADC:n  $C_{max}$ - ja AUC-arvojen mediaanit kerta-annoksen (1,8 mg/kg) jälkeen olivat alle 12-vuotiailla potilailla 29,8  $\mu\text{g/ml}$  ( $C_{max}$ ) ja 67,9  $\mu\text{g}\cdot\text{vrk/ml}$  (AUC), ja 12 vuotiailla ja sitä vanhemmilla 34,4  $\mu\text{g/ml}$  ( $C_{max}$ ) ja 77,8  $\mu\text{g}\cdot\text{vrk/ml}$  (AUC). MMAE:n  $C_{max}$ -, AUC- ja  $T_{max}$ -arvojen mediaanit kerta-annoksen (1,8 mg/kg) jälkeen olivat alle 12-vuotiailla potilailla 3,73 ng/ml ( $C_{max}$ ), 17,3 ng\*vrk/ml (AUC) ja 1,92 päivää ( $T_{max}$ ), ja 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla 6,33 ng/ml ( $C_{max}$ ), 42,3 ng\*vrk/ml (AUC) ja 1,82 päivää ( $T_{max}$ ). Lääkevasta-ainepositiivisiksi todetuilla pediatria potilailla havaittiin suuntaus brentuksimabivedotiinin puhdistuman lisääntymiseen. Alle 12-vuotiaista potilaista yksikään (nolla 11 potilaasta) ei ollut pitkäkestoisesti lääkevasta-ainepositiivinen, yli 12-vuotiaissa potilaissa heitä oli kaksi (kaksi 23 potilaasta).

### 5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

MMAE:lla on todettu aneugeenisia ominaisuuksia *in vivo* rotilla tehdyssä luuytimen mikrotumatutkimuksessa. Tulokset olivat yhtäpitäviä solujen sukkularihmaston kohdistuvan MMAE:n farmakologisen vaikutuksen (mikrotubulusverkoston toiminnan häiritseminen) kanssa.

Brentuksimabivedotiinin vaikutuksia miehen ja naisen hedelmällisyyteen ei ole tutkittu. Rotilla tehtyjen, toistuvan altistuksen aiheuttamaa toksisuutta selvittäneiden tutkimusten tulokset viittaavat kuitenkin siihen, että brentuksimabivedotiini saattaa heikentää miesten suvunjatkamiskykyä ja hedelmällisyyttä. Kivesten atrofia ja degeneraatio korjaantuivat osittain 16 viikon pituisen hoidottoman jakson jälkeen.

Brentuksimabivedotiini aiheutti alkio- ja sikiökuolemia tiineille naarasrotille.

Ei-kliinisissä tutkimuksissa todettiin imukuduskatoa ja kateenkorvan painon laskua, mikä on johdonmukaista brentuksimabivedotiinista vapautuvan MMAE:n aiheuttaman farmakologisen mikrotubulusten toiminnan eston kanssa.

## 6. FARMASEUTTISET TIEDOT

### 6.1 Apuaineet

Sitruunahappomonohydraatti (pH:n säätöön)  
Natriumsitraattidihydraatti (pH:n säätöön)  
 $\alpha,\alpha$ -trehalosidihydraatti  
Polysorbaatti 80

### 6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden kuin kohdassa 6.6 mainittujen lääkevalmisteiden kanssa.

### 6.3 Kestoaika

4 vuotta.

Käyttökuntoon saattamisen / laimentamisen jälkeen valmiste on mikrobiologiselta kannalta käytettävä heti. Valmisteen kemiallinen ja fysikaalinen stabiliteetti on kuitenkin osoitettu 24 tunnin ajalta 2–8 °C:n lämpötilassa.

### 6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C).

Ei saa jäätyä.

Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

### 6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Tyyppin I lasista valmistettu, 50 mg kuiva-ainetta sisältävä injektiopullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinista/muovista valmistettu repäisysinetti.

Pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

## 6.6 Erityiset varotoimet hävittämislle ja muut käsittelyohjeet

### Yleiset varotoimet

Syöpälääkkeiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

Tämän lääkevalmisteen käsittelyssä on noudatettava asianmukaista aseptista tekniikkaa.

### Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

Kertakäyttöinen injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 10,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä, jolloin lopulliseksi pitoisuudeksi tulee 5 mg/ml. Yhdessä injektiopullossa on 10 %:n ylimäärä, eli yhdessä injektiopullossa on 55 mg ADCETRIS-valmistetta, ja käyttökuntoon saatetun valmisteen kokonaistilavuus on 11 ml.

1. Suuntaa vesi injektiopullon seinämää kohti, ei siis suoraan kuiva-ainetta/kakkua päin.
2. Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen helpottamiseksi. EI SAA RAVISTAA.
3. Injektiopulloon muodostuva käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä, ja sen lopullinen pH on 6,6.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti hiukkasten ja värimuutosten varalta. Jos jompaakumpaa havaitaan, lääkevalmiste pitää hävittää.

### Infuusionesteen valmistus

Vedä asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua ADCETRIS-valmistetta injektiopullo(i)sta ja lisää se 0,9-prosenttista (9 mg/ml) NaCl-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin siten, että lopulliseksi ADCETRIS-pitoisuudeksi tulee 0,4–1,2 mg/ml. Suositeltava laimentimen määrä on 150 ml. Käyttökuntoon saatettu ADCETRIS voidaan laimentaa myös 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä tai Ringerin laktaattiliuoksella.

Sekoita ADCETRIS-valmisteen sisältävä liuos kääntelemällä pussia varovasti. EI SAA RAVISTAA.

