

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti turvallisuutta koskevaa uutta 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 monometyyliauristiini 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

Hodgkinin lymfooma

ADCETRIS on tarkoitettu aiemmin hoitamaton, CD30-positiivista levinneisyysasteen IV Hodgkinin lymfoomaa sairastavien aikuispotilaiden hoitoon yhdessä doksorubisiin, vinblastiin ja dakarbatsiin (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.

Systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma

ADCETRIS on tarkoitettu aiemmin hoitamattomasta systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa (sALCL) sairastavien aikuispotilaiden hoitoon yhdessä syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin (CHP) kanssa (ks. kohta 5.1).

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

Ihon T-solulymfooma

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

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

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.

Suosittelu 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).

Aiemmin hoitamattoman systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman hoito

Suositusannos yhdistettynä solunsalpaajahoitoon (syklofosfamidi [C], doksorubisiini [H] ja prednisoni [P] [CHP]) on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona 3 viikon välein yhteensä 6–8 hoitajakson ajan (ks. kohta 5.1).

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

Tutustu ADCETRIS-valmisteen kanssa annettavien, aiemmin hoitamattoman systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman hoitoon käytettävien solunsalpaajien valmisteyhteenvetoihin.

Uusiutunut tai refraktaarinen systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma

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

Suosittelava uusintahoidon aloitusannos potilailla, joilla ADCETRIS-hoito on aiemmin tuottanut vasteen, on 1,8 mg/kg 30 minuuttia kestäväenä 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 hoitajaksoa ja enintään 16 hoitajaksoa (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 kehittyä neutropeniaa, se hoidetaan annosväliä pidentämällä. Katso asianmukaiset monoterapian ja yhdistelmähoitoannossuositukset taulukoista 1 ja 2 (ks. myös kohta 4.4).

Taulukko 1: Annossuositukset neutropenian yhteydessä, monoterapia

| Neutropenian vaikeusaste (oireet ja löydökset [CTCAE- kriteerien^a lyhyt kuvaus]) | Antoaikataulun muutos |
|--|--|
| Aste 1 (< LLN–1 500/mm ³ < LLN–1,5 x 10 ⁹ /l) tai Aste 2 (< 1 500–1 000/mm ³ < 1,5–1,0 x 10 ⁹ /l) | Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla. |
| Aste 3 (< 1 000–500/mm ³ < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l) tai Aste 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l) | Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle ≤ Aste 2 tai lähtötasolle, minkä jälkeen hoitoa jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla ^b . G-CSF- tai GM-CSF-valmisteen antamista myöhempien hoitajaksojen yhteydessä on harkittava, jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai asteen 4 neutropenia. |

^{a.} 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

^{b.} Jos potilaalle kehittyy asteen 3 tai asteen 4 lymfopenia, hoitoa voidaan jatkaa keskeytyksettä.

Taulukko 2: Annossuositukset neutropenian yhteydessä, yhdistelmähoito

| Neutropenian vaikeusaste (oireet ja löydökset [CTCAE- kriteerien^a lyhyt kuvaus]) | Antoaikataulun muutos |
|--|---|
| Aste 1 (< LLN–1 500/mm ³ < LLN–1,5 x 10 ⁹ /l) tai Aste 2 (< 1 500–1 000/mm ³ < 1,5–1,0 x 10 ⁹ /l) Aste 3 (< 1 000–500/mm ³ < 1,0–0,5 x 10 ⁹ /l) tai Aste 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l) | G-CSF-primaariprofylaksia ensimmäisestä annoksesta alkaen suositellaan kaikille yhdistelmähoitoa saaville potilaille. Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla. |

^{a.} Asteikko perustuu Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (NCI) CTCAE-kriteereihin (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.03); ks. neutrofiilit/granulosyytit; LLN (Lower Limit of Normal) = viitevälin alaraja

Perifeerinen neuropatia

Jos hoidon aikana ilmenee perifeeristä sensorista tai motorista neuropatiaa tai se pahenee, katso asianmukaiset monoterapian ja yhdistelmähoidon annossuositukset taulukoista 3 ja 4 (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3: Annossuosituksot ensimmäistä kertaa ilmenevän tai pahenevan perifeerisen sensorisen tai motorisen neuropatian yhteydessä, monoterapia

| Perifeerisen sensorisen tai motorisen neuropatian vaikeusaste (oireet ja löydökset [CTCAE-kriteerien ^a lyhyt kuvaus]) | Annoksen ja antoaikataulun muutos |
|--|--|
| Aste 1 (parestesia ja/tai refleksien heikkeneminen; ei vaikutusta toimintakykyyn) | Jatketaan samalla annoksella ja antoaikataululla. |
| Aste 2 (vaikuttaa toimintakykyyn, mutta ei päivittäisistä toimista suoriutumiseen) | Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle ≤ Aste 1 tai lähtötasolle, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (1,2 mg/kg, enintään 120 mg, kolmen viikon välein). |
| Aste 3 (vaikuttaa päivittäisistä toimista suoriutumiseen) | Lääkkeen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle ≤ Aste 1 tai lähtötasolle, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (1,2 mg/kg, enintään 120 mg kolmen viikon välein). |
| Aste 4 (toimintakykyä heikentävä sensorinen neuropatia tai henkeä uhkaava tai halvaantumiseen johtava motorinen neuropatia) | Hoito lopetetaan. |

^a. 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.

Taulukko 4: Annossuositukset ensimmäistä kertaa ilmenevän tai pahenevan perifeerisen sensorisen tai motorisen neuropatian yhteydessä, yhdistelmähoito

| | Yhdistelmähoito AVD-yhdistelmällä | Yhdistelmähoito CHP-yhdistelmällä |
|--|--|---|
| Perifeerisen sensorisen tai motorisen neuropatian vaikeusaste (oireet ja löydökset [CTCAE-kriteerien^a lyhyt kuvaus]) | Annoksen ja antoaikataulun muutos | Annoksen ja antoaikataulun muutos |
| 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) | Annos pienennetään tasolle 0,9 mg/kg, enintään 90 mg 2 viikon välein. | Sensorinen neuropatia: Jatketaan hoitoa samalla annoksella. Motorinen neuropatia: Annos pienennetään tasolle 1,2 mg/kg, enintään 120 mg 3 viikon välein. |
| Aste 3 (vaikuttaa päivittäisistä toimista suoriutumiseen) | ADCETRIS-valmisteen anto keskeytetään, kunnes toksisuus palautuu tasolle ≤ aste 2, minkä jälkeen hoito aloitetaan uudelleen pienemmällä annoksella (0,9 mg/kg, enintään 90 mg kahden viikon välein). | Sensorinen neuropatia: Annos pienennetään tasolle 1,2 mg/kg, enintään 120 mg 3 viikon välein. Motorinen neuropatia: Hoito lopetetaan. |
| Aste 4 (toimintakykyä heikentävä sensorinen neuropatia tai henkeä uhkaava tai halvaantumiseen johtava motorinen neuropatia) | Hoito lopetetaan. | Hoito lopetetaan. |

^a Asteikko perustuu Yhdysvaltain kansallisen syöpäinstituutin (NCI) CTCAE-kriteereihin (Common Terminology Criteria for Adverse Events, versio 4.03); ks. neuropatia: motorinen neuropatia, sensorinen neuropatia ja neuroopaattinen kipu

Erityiset potilasryhmät

Munuaisten ja maksan vajaatoiminta

Yhdistelmähoito

Munuaisten vajaatoimintapotilaita tulee seurata tarkasti haittatapahtumien varalta. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemusta ADCETRIS-valmisteen käytöstä yhdessä solunsalpaajien kanssa munuaisten vajaatoimintapotilaiden hoitoon tilanteessa, jossa seerumin kreatiinipitoisuus on $\geq 2,0$ mg/dl ja/tai kreatiinipuhdistuma tai laskennallinen kreatiinipuhdistuma on ≤ 40 ml/min. ADCETRIS-valmisteen 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 kestävä laskimoinfuusio kahden viikon välein, kun potilaat saavat ADCETRIS-valmistetta yhdessä AVD-hoidon kanssa. Suositeltava aloitusannos lievää maksan vajaatoimintaa sairastavien potilaiden hoidossa on 1,2 mg/kg 30 minuuttia kestävä laskimoinfuusio kolmen viikon välein, kun potilaat saavat ADCETRIS-valmistetta yhdessä CHP-hoidon kanssa. Kliinisissä tutkimuksissa ei ole saatu kokemusta ADCETRIS-valmisteen 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 $> 3 \times$ ULN tai, mikäli arvojen nousun voidaan kohtuullisesti olettaa johtuvan Hodgkinin lymfooman maksa-affisiosta, $> 5 \times$ 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-kliniisissä tutkimuksissa on havaittu kateenkorvan imukuduskatoa (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 solunsalpaajahoidojen 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 laboratoriotesteillä 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, interstiaalista 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 infektioita (mm. keuhkokuume, stafylokokkibakteremia, sepsis / septinen sokki (mukaan lukien kuolemaan johtaneet) ja herpes zoster, sytomegalovirus (CMV (uudelleenaktivoituminen)) ja opportunistisia infektioita (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 tukihoido.

Perifeerinen neuropatia

ADCETRIS voi aiheuttaa sekä sensorista että motorista perifeeristä neuropatiaa. ADCETRIS-valmisteen aiheuttama perifeerinen neuropatia on yleensä seurausta kumulatiivisesta altistuksesta tälle lääkevalmisteelle ja on useimmissa tapauksissa korjautuvaa. Kliinisissä tutkimuksissa oireet korjautuivat tai lieviytyivät valtaosalla potilaista (ks. kohta 4.8). Potilaiden tilaa on seurattava neuropatiaoireiden varalta. Oireita voivat olla mm. hypoestesia, hyperestesia, parestesia, epämukavuus, 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 (≥ 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.

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

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 glukoosiarvoa 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 injektio-pullo, joka vastaa 0,7 % WHO:n suosittelemasta natriumin 2 g:n päivittäisestä enimmäissaannista aikuisille.

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi.

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 kehittyy neutropenia, ks. annossuositukset neutropenian yhteydessä taulukoista 1 ja 2 (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.

Dokсорubisiini, vinblastiini ja dakarbatsiini (AVD)

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

Brentuksimabivedotiinin samanaikainen anto ei vaikuttanut plasman AVD-altistukseen.

Syklofosfamidi, dokсорubisiini ja prednisoni (CHP)

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

Brentuksimabivedotiinin samanaikaisen annon ei odoteta vaikuttavan CHP-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 4.3).