Jos injektiopulloon jää lääkeainetta sen jälkeen, kun laimennettava määrä on poistettu, se pitää hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Käyttövalmiiseen ADCETRIS-infuusionesteeseen tai infuusiojärjestelmään ei saa lisätä mitään muita lääkevalmisteita. Lääkkeenannon jälkeen infuusioletku on huuhdeltava 0,9-prosenttisellä (9 mg/ml) NaCl-injektionesteellä, 5-prosenttisellä glukoosi-injektionesteellä tai Ringerin laktaattiliuoksella.

Laimennuksen jälkeen ADCETRIS-liuos annetaan välittömästi suositellulla infuusionopeudella.

Liuoksen yhteenlaskettu säilytysaika käyttökuntoon saattamisesta potilaalle antamiseen ei saa olla yli 24 tuntia.

### Annoksen määrittäminen:

*Jatkolaimennettavan ADCETRIS-kokonaisannoksen (ml) laskukaava (ks. kohta 4.2):*

$$\frac{\text{ADCETRIS-annos (mg/kg)} \times \text{potilaan paino (kg)}}{\text{Käyttökuntoon saatetun injektiopullon pitoisuus (5 mg/ml)}} = \text{Jatkolaimennettava ADCETRIS-kokonaisannos (ml)}$$

Huom: Jos potilas painaa yli 100 kg, annos lasketaan 100 kg painavalle potilaalle. Suositeltu enimmäisannos on 180 mg.

Tarvittavien ADCETRIS-injektiopullojen kokonaismäärän laskukaava:

$$\frac{\text{Annettava ADCETRIS-kokonaisannos (ml)}}{\text{Injektiopullokohtainen kokonaisvolyymi (10 ml/injektiopullo)}} = \text{Tarvittavien ADCETRIS-injektiopullojen lkm}$$

**Taulukko 15: Esimerkki annoksen laskemisesta 60–120 kg painaville potilaille, jotka saavat ADCETRIS-suositusannosta 1,8 mg/kg**

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos = potilaan paino kerrotaan suositusannoksella [1,8 mg/kg <sup>a</sup> ]	Laimennettava kokonaistilavuus <sup>b</sup> = kokonaisannos jaetaan käyttökuntoon saatetun injektiopullon pitoisuudella [5 mg/ml]	Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä = laimennettava kokonaistilavuus jaetaan injektiopullokohtaisella kokonaistilavuudella [10 ml/injektiopullo]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 injektiopulloa
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 injektiopulloa
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 injektiopulloa
120 kg <sup>c</sup>	180 mg <sup>d</sup>	36 ml	3,6 injektiopulloa

- Jos annosta on tarpeen pienentää, käytä laskukaavassa arvoa 1,2 mg/kg.
- Laimennetaan 150 ml:aan laimenninta ja annetaan 30 minuutin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein.
- Jos potilas painaa yli 100 kg, annos lasketaan 100 kg painavalle potilaalle.
- Suosittelun enimmäisannos on 180 mg.

**Taulukko 16: Esimerkki annoksen laskemisesta 60–120 kg painaville potilaille, jotka saavat ADCETRIS-suositusannosta 1,2 mg/kg yhdistelmähoitona tai tilanteessa, jossa pienempi annos on tarpeen**

Potilaan paino (kg)	Kokonaisannos = potilaan paino kerrotaan suositusannoksella [1,2 mg/kg <sup>a</sup> ]	Laimennettava kokonaistilavuus <sup>b</sup> = kokonaisannos jaetaan käyttökuntoon saatetun injektiopullon pitoisuudella [5 mg/ml]	Tarvittavien injektiopullojen lukumäärä = laimennettava kokonaistilavuus jaetaan injektiopullokohtaisella kokonaistilavuudella [10 ml/injektiopullo]
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injektiopulloa
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 injektiopulloa
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 injektiopulloa
120 kg <sup>c</sup>	120 mg <sup>d</sup>	24 ml	2,4 injektiopulloa

- Jos annosta on tarpeen pienentää, käytä laskukaavassa arvoa 0,9 mg/kg.
- Laimennetaan 150 ml:aan laimenninta ja annetaan 30 minuutin laskimoinfuusiona kolmen viikon välein.
- Jos potilas painaa yli 100 kg, annos lasketaan 100 kg painavalle potilaalle.
- Yhdistelmähoiton suositeltu enimmäisannos on 120 mg.

## Hävittäminen

ADCETRIS on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten. Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

## 7. MYYNTILUVAN HALTIJA

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska



**8. MYYNTILUVAN NUMERO**

EU/1/12/794/001

**9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 25. lokakuuta 2012  
Viimeisimmän uudistamisen päivämäärä: 10. syyskuuta 2018

**10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ**

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla <http://www.ema.europa.eu>

## **LIITE II**

- A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**
- B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**
- C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**
- D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**
- E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

## **A. BIOLOGISEN VAIKUTTAVAN AINEEN VALMISTAJAT JA ERÄN VAPAUTTAMISESTA VASTAAVAT VALMISTAJAT**

### Biologisen vaikuttavan aineen valmistajien nimet ja osoitteet

Piramal Healthcare UK Ltd.  
Earls Road, Grangemouth  
Stirlingshire, Skotlanti FK3 8XG  
Iso-Britannia

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Sveitsi

### Erän vapauttamisesta vastaavien valmistajien nimet ja osoitteet

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

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

Lääkevalmisteen painetussa pakkausselosteessa on ilmoitettava kyseisen erän vapauttamisesta vastaavan valmistusluvan haltijan nimi ja osoite.

## **B. TOIMITTAMISEEN JA KÄYTTÖÖN LIITTYVÄT EHDOT TAI RAJOITUKSET**

Reseptilääke, jonka määräämiseen liittyy rajoitus (ks. liite I: valmisteyhteenvedon kohta 4.2).