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 5 kuvattujen haittavaikutusten esiintymistiheydet on määritelty kliinisistä tutkimuksista kerättyjen tietojen perusteella.

Monoterapia

Yhdistetyissä tiedoissa tutkimuksista, joissa ADCETRIS-valmistetta annettiin monoterapiana Hodgkinin lymfoomaa, systeemistä anaplastista suurisoluisia 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. Potilailla 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 (AVD) tai syklofosfamidi, doksorubisiini ja prednisoni (CHP)), katso kyseisten valmisteiden valmisteyhteenvetot.

Tutkimuksissa, joissa ADCETRIS-valmistetta annettiin yhdistelmähoitona 662 potilaalle, joilla oli aiemmin hoitamaton, levinnyt Hodgkinin lymfooma (C25003) ja 223 potilaalle, joilla oli aiemmin hoitamaton CD30-positiivinen perifeerinen T-solulymfooma (PTCL) (SGN35-014), yleisimpiä haittavaikutuksia ($\geq 10\%$) olivat infektiot, neutropenia, perifeerinen sensorinen neuropatia, pahoinvointi, ummetus, oksentelu, ripuli, uupumus, kuume, hiustenlähtö, anemia, painon lasku, stomatiitti, kuumeinen neutropenia, vatsakipu, ruokahalun huononeminen, unettomuus, luustokipu, ihottuma, yskä, hengenahdistus, nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu, perifeerinen motorinen neuropatia, ylähengitystieinfektio ja huimaus.

ADCETRIS-yhdistelmähoitoa saaneessa ryhmässä vakavia haittavaikutuksia esiintyi 34 %:lla potilaista. Vakavia haittavaikutuksia, joita esiintyi $\geq 3\%$:lla potilaista, olivat kuumeinen neutropenia (15 %), kuume (5 %) ja neutropenia (3 %).

Haittatapahtumat johtivat hoidon lopettamiseen 10 %:lla potilaista. Haittatapahtumia, jotka johtivat hoidon lopettamiseen $\geq 2\%$:lla potilaista, olivat perifeerinen sensorinen neuropatia, ja perifeerinen neuropatia.

Haittavaikutustaulukko

ADCETRIS-hoidon haittavaikutusten luokittelussa on käytetty MedDRA-elinjärjestelmäluokitusta ja -terminologiaa (ks. taulukko 5). 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 5: ADCETRIS-valmisteen haittavaikutukset

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

| Elinjärjestelmäluokitus | Haittavaikutukset (monoterapia) | Haittavaikutukset (yhdistelmähoito) |
|---|---|--|
| Luusto, lihakset ja sidekudos | | |
| Hyvin yleinen: | Nivelkipu, lihaskipu | Luustokipu, nivelkipu, lihaskipu, selkäkipu |
| Yleinen: | Selkäkipu | |
| Yleisoreet ja antopaikassa todettavat haitat | | |
| Hyvin yleinen: | Väsytys, kuume, infuusioreaktiot ^a | Väsytys, kuume, |
| Yleinen: | Vilunväristykset | Infuusioreaktiot ^a , vilunväristykset |
| Tutkimukset | | |
| Hyvin yleinen: | Painon lasku | Painon lasku |

^a. Yhdistetty useista haittavaikutustermeistä.

^b. Toksista epidermaalista nekrolyysiä ei ilmoitettu yhdistelmähoitoa saaneilla.

Valikoitujen haittavaikutusten 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 pitkäkestävää (≥ 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 ≥ 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 arvioineissa kliinisissä tutkimuksissa neutropenia johti annosvälin pidentämiseen 19 %:lla potilaista. Asteen 3 neutropeniaa ilmoitettiin 17 %:lla potilaista ja asteen 4 neutropeniaa 41 %:lla potilaista. 2 %:lla potilaista annosta oli pienennettävä ja < 1 % lopetti vähintään yhden tutkimuslääkkeen käytön neutropenian vuoksi.

Kuumeista neutropeniaa ilmoitettiin 20 %:lla potilaista, jotka eivät saaneet G-CSF-valmistetta primaariprofylaksina (ks. kohta 4.2). Kuumeisen neutropenian esiintymistiheys oli 13 % 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 arvioineissa kliinisissä tutkimuksissa 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 AVD-hoidon kanssa arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa hoidon aikana kehittynyttä 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).

ADCETRIS-yhdistelmähoitoa CHP-hoidon kanssa arvioineessa kliinisessä tutkimuksessa hoidon aikana kehittynyttä neuropatiaa esiintyi 52 %:lla potilaista, ja 9 %:lle potilaista kehittyi perifeerinen motorinen neuropatia. Perifeerinen neuropatia johti hoidon lopettamiseen 1 %:lla potilaista, annoksen pienentämiseen 7 %:lla ja annosvälin pidentämiseen < 1 %:lla potilaista. Potilailla, joilla oli perifeeristä neuropatiaa, mediaaniaika perifeerisen neuropatian alkamiseen oli 9,1 viikkoa. Mediaaniannos potilailla, jotka lopettivat hoidon perifeerisen neuropatian vuoksi, oli 5 annosta ADCETRIS + CHP-yhdistelmähoitoa (A + CHP) ennen kuin yksi tai useampia yhdistelmän lääkkeitä lopetettiin.

Potilailla, joilla esiintyi perifeeristä neuropatiaa, mediaaniseuranta-aika hoidon päättymisestä viimeiseen arviointikertaan oli noin 177 viikkoa. Viimeisen arvioinnin ajankohtana perifeerisen neuropatian oireet olivat korjautuneet tai lievittyneet 64 %:lla perifeeristä neuropatiaa kokeneilla potilailla. Mediaaniaika perifeeristen neuropatiatapahtumien alusta niiden korjautumiseen tai lievittymiseen oli 19 viikkoa (vaihteluväli 0–205 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 8 %: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 suurisolainen lymfooma (ks. kohta 5.1). Tässä 36 potilaan tutkimuksessa ei havaittu uusia turvallisuuteen liittyviä huolenaiheita.

Läkkäät

Monoterapia

Läkkäillä potilailla todettu turvallisuusprofiili on yleisesti ottaen vastaava kuin aikuispotilailla todettu. Läkkäät potilaat saattavat kuitenkin olla alttiimpia haittatapahtumille, kuten keuhkokuumeelle, neutropenialle ja kuumeiselle neutropenialle.

Yhdistelmähoito

Läkkäillä (≥ 60 vuoden ikäisillä; $n = 186$ [21 %]) 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 tutkimuskeskuksen 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 tukihoidoa (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 proteolyttisen pilkkoutumisen seurauksena yhtä määriteltä 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 ilmentyy 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 ilmentyy 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 suurisoluista 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_c-ajan muutosta lähtötalanteen ja hoitajakson 1 useiden eri ajankohtien välillä.

Ylempi 90 %:n luottamusväli QT_c-aikaan kohdistuneen keskimääräisen vaikutuksen suhteen oli < 10 msek kaikkina lähtötalanteen jälkeisinä hoitajakson 1 ja hoitajakson 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 ja turvallisuus

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 hoitajakson päivinä 1 ja 15. Tällöin heille annettiin 1,2 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 30 minuuttia kestävästä laskimoinfuusiona sekä doksorubisiinia (25 mg/m²), vinblastiinia (6 mg/m²) ja dakarbatsiinia (375 mg/m²). Annettujen hoitajaksojen mediaanimäärä oli 6 (vaihteluväli 1–6 hoitajaksoa). Taulukossa 6 esitetään yhteenveto potilaiden ja taudin lähtötasotiedoista. Kahden eri hoitoryhmän potilaiden ja tautien lähtötasotietojen välillä ei ollut merkittäviä eroja.

Taulukko 6: Yhteenveto 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 |
| Taudin tiedot | | |
| Mediaaniaika Hodgkinin lymfooman toteamisesta ensimmäiseen annokseen (vaihteluväli) | 0,92 kk (0,1–21,4) | 0,89 kk (0,0–81,4) |
| Taudin levinneisyysaste ^a 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 ^b -riskitekijät, n (%) | | |
| 0–1 | 141 (21) | 141 (21) |
| 2–3 | 354 (53) | 351 (52) |
| 4–7 | 169 (25) | 178 (27) |
| Luuystinaffisiota diagnosoituhetkellä tai tutkimukseenottohetkellä, n (%) | 147 (22) | 151 (23) |
| B-oireita ^a , n (%) | 400 (60) | 381 (57) |

^a Ann Arbor -luokituksen mukaisesti

^b 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 ≥ 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 7 esitetään tehotulokset muokatun etenemättömyysajan ja kokonaisuissaolon (OS) suhteen ITT-populaatioissa ja potilailla, joilla taudin levinneisyysaste oli IV.

Taulukko 7: 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)

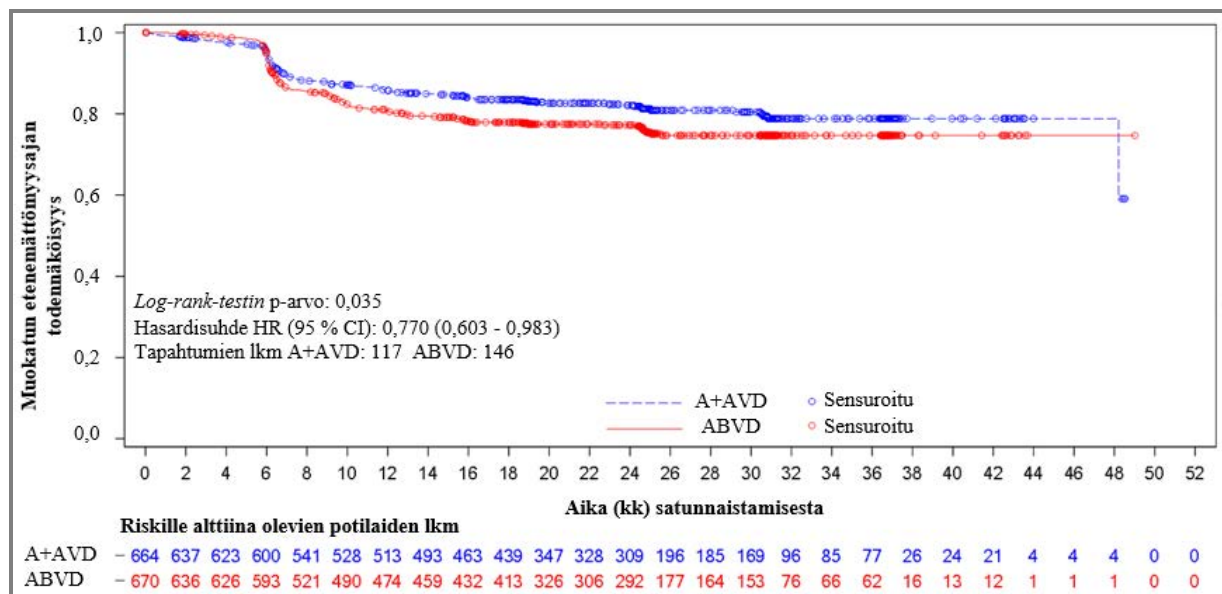
| | Lähtöryhmien mukainen populaatio (ITT) | | | Levinneisyysasteen IV tauti | | |
|---|--|--------------------------------|--|-----------------------------|--------------------------------|---|
| | ADCETRIS + AVD n = 664 | ABVD n = 670 | Stratifioitu hasardisuhde ja p-arvo | ADCETRIS + AVD n = 425 | ABVD n = 421 | Stratifioimaton hasardisuhde ja p-arvo ^c |
| Tapahtumia (%) | 117 (18) | 146 (22) | | 77 (18) | 102 (24) | |
| Riippumattoman arviointielimen arvioima mPFS^a 2 vuoden kohdalla (%) | 82,1 (95 % lv [78,8; 85,0]) | 77,2 (95 % lv [73,7; 80,4]) | 0,77 (95 % lv [0,60; 0,98]) p-arvo = 0,035 | 82,0 (95 % lv [77,8; 85,5]) | 75,3 (95 % lv [70,6; 79,3]) | 0,71 (95 % lv [0,53; 0,96]) p-arvo = 0,023 |
| Kokonaisuissaolo^b Kuolemantapaukset (%) | 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 |