## **C. MYYNTILUVAN MUUT EHDOT JA EDELLYTYKSET**

- **Määräaikaiset turvallisuuskatsaukset**

Tämän lääkevalmisteen osalta velvoitteet määräaikaisten turvallisuuskatsausten toimittamisesta on määritelty Euroopan Unionin viitepäivämäärät (EURD) ja toimittamisvaatimukset sisältävässä luettelossa, josta on säädetty Direktiivin 2001/83/EC Artiklassa 107c(7), ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

## **D. EHDOT TAI RAJOITUKSET, JOTKA KOSKEVAT LÄÄKEVALMISTEEN TURVALLISTA JA TEHOKASTA KÄYTTÖÄ**

- **Riskinhallintasuunnitelma (RMP)**

Myyntiluvan haltijan on suoritettava vaaditut lääketurvatoimet ja interventiot myyntiluvan moduulissa 1.8.2 esitetyn sovitun riskinhallintasuunnitelman sekä mahdollisten sovittujen riskinhallintasuunnitelman myöhempien päivitysten mukaisesti.

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskinhallintajärjestelmää muutetaan, varsinkin kun saadaan uutta tietoa, joka saattaa johtaa hyöty-riskiprofiilin merkittävään muutokseen, tai kun on saavutettu tärkeä tavoite (lääketurvatoiminnassa tai riskien minimoinnissa).

**E. ERITYISVELVOITE TOTEUTTAA MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISEN JÄLKEISIÄ TOIMENPITEITÄ, KUN KYSEESSÄ ON EHDOLLINEN MYYNTILUPA**

Myyntiluvan haltijan tulee tämän myyntiluvan ehdollisuuden vuoksi ja asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 artiklan 7 kohdan perusteella toteuttaa seuraavat toimenpiteet mainittuun määräaikaan mennessä:

<b>Kuvaus</b>	<b>Määräaika</b>
Meneillään olevan, Hodgkinin lymfooman ja systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman potilasryhmissä toteutettavan, myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen (PASS) (tutkimus MA25101) tulosten toimittaminen.	Lopullinen tutkimusraportti: 31.12.2020
Pitää tehdä yhden tutkimushaaran tutkimus samanlaisessa potilasryhmässä kuin systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavat potilaat; tutkimuksessa pitää tarkastella CHMP:n hyväksymään tutkimussuunnitelmaan (tutkimus C25006) perustuen vasteosenttia, vasteen kestoa, (toisen) autologisen kantasolusiirron saaneiden potilaiden prosenttiosuutta ja alaryhmien tietoja (mukaan lukien anaplastisen lymfoomakinaasin status ja ikä, mutta ei välttämättä niihin rajoittuen)	Lopullinen tutkimusraportti viimeistään: Q1 2021

**LIITE III**

**MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT JA PAKKAUSSELOSTE**

## **A. MYYNTIPÄÄLLYSMERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUKSESSA ON OLTAVA SEURAAVAT MERKINNÄT**

**ULKOPAKKAUS**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI**

ADCETRIS 50 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
brentuksimabivedotiini

**2. VAIKUTTAVA(T) AINE(ET)**

Yksi injektiopullo sisältää 50 mg brentuksimabivedotiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi injektiopullo sisältää 5 mg/ml brentuksimabivedotiinia.

**3. LUETTELO APUAINEISTA**

Apuaineet: Sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti,  $\alpha, \alpha$ -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80

Katso lisätietoja pakkausselosteesta.

**4. LÄÄKEMUOTO JA SISÄLLÖN MÄÄRÄ**

*Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos*

1 injektiopullo

**5. ANTOTAPA JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

Laskimoon, käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.  
Lue pakkausseloste.

**6. ERITYISVAROITUS VALMISTEEN SÄILYTTÄMISESTÄ POISSA LASTEN  
ULOTTUVILTA JA NÄKYVILTÄ**

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

**7. MUU ERITYISVAROITUS (MUUT ERITYISVAROITUKSET), JOS TARPEEN**

**8. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**9. ERITYISET SÄILYTYSOLOSUHTEET**

Säilytä jääkaapissa.

Ei saa jäättyä.

Säilytä injektiopullo ulkopakkauksessa. Herkkä valolle.

**10. ERITYISET VAROTOIMET KÄYTTÄMÄTTÖMIEN LÄÄKEVALMISTEIDEN TAI NIISTÄ PERÄISIN OLEVAN JÄTEMATERIAALIN HÄVITTÄMISEKSI, JOS TARPEEN**

Vain yhtä käyttökertaa varten.

**11. MYYNTILUVAN HALTIJAN NIMI JA OSOITE**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

**12. MYYNTILUVAN NUMERO(T)**

EU/1/12/794/001

**13. ERÄNUMERO**

Lot

**14. YLEINEN TOIMITTAMISLUOKITTELU**

Reseptilääke

**15. KÄYTTÖOHJEET****16. TIEDOT PISTEKIRJOITUKSELLA**

*Vapautettu pistekirjoituksesta*

**17. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – 2D-VIIVAKOODI**

2D-viivakoodi, joka sisältää yksilöllisen tunnisteen.

**18. YKSILÖLLINEN TUNNISTE – LUETTAVISSA OLEVAT TIEDOT**

PC:  
SN:  
NN:



**PIENISSÄ SISÄPAKKAUKSISSA ON OLTAVA VÄHINTÄÄN SEURAAVAT MERKINNÄT  
INJEKTIOPULLON ETIKETTI**

**1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI JA TARVITTAESSA ANTOREITTI (ANTOREITIT)**

ADCETRIS 50 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos  
brentuksimabivedotiini  
Laskimoon

**2. ANTOTAPA**

Laskimoon, käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen jälkeen.

**3. VIIMEINEN KÄYTTÖPÄIVÄMÄÄRÄ**

EXP

**4. ERÄNUMERO**

Lot

**5. SISÄLLÖN MÄÄRÄ PAINONA, TILAVUUTENA TAI YKSIKKÖINÄ**

50 mg

**6. MUUTA**

## **B. PAKKAUSSELOSTE**

## Pakkausseloste: Tietoa potilaalle

### Adcetris 50 mg, kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos brentuksimabivedotiini

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. Kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

**Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat lääkkeen käyttämisen, sillä se sisältää sinulle tärkeitä tietoja.**

- Säilytä tämä pakkausseloste. Voit tarvita sitä myöhemmin.
- Jos sinulla on kysyttävää, käänny lääkärin puoleen.
- Jos havaitset haittavaikutuksia, käänny lääkärin puoleen. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Ks. kohta 4.

#### Tässä pakkausselosteessa kerrotaan:

1. Mitä Adcetris on ja mihin sitä käytetään
2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat Adcetris-valmistetta
3. Miten Adcetris annetaan
4. Mahdolliset haittavaikutukset
5. Adcetris-valmisteen säilyttäminen
6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

#### 1. Mitä Adcetris on ja mihin sitä käytetään

Adcetris-valmisteen vaikuttava aine on syöpälääke **brentuksimabivedotiini**, joka koostuu monoklonaalisen vasta-aineen ja syöpäsoluja tuhoavan lääkeaineen yhdistelmästä. Monoklonaalinen vasta-aine kuljettaa syöpälääkkeen syöpäsoluihin. Monoklonaalinen vasta-aine on proteiini, joka tunnistaa tietyn tyyppiset syöpäsolut.

Klassisessa Hodgkinin lymfoomassa solut ilmentävät tiettyjä pintaproteiineja, jotka ovat erilaisia kuin ei-klassisessa Hodgkinin lymfoomassa.

Adcetris-valmistetta käytetään levinneen klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon, kun potilas ei ole saanut aiempia hoitoja. Adcetris annetaan yhdessä doksorubisiinin, vinblastiinin ja dakarbatsiinin kanssa. Ne ovat muita Hodgkinin lymfooman hoitoon käytettäviä syöpälääkkeitä.

Adcetris-valmistetta käytetään myös pienentämään klassisen Hodgkinin lymfooman uusiutumisriskiä autologisen kantasolusiirron jälkeen potilailla, joilla on tiettyjä riskitekijöitä.

Adcetris-valmistetta käytetään ainoana lääkkeenä klassisen Hodgkinin lymfooman hoitoon, jos tauti

- on uusiutunut potilaan omilla terveillä kantasoluilla toteutetun kantasoluhoidon (autologisen kantasolusiirron) jälkeen tai ei ole reagoinut tällaiseen hoitoon, tai
- on uusiutunut vähintään kahden aiemman hoidon jälkeen tai ei ole reagoinut näihin hoitoihin ja eri syöpähoitojen muut yhdistelmät tai autologinen kantasolusiirto eivät ole mahdollisia.

Adcetris-valmistetta käytetään systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman eli imusolmukkeissa ja/tai muualla elimistössä esiintyvän syövän hoitoon, jos:

- muun tyyppisillä syöpähoidoilla ei ole saavutettu vastetta, tai
- tauti on uusiutunut aiemman syöpähoidon jälkeen.

Sekä Hodgkinin lymfooma että systeeminen anaplastinen suurisoluisen lymfooma ovat veren valkosolujen syöpäsairauksia.

Adcetris-valmistetta käytetään ihon T-solulyymfooman hoitoon potilaille, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä verenkierron mukana kulkeutuvaa lääkettä.

Ihon T-solulyymfooma on tietyn tyyppisten valkosolujen, ns. T-solujen syöpä, joka vaikuttaa lähinnä ihoon. Adcetris-valmistetta käytetään sellaisen ihon T-solulyymfooman hoitoon, jossa solujen pinnalla on tietynlaista proteiinia.

## 2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin käytät Adcetris-valmistetta

### ÄLÄ käytä Adcetris-valmistetta:

- jos olet allerginen brentuksimabivedotiinille tai tämän lääkkeen jollekin muulle aineelle (lueteltu kohdassa 6)
- jos käytät parhaillaan bleomysiiniä (eräs toinen syöpälääke).

### Varoitukset ja varotoimet

Saadessasi tätä lääkettä ensimmäisen kerran ja myöhemmin hoidon aikana kerro lääkärille