^a. Analyysiajankohtana mPFS-tietojen mediaaniseuranta-aika oli molemmissa ryhmissä 24,6 kk.

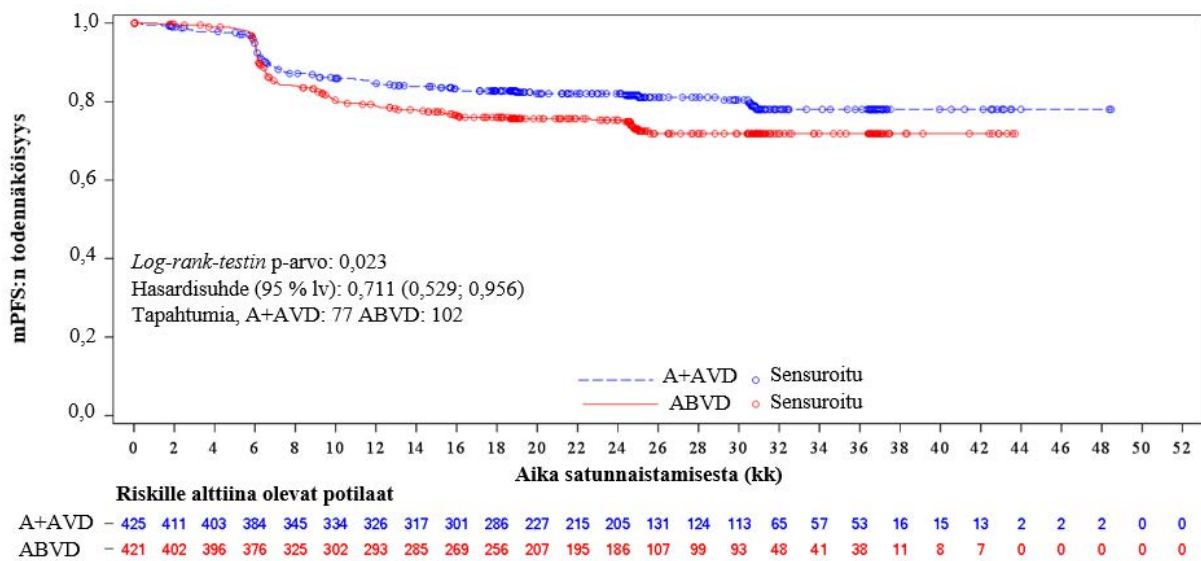
^b. Tiedot perustuvat elossaolon välianalyysiin.

^c. IV asteen taudin p-arvoa ei ole korjattu kerrannaisuuden suhteen.

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



Kuva 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 hoitojakson 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 hoitojakson PET-tutkimuksen löydökset, toisen hoitojakson 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 (≥ 60 -vuotiailla [n = 186] [HR = 1,00; 95 % lv (0,58; 1,72)] ja ≥ 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 (≥ 60 -vuotiaat [n = 118] [HR = 0,80; 95 % lv (0,42; 1,53)] ja ≥ 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 solunsalpaajahoitoa 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 solunsalpaajahoitoa 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 populaatiossaakaan.

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 8. 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 8: 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 |
| Taudin piirteet | | |
| 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 ^a | 47 (28 %) | 40 (24 %) |
| Paras vaste salvage-hoittoon ennen autologista kantasolusiirtoa ^b | | |
| 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 ^b | | |
| 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 %) |

^{a.} Koskee hoitoon vastaamatonta tautia tai taudin etenemistä tai uusiutumista ensilinjan hoidon jälkeen

^{b.} Stratifiointitekijöitä satunnaistamisen yhteydessä

Tehotulokset esitetään taulukossa 9. Ensisijainen päätetapahtuma eli etenemismapaan elossaoloajan piteneminen saavutettiin, ja etenemismapaan elossaoloajan mediaani oli hoitoryhmässä 18,8 kk pidempi.