- jos sinulla on sekavuutta, ajatteluvaikeuksia, muistinmenetystä, näön hämärtymistä tai näönmenetystä, lihasteikkoutta, käden tai jalan hallinnan menetystä tai tuntohäiriöitä, kävelyn muutoksia tai tasapainovaikeuksia, sillä ne voivat olla vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan aivosairauden, progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML), oireita. Jos sinulla on ollut tällaisia oireita ennen tätä lääkettä, kerro lääkärille välittömästi, jos näissä oireissa tapahtuu muutoksia. Sinun on hyvä kertoa tästä hoidosta myös kumppanillesi tai hoitoosi osallistuville henkilöille, sillä he saattavat huomata oireita, joista et itse ole tietoinen.
- jos sinulla on vaikeaa ja jatkuvaa vatsakipua, johon saattaa liittyä pahoinvointia ja oksentelua, sillä se voi olla vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan haimatulehduksen (pankreatiitin) oire
- jos sinulle tulee hengästyneisyyttä tai yskää tai nämä oireet pahenevat, sillä ne voivat olla vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan keuhkokomplikaation (keuhkotoksisuuden) oireita
- jos käytät tai olet aiemmin käyttänyt lääkkeitä, jotka saattavat vaikuttaa immuunijärjestelmän toimintaan, esim. solunsalpaajia tai immuunireaktioita hillitseviä lääkeaineita
- jos sinulla on tai saattaa olla jokin infektio. Jotkin infektiot voivat olla vakavia, ja niiden taustalla voi olla virus, bakteeri tai jokin muu mahdollisesti henkeä uhkaava aiheuttaja.
- jos sinulla on hengityksen vinkumista tai hengitysvaikeuksia, nokkosihottumaa, kutinaa tai turvotusta (infuusioreaktion merkkejä). Tarkempia tietoja on kohdassa 4, ”Infuusioreaktiot”.
- jos sinulla on etenkin käsissä tai jaloissa ihotunnon muutoksia, kuten puutumista, pistelyä, polttelua, kipua, epämukavuutta tai heikkoutta (neuropatia)
- jos sinulla on päänsärkyä, väsymystä, huimausta, kalpeutta (anemia) tai epätavallista ihonalaista verenvuotoa tai mustelmanmuodostusta, epätavallisen pitkään jatkuvaa verenvuotoa verinäytteen ottamisen jälkeen tai verenvuotoa ikenistä (trombosytopenia)
- jos sinulla on vilunväristyksiä tai puistatuksia tai lämmön tunnetta; mittaa kuume, sillä sinulla voi olla kuume. Kuumeen ja matalan valkosoluarvon yhdistelmä voi olla vakavan infektion merkki.
- jos sinulla on huimausta, vähävirtsaisuutta, sekavuutta, oksentelua, pahoinvointia, turvotusta, hengenahdistusta tai sydämen rytmihäiriöitä (kyseessä voi olla tuumorilyysioireyhtymänä tunnettu, mahdollisesti henkeä uhkaava komplikaatio)
- jos sinulla esiintyy flunssankaltaisia oireita, joiden jälkeen kehittyy kivulias ja leviävä, punoittava tai purppuranpunainen rakkulaihottuma. Iho voi myös irrota laajalta alueelta, mikä voi olla henkeä uhkaavaa (kyseessä voi olla Stevens–Johnsonin oireyhtymänä tai toksisena epidermaalisen nekrolyysinä tunnettu vakava ihoreaktio)
- jos sinulle tulee vatsakipua, pahoinvointia, oksentelua tai ummetusta tai nämä oireet pahenevat, sillä ne voivat olla vakavan ja mahdollisesti kuolemaan johtavan maha- tai suolistokomplikaation oireita

- jos saat epänormaaleja tuloksia maksan toimintakokeista, sillä ne voivat liittyä vakavaan ja mahdollisesti kuolemaan johtavaan maksavaurioon (maksatoksisuuteen). Maksasairaus ja muut sairaudet, joita sinulla ehkä on ennen kuin aloitat Adcetris-valmisteen käytön, sekä muut parhaillaan käyttämäsi lääkitykset voivat suurentaa maksavaurion riskiä.
- jos olet väsynyt tai sinulla esiintyy lisääntyntä virtsaamistarvetta, lisääntyntä janon tunnetta, lisääntyntä ruokahalua ja tahatonta painonlaskua tai ärtyneisyyttä (suuri veren sokeripitoisuus)
- jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja.

Lääkäri tarkistaa säännöllisin verikokein, että tämän lääkkeen käyttäminen on sinulle turvallista.

### **Muut lääkevalmisteet ja Adcetris**

Kerro lääkärille, jos parhaillaan käytät tai olet äskettäin käyttänyt tai saatat käyttää muita lääkkeitä. Tämä koskee myös rohdosvalmisteita ja muita itsehoitolääkkeitä.

### **Raskaus, imetys ja hedelmällisyys**

Sinun ja kumppanisi on käytettävä kahta tehokasta ehkäisymenetelmää tämän lääkehoidon aikana. Naisten on jatkettava ehkäisyn käyttöä vielä 6 kuukautta viimeisen Adcetris-annoksen jälkeen.

Tätä lääkettä ei saa käyttää raskauden aikana, paitsi jos sinä ja lääkärisi katsotte, että hoidon hyödyt ovat syntymättömään lapseen mahdollisesti kohdistuvia riskejä suuremmat.

On tärkeää, että kerrot lääkärille ennen hoitoa ja sen aikana, jos olet raskaana, epäilet olevasi raskaana tai jos suunnittelet lapsen hankkimista.

Jos imetät, keskustele lääkärin kanssa, kannattaako sinun käyttää tätä lääkettä.

Tätä lääkettä saavien miesten on hyvä harkita pakastettujen siittiöiden tallettamista spermapankkiin ennen hoidon aloittamista. Miesten ei pidä siittää lasta tämän lääkehoidon aikana eikä 6 kuukauteen viimeisen lääkannoksen jälkeen.

### **Ajaminen ja koneiden käyttö**

Tämä hoito saattaa vaikuttaa ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Jos hoito aiheuttaa sinulle huonovointisuutta, älä aja autoa äläkä käytä koneita.

### **Adcetris sisältää natriumia**

Tämä lääkevalmiste sisältää 13,2 mg natriumia (ruokasuolan toinen ainesosa) per injektiopullo. Tämä vastaa 0,7 %:a suositellusta natriumin enimmäisvuorokausiannoksesta aikuiselle.

## **3. Miten Adcetris annetaan**

Jos sinulla on kysyttävää tämän lääkkeen käytöstä, käänny infuusion antamisesta huolehtivan lääkärin tai hoitajan puoleen.

### **Annos ja antotiheys**

Lääkkeen annos määräytyy painosi perusteella.

Kun Adcetris annetaan yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, tavanomainen Adcetris-annos on 1,2 mg/kg kahden viikon välein 6 kuukauden ajan. Muut syöpälääkkeet ovat doksorubiini, vinblastiini ja dakarbatsiini (solunsalpaajia). Jos haluat lisätietoa näiden lääkkeiden käytöstä ja vaikutuksista, tutustu kyseisten lääkkeiden pakkausselosteisiin. Kun olet saanut ensimmäisen Adcetris-annoksen yhdessä muiden syöpälääkkeiden kanssa, lääkäri saattaa antaa sinulle myös

lääkettä, joka ehkäisee neutropeniaa (veren valkosoluarvojen laskua) tai lievittää neutropenian vaikeusastetta. Neutropenia voi suurentaa infektioiden riskiä. Kerro lääkärille, jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja. Tässä tapauksessa lääkäri saattaa pienentää aloitusannostasi tasolle 0,9 mg/kg tai päättää, että Adcetris-hoito ei ole suositeltavaa kohdallasi.

Tavanomainen Adcetris-aloitusannos on 1,8 mg/kg kolmen viikon välein enintään vuoden ajan. Lääkäri voi pienentää aloitusannokseksi 1,2 mg/kg, jos sinulla on munuais- tai maksavaivoja.

Adcetris-valmistetta annetaan vain aikuisille. Sitä ei ole tarkoitettu lasten hoitoon.

### **Miten Adcetris annetaan**

Tämä lääke annetaan tiputuksena laskimoon (laskimoinfuusiona). Lääkäri tai hoitaja antaa lääkkeen 30 minuutin kuluessa. Lääkäri tai hoitaja myös seuraa vointiasi infuusion aikana ja sen jälkeen.

Jos sinulla on muita kysymyksiä tämän lääkkeen käytöstä, käänny lääkärin puoleen.

## **4. Mahdolliset haittavaikutukset**

Kuten kaikki lääkkeet, tämäkin lääke voi aiheuttaa haittavaikutuksia. Kaikki eivät kuitenkaan niitä saa.

### **Infuusioreaktiot**

Tämän tyyppiset lääkkeet (monoklonaaliset vasta-aineet) voivat aiheuttaa infuusioreaktioita, kuten

- ihottumaa
- hengenahdistusta
- hengitysvaikeuksia
- yskää
- puristavaa tunnetta rinnassa
- kuumetta
- selkäkipua
- vilunväristyksiä
- päänsärkyä
- pahoinvointia tai oksentelua.

Tämän lääkkeen aiheuttamia infuusioreaktioita saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä.

Tällaiset reaktiot ilmaantuvat yleensä muutaman minuutin tai muutaman tunnin sisällä infuusion päättymisestä. Niitä voi kehittyä tätäkin myöhemmin infuusion jälkeen, mutta se on melko harvinaista. Infuusioreaktiot voivat olla vakavia tai jopa kuolemaan johtavia (kutsutaan anafylaktisiksi reaktioiksi). Ei ole tiedossa, kuinka usein infuusiioihin liittyvät reaktiot ovat vakavia tai kuolemaan johtavia.

Sinulle voidaan antaa muita lääkkeitä, kuten

- antihistamiineja, kortikosteroideja tai parasetamolia
- edellä kuvattujen reaktioiden lievittämiseen, jos sinulle on kehittynyt niitä aiemmin tämän tyyppisten lääkkeiden käytön yhteydessä.

Jos epäilet, että sinulla on ollut tällaisia reaktioita aiemmin, kerro siitä lääkärille ENNEN kuin saat tätä lääkettä.

Jos sinulle kehittyy infuusioreaktioita (edellä kuvatun mukaisesti), lääkäri voi keskeyttää tämän lääkkeen antamisen ja aloittaa tukihoidon.

Jos infuusio aloitetaan uudelleen, lääkäri voi pidentää infuusioaikaa, jotta sietäisit lääkkeenannon paremmin.

**Kerro heti lääkärille, jos havaitset jotain seuraavista oireista, sillä jotkin oireista voivat olla merkkejä vakavan ja mahdollisesti henkeä uhkaavan tilan kehittymisestä:**

- progressiivisen multifokaalisen leukoenkefalopatian (PML) oireet, kuten sekavuus, ajatteluvaikeudet, muistinmenetys, näön hämärtyminen tai näönmenetys, lihasheikkous, käden tai jalan hallinnan menetys tai tuntohäiriöt, kävelyn muutokset tai tasapainohäiriöt (tarkempia tietoja on kohdassa 2) (saattaa esiintyä alle 1 käyttäjällä 100:sta)
- haimatulehduksen (pankreatiitin) oireet, kuten vaikea ja jatkuva vatsakipu, johon saattaa liittyä pahoinvointia ja oksentelua (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)
- hengästyneisyys tai yskä (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- flunssankaltaiset oireet, joiden jälkeen kehittyy kivulias ja leviävä, punoittava tai purppuranpunainen rakkulaihottuma; iho voi myös irrota laajalta alueelta (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)
- tuntoaistin tai herkkyyden muutokset etenkin ihossa, käsien ja jalkojen puutuminen, pistely, epämukavuus, polttelu, heikkous tai kipu (neuropatia; saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- heikotus (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- ummetus (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- ripuli, oksentelu (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)
- vilunväristykset tai puistatukset (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- väsymys, lisääntynyt virtsaamistarve, lisääntynyt janon tunne, lisääntynyt ruokahalu ja tahaton painonlasku, ärtyneisyys (nämä voivat olla merkkejä suuresta veren sokeripitoisuudesta, jota saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- epätavallinen ihonalainen verenvuoto tai mustelmanmuodostus, epätavallisen pitkään jatkuva verenvuoto verinäytteen ottamisen jälkeen tai verenvuoto ikenistä (nämä voivat olla merkkejä trombosytopeniasta, jota saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)
- päänsärky, huimaus, kalpeus (nämä voivat olla merkkejä anemiasta, jota saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

Seuraavia haittavaikutuksia voi esiintyä:

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun Adcetris-valmistetta on käytetty ainoana lääkkeenä:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- valkosolujen määrän väheneminen
- ylähengitystieinfektio
- painon lasku
- infektio
- pahoinvointi
- vatsakipu
- kutina
- lihaskipu
- nivelkipu tai kivulias nivelturvotus.