Taulukko 9: 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

| | ADCETRIS n = 165 | Lume n = 164 | Stratifioitu hasardisuhde |
|---|---|--------------------------------|---|
| Etenemismapaan elossaolo^a | Mediaani riippumattoman arviointielimen mukaan | | |
| | 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 |
| | Mediaani tutkijan mukaan | | |
| | Ei saavutettu (95 % lv [26,4; -]) | 15,8 kk (95 % lv [8,5; -]) | 0,5 (95 % lv [0,36; 0,70]) ^b |
| Kokonaiselossaolo | Kuolemantapauksia (%) | | |
| | 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. Etenemismapaan elossaoloaika ei analysoitu stratifioidulla log-rank-testillä tutkijan mukaan.

Riippumattoman arviointielimen mukaan tehdyissä ennalta määrätyissä etenemismapaan elossaoloajan alaryhmäanalyysissä 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. Analyysissä todettiin johdonmukainen trendi, jossa ADCETRIS-hoitoa saaneet potilaat saavuttivat suuremman hyödyn kuin lumehoitoa saaneet; poikkeuksena olivat ≥ 65 -vuotiaat potilaat (n = 8).

Hoitoryhmän ja lumeryhmän elämänlaadussa ei todettu eroja. Hodgkinin lymfoomaa sairastaneiden, suurentuneen uusiutumisen omaavien potilaiden terveydenhuollon resurssien käyttöä koskeneessa analyysissä 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 analyysissä vahvistettiin, että etenemismapaan elossaoloaika piteni riippumattoman arviointielimen mukaan analysoituna (HR = 0,58 [95 % lv (0,41; 0,81)]).

Riskitekijöiden jälkianalyysit (post hoc)

Jälkianalyysissä arvioitiin suurentuneen riskin (riskitekijöiden määrän) vaikutusta kliiniseen hyötyyn (taulukko 10). 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 10: Yhteenvedo 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 ^a (%) | 9 (43) | 7 (25) | 51 (35) | 68 (50) | 32 (39) | 49 (58) |
| Stratifioitu hasardi-suhde | 1,65 (95 % lv [0,60; 4,55]) ^b | | 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 |
| Kuoleman-tapauksia ^c (%) | 5 (24) | 1 (4) | 23 (16) | 24 (18) | 15 (18) | 16 (19) |
| Stratifioitu hasardi-suhde | 7,94 (95 % lv [0,93; 68,06]) ^b | | 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

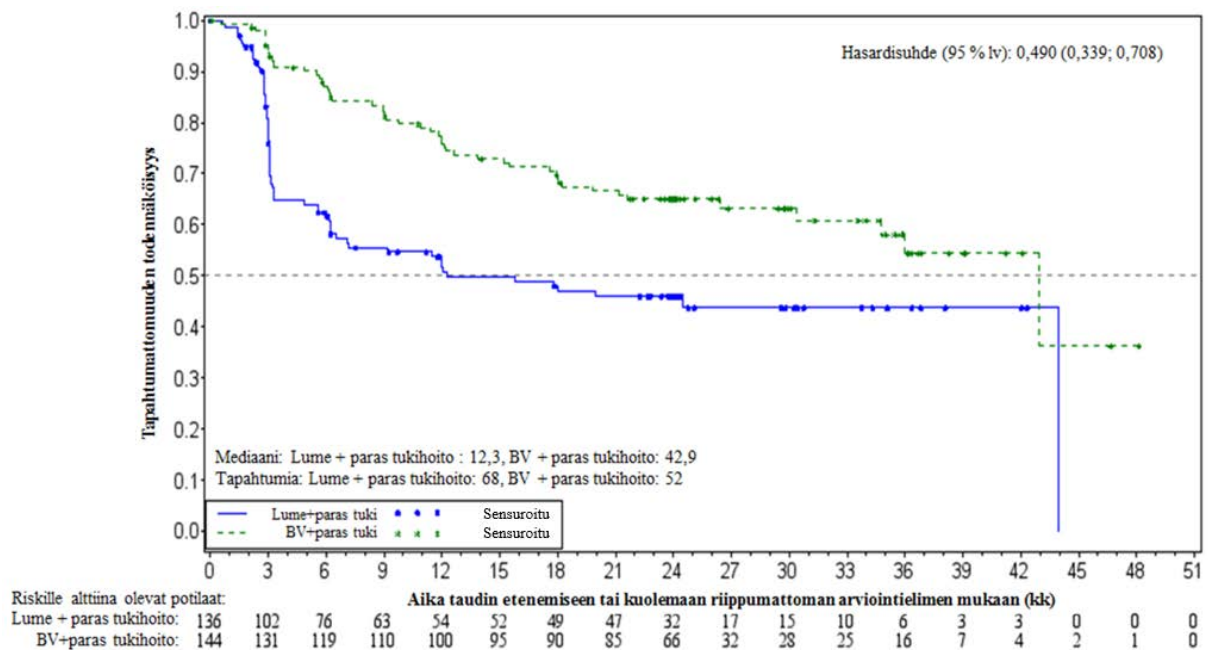
b. Viittaa stratifioimattoman analyysin tuloksiin