**Yleiset haittavaikutukset** (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- keuhkokuume
- aristavat, kellertävät, koholla olevat läiskät suussa (sammas)
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- huimaus
- rakkulat, jotka voivat karstoittua tai rupeutua
- verensokeriarvon nousu
- maksaentsyymi- arvojen nousu
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten harveneminen

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- tuumorilyysioireyhtymä – mahdollisesti henkeä uhkaava tila, johon voi liittyä huimausta, vähävirtaisuutta, sekavuutta, oksentelua, pahoinvointia, turvotusta, hengenahdistusta tai sydämen rytmihäiriöitä
- uusi tai toistuva sytomegalovirusinfektio

- verenmyrkytys (sepsis) ja/tai septinen sokki (verenmyrkytyksen henkeä uhkaava muoto)
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi – harvinainen vakava häiriö, johon voi liittyä flunssankaltaisten oireiden jälkeen kehittyvää kivuliasta, leviävää, punoittavaa tai purppuranpunaista rakkulaihottumaa; iho voi myös irrota laajalta alueelta
- valkosolujen määrän väheneminen ja siihen liittyvä kuume
- hermojen ja niiden tupprien vauriot (demyelinoiva polyneuropatia)

Seuraavia haittavaikutuksia on ilmoitettu, kun Adcetrin-valmistetta on käytetty yhdessä solunsalpaajien kanssa:

**Hyvin yleiset haittavaikutukset** (saattaa esiintyä yli 1 käyttäjällä 10:stä)

- valkosolujen määrän väheneminen
- verihiutaleiden määrän väheneminen
- valkosolujen määrän väheneminen ja siihen liittyvä kuume
- ylähengitystieinfektio
- painon lasku
- infektio
- pahoinvointi
- vatsakipu
- poikkeava hiustenlähtö tai hiusten harveneminen
- lihaskipu
- nivelkipu tai kivulias nivelturvotus
- huimaus
- maksaentsyymiarvojen nousu
- ruokahalun huononeminen
- unettomuus
- luustokipu
- suun aristus tai tulehdus

**Yleiset haittavaikutukset** (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 10:stä)

- verenmyrkytys (sepsis) ja/tai septinen sokki (verenmyrkytyksen henkeä uhkaava muoto); keuhkokuume
- rakkulat, jotka voivat karstoittua tai rupeutua
- aristavat, kellertävät, koholla olevat läiskät suussa (sammaset)
- kutina
- verensokeriarvon nousu

**Melko harvinaiset haittavaikutukset** (saattaa esiintyä enintään 1 käyttäjällä 100:sta)

- tuumorilyysioireyhtymä – mahdollisesti henkeä uhkaava tila, johon voi liittyä huimausta, vähävirtaisuutta, sekavuutta, oksentelua, pahoinvointia, turvotusta, hengenahdistusta tai sydämen rytmihäiriöitä
- Stevens–Johnsonin oireyhtymä ja toksinen epidermaalinen nekrolyysi – harvinainen vakava häiriö, johon voi liittyä flunssankaltaisten oireiden jälkeen kehittyvää kivuliasta, leviävää, punoittavaa tai purppuranpunaista rakkulaihottumaa; iho voi myös irrota laajalta alueelta
- uusi tai toistuva sytomegalovirusinfektio

lääkeillä (≥ 65 vuoden ikäisillä) potilailla vakavia haittavaikutuksia voi esiintyä tavallista useammin.

**Haittavaikutuksista ilmoittaminen**

Jos havaitset haittavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haittavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haittavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haittavaikutuksista voit auttaa saamaan enemmän tietoa tämän lääkevalmisteen turvallisuudesta.



## 5. Adcetris-valmisteen säilyttäminen

Ei lasten ulottuville eikä näkyville.

Älä käytä tätä lääkettä injektiopullon etiketissä ja ulkopakkauksessa mainitun viimeisen käyttöpäivämäärän (EXP) jälkeen. Viimeinen käyttöpäivämäärä tarkoittaa kuukauden viimeistä päivää.

**Avaamaton injektiopullo:** Säilytä jääkaapissa (2 °C–8 °C). Ei saa jäätyä. Säilytä injektiopullo alkuperäispakkauksessa. Herkkä valolle.

**Käyttökuntoon saatettu / laimennettu liuos:** Liuos on käytettävä välittömästi tai säilytettävä jääkaapissa (2 °C–8 °C) ja käytettävä 24 tunnin kuluessa.

Älä käytä tätä lääkettä, jos huomaat siinä hiukkasia tai värimuutoksia ennen antoa.

Lääkkeitä ei tule heittää viemäriin eikä hävittää talousjätteiden mukana. Lääkäri tai hoitaja huolehtii tämän lääkkeen hävittämisestä. Näin menetellen suojelet luontoa.

## 6. Pakkauksen sisältö ja muuta tietoa

### Mitä Adcetris sisältää

- Vaikuttava aine on brentuksimabivedotiini. Yksi injektiopullo sisältää 50 mg brentuksimabivedotiinia. Käyttökuntoon saattamisen jälkeen yksi millilitra liuosta sisältää 5 mg Adcetris-valmistetta.
- Muut aineet ovat sitruunahappomonohydraatti, natriumsitraattidihydraatti,  $\alpha,\alpha$ -trehalosidihydraatti ja polysorbaatti 80. Lisätietoa natriumista on kohdassa 2.