c. Kaikki kuolemantapaukset syystä riippumatta

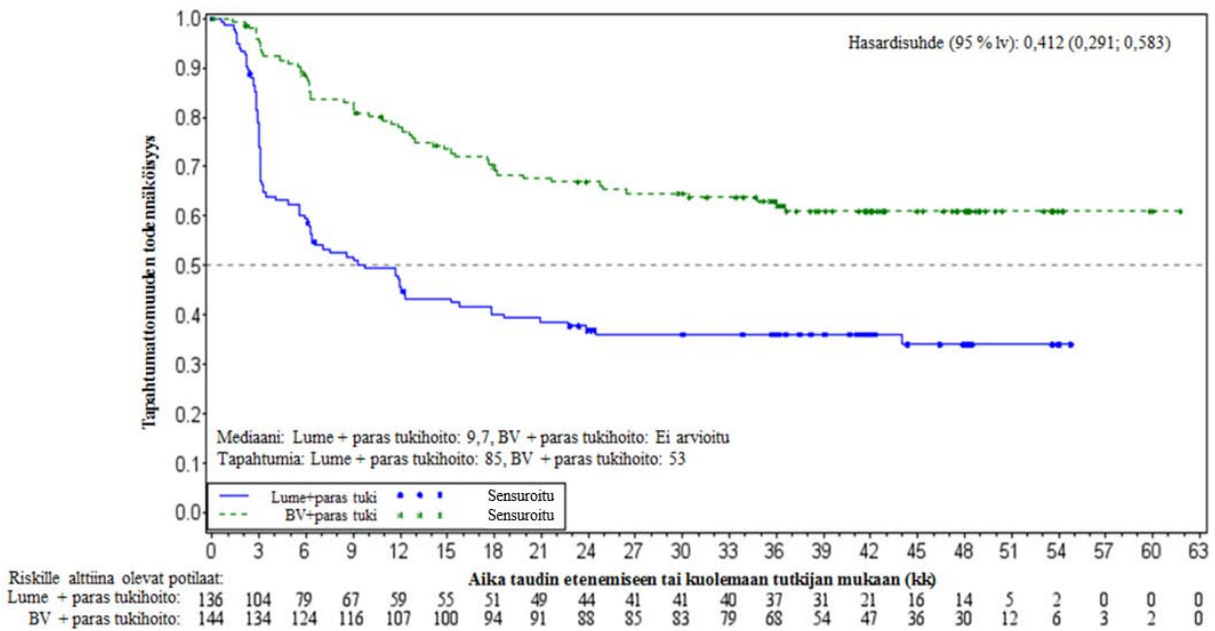
Päivitetyt analyysin ajankohtana (3 seurantavuoden jälkeen) potilailla, joilla oli vähintään 2 riskitekijää, riippumattoman arviointielimen mukaan analysoitu etenemisvapaan elossaolon

hasardisuhde oli 0,49 (95 % lv [0,34; 0,71]) ja tutkijan mukaan analysoitu etenemismuutoksen eelosaolon hasardisuhde 0,41 (95 % lv [0,29; 0,58]) (ks. kuvat 3 ja 4).

Kuva 3: Etenemismuutoksen eelosaolon Kaplan–Meier-kuvaaja riippumattoman arviointielimen mukaan analysoituna potilailla, jolla oli ≥ 2 riskitekijää



Kuva 4: Etenemismuutoksen eelosaolon Kaplan–Meier-kuvaaja tutkijan mukaan analysoituna potilailla, jolla oli ≥ 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 lähtötietojen potilas- ja tautitiedoista, ks. taulukko 11 alla.

Taulukko 11: Yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa koskeneessa faasin 2 tutkimuksessa

| Potilastiedot | n = 102 |
|--|-------------------------------------|
| 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 %) |
| Tautitiedot | |
| Primaaristi refraktaarinen ensilinjan syöpähoidolle ^a | 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 %) |

^a 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 hoitopaksoa ADCETRIS-valmistetta; hoitopaksojen 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 hoitopaksojen 2, 4, 7, 10, 13 ja 16 kohdalla. PET-kuvaukset tehtiin hoitopaksojen 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). Kokonaisuessaolon 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 kokonaisuessaolo 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 12.

Taulukko 12: Tehotulokset uusiutunutta tai refraktaarista Hodgkinin lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-hoitoa 3 viikon välein

| Paras kliininen vaste (n = 102) | IRF n (%) | 95 %:n luottamusväli |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|
| 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 |
| Vasteen kesto | IRF:n arvion mukainen mediaani | 95 %:n luottamusväli |
| Objektiivinen vaste (CR + PR) ^a | 6,7 kuukautta | 3,6; 14,8 |
| Täydellinen remissio (CR) | 27,9 kuukautta | 10,8; EA ^b |
| Kokonaiselossaoloaika | 95 %:n luottamusväli | |
| Mediaani | 40,5 kuukautta | 28,7; 61,9 |
| Arvioitu kokonaiselossaolo 5 vuoden kohdalla | 41 % | 31 %, 51 % |

a. 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).

b. 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 sytostaattihoitoa, 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 vasteprosentti (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 sytostaattihoidojaksoihin (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)

Uudelleenhoidon 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 kestäväenä 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 suurisoluinen lymfooma