### Lääkevalmisteen kuvaus ja pakkauskoko

Adcetris on lasisessa injektiopullossa toimitettava valkoinen tai luonnonvalkoinen kakku tai kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten (liuos).

Yksi Adcetris-pakkaus sisältää yhden injektiopullon.

### Myyntiluvan haltija

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Tanska

### Valmistaja

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

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

Lisätietoja tästä lääkevalmisteesta antaa myyntiluvan haltijan paikallinen edustaja:

**België/Belgique/Belgien**

Takeda Belgium  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto:takeda-belgium@takeda.com)

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

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

**Deutschland**

Takeda GmbH  
Tel: 0800 825 3325  
[medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

**Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

**Ελλάδα**

TAKEDA ΕΛΛΑΣ Α.Ε  
Τηλ: +30 210 6387800  
[gr.info@takeda.com](mailto:gr.info@takeda.com)

**España**

Takeda Farmacéutica España S.A  
Tel: +34 917 14 99 00  
[spain@takeda.com](mailto:spain@takeda.com)

**France**

Takeda France  
Tel. +33 1 46 25 16 16

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Vistor hf.  
tel: +354 535 7000  
[vistor@vistor.is](mailto:vistor@vistor.is)

**Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070  
[lt-info@takeda.com](mailto:lt-info@takeda.com)

**Luxembourg/Luxemburg**

Takeda Belgium  
Tel/Tél: +32 2 464 06 11  
[takeda-belgium@takeda.com](mailto: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](mailto:nl.medical.info@takeda.com)

**Norge**

Takeda Nycomed AS  
Tlf: +47 6676 3030  
[infororge@takeda.com](mailto:infororge@takeda.com)

**Österreich**

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

**Polska**

Takeda Polska Sp. z o.o  
tel. + 48 22 608 13 00

**Portugal**

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.  
Tel: + 351 21 120 1457

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Slovenija**

Takeda GmbH, Podružnica Slovenija  
Tel: + 386 (0) 59 082 480

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

Takeda Oy  
Tel. +358 20 746 5000  
[infoposti@takeda.com](mailto:infoposti@takeda.com)

**Κύπρος**

A. POTAMITIS MEDICARE LTD  
Τηλ: +357 22583333  
[info@potamitismedicare.com](mailto:info@potamitismedicare.com)

**Sverige**

Takeda Pharma AB  
Tel: +46 8 731 28 00  
[infosweden@takeda.com](mailto:infosweden@takeda.com)

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel: +371 67840082

**United Kingdom**

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

**Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi**

Tämä lääkevalmiste on saanut ns. ehdollisen myyntiluvan. Se tarkoittaa, että lääkevalmisteesta odotetaan uutta tietoa.

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä ja tarvittaessa päivittää tämän pakkausselosteen.

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on saatavilla Euroopan lääkeviraston verkkosivulla <http://www.ema.europa.eu/>.

-----  
Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain hoitoalan ammattilaisille:

**Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta**

Kertakäyttöinen injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 10,5 ml:lla injektionesteisiin käytettävää vettä siten, että lopullinen pitoisuus on 5 mg/ml. Yhdessä injektiopullossa on 10 %:n ylimäärä, eli yhdessä injektiopullossa on 55 mg Adcetris-valmistetta, ja käyttökuntoon saatetun valmisteen kokonaistilavuus on 11 ml.

1. Suuntaa vesi injektiopullon seinämää kohti, ei siis suoraan kuiva-ainetta tai kakkua päin.
2. Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen helpottamiseksi. EI SAA RAVISTAA.
3. Injektiopulloon muodostuva käyttökuntoon saatettu liuos on kirkasta tai hieman opaalinhoitoista ja väritöntä, ja sen lopullinen pH on 6,6.
4. Käyttökuntoon saatettu liuos on tarkistettava silmämääräisesti vieraiden hiukkasten ja/tai värimuutosten varalta. Jos jompaakumpaa havaitaan, lääkevalmiste pitää hävittää.

**Infuusionesteen valmistus**

Vedä asianmukainen määrä käyttökuntoon saatettua Adcetris-valmistetta injektiopullo(i)sta ja lisää se 0,9-prosentista (9 mg/ml) NaCl-injektionestettä sisältävään infuusiopussiin siten, että lopulliseksi Adcetris-pitoisuudeksi tulee 0,4–1,2 mg/ml.

Suosittelava laimentimen määrä on 150 ml.

Käyttökuntoon saatettu Adcetris voidaan laimentaa myös 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä tai Ringerin laktaatilla.

Sekoita Adcetris-valmisteen sisältävä liuos kääntelemällä pussia varovasti. EI SAA RAVISTAA.

Jos injektiopulloon jää lääkeainetta sen jälkeen, kun laimennettava määrä on poistettu, se pitää hävittää paikallisten ohjeiden mukaisesti.

Käyttövalmiiseen Adcetris-infuusionesteeseen tai infuusiojärjestelmään ei saa lisätä mitään muita lääkevalmisteita. Lääkkeenannon jälkeen infuusioletku on huuhdeltava 0,9-prosenttisella (9 mg/ml) NaCl-injektionesteellä, 5-prosenttisella glukoosi-injektionesteellä tai Ringerin laktaatilla.

Laimennuksen jälkeen Adcetris-liuos annetaan välittömästi suositellulla infuusionopeudella.

Liuksen yhteenlaskettu säilytysaika käyttökuntoon saattamisesta potilaalle antamiseen ei saa olla yli 24 tuntia.

### **Hävittäminen**

Adcetris on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.