Tutkimus SGN35-014

ADCETRIS-valmisteen tehoa ja turvallisuutta arvioitiin satunnaistetussa, kaksoissokkoutetussa, kaksoislumekontrolloidussa, aktiivikontrolloidussa monikeskustutkimuksessa, johon osallistui 452 aiemmin hoitamattomaa CD30-positiivista perifeeristä T-solulymfoomaa sairastavaa potilasta. ADCETRIS- tai lumevalmisteiden lisäksi potilaat saivat syklofosfamidia ([C], doksorubisiinia [H] ja prednisonia [P] (CHP). Tutkimukseen osallistumiseen vaadittiin ≥ 10 %:n immunohistokemiallisesti määritelty CD30-positiivisten solujen ilmentymä. Vain ne potilaat, joilla oli CD30-positiivinen perifeerinen T-solulymfooma ja jotka voivat käyttää syklofosfamidin [C], doksorubisiinin [H], vinkristiinin [O] ja prednisonin [P] (CHOP) yhdistelmähoitoa, otettiin mukaan tutkimukseen. ADCETRIS + CHP -yhdistelmää ei ole tutkittu kaikissa perifeerisen T-solulymfooman alatyypeissä. Ks. taulukosta 13 mukaan otetut perifeerisen T-solulymfooman alatyypit. Tutkimuksen 452 potilaasta 226 satunnaistettiin saamaan ADCETRIS + CHP -hoitoa ja 226 satunnaistettiin saamaan CHOP-hoitoa. Satunnaistamisen stratifiointi tapahtui perifeerisen T-solulymfooman alatyypin (ALK-positiivinen systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma / muut alatyypit) ja International Prognostic Index (IPI) -luokituksen mukaan. Potilaat saivat hoitona ADCETRIS-valmistetta 30 minuuttia kestäväenä laskimoinfuusiona kunkin 21-päiväisen hoitajakson päivänä 1 yhteensä 6–8 hoitajakson ajan sekä CHP-hoitoa. Annettujen hoitajaksojen mediaanimäärä oli 6 (vaihteluväli 1–8 hoitajaksoa); 70 % potilaista sai 6 hoitajaksoa ja 18 % sai 8 hoitajaksoa. Taulukossa 13 esitetään yhteenveto lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista.

Taulukko 13: Yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista aiemmin hoitamattomasta perifeeristä T-solulymfoomasta koskeneessa faasin 3 tutkimuksessa (ITT ja sALCL)

| Potilastiedot | ITT populaatio | | sALCL populaatio ^b | |
|---|------------------|-----------------|-------------------------------|-----------------|
| | ADCETRIS | | ADCETRIS | |
| | + CHP n = 226 | CHOP n = 226 | + CHP n = 162 | CHOP n = 154 |
| Mediaani-ikä (vaihteluväli) | 58.0 (18-85) | 58.0 (18-83) | 55.0 (18-85) | 54.0 (18-83) |
| ≥ 65-vuotiaat potilaat (%) | 69 (31) | 70 (31) | 38 (23) | 36 (23) |
| Miessukupuoli, n (%) | 133 (59) | 151 (67) | 95 (59) | 110 (71) |
| ECOG-toimintakykyluokka, n (%) | | | | |
| 0 | 84 (37) | 93 (41) | 58 (36) | 53 (34) |
| 1 | 90 (40) | 86 (38) | 62 (38) | 61 (40) |
| 2 | 51 (23) | 47 (21) | 41 (25) | 40 (26) |
| Tautitiedot | | | | |
| Diagnoosi, paikallisen arvioinnin mukaan, n (%) ^a | | | | |
| sALCL | 162 (72) | 154 (68) | 162 (100) | 154 (100) |
| ALK-positiivinen | 49 (22) | 49 (22) | 49 (30) | 49 (32) |
| ALK-negatiivinen | 113 (50) | 105 (46) | 113 (70) | 105 (68) |
| Perifeerinen T-solulymfooma (PTCL-NOS) | 29 (13) | 43 (19) | NA | NA |
| Angioimmunoblastinen T-solulymfooma (AITL) | 30 (13) | 24 (11) | NA | NA |
| Aikuisen T-soluleukemia/lymfooma (ATLL) | 4 (2) | 3 (1) | NA | NA |
| Enteropaattinen T-solulymfooma (EATL) | 1 (0) | 2 (1) | NA | NA |
| Mediaaniaika diagnoosista ensimmäiseen annokseen, kk (vaihteluväli) | 0.8 (0, 19) | 0.9 (0, 10) | 0.8 (0, 19) | 0.9 (0, 10) |
| Taudin levinneisyysaste PTCL:n toteamishetkellä, n (%) | | | | |
| Aste I | 12 (5) | 9 (4) | 12 (7) | 7 (5) |
| Aste II | 30 (13) | 37 (16) | 22 (14) | 27 (18) |
| Aste III | 57 (25) | 67 (30) | 29 (18) | 46 (30) |
| Aste IV | 127 (56) | 113 (50) | 99 (61) | 74 (48) |
| IPI - luokitus | | | | |
| 0 | 8 (4) | 16 (7) | 7 (4) | 14 (9) |
| 1 | 45 (20) | 32 (14) | 34 (21) | 18 (12) |
| 2 | 74 (33) | 78 (35) | 58 (36) | 60 (39) |
| 3 | 66 (29) | 66 (29) | 37 (23) | 40 (26) |
| 4 | 29 (13) | 25 (11) | 22 (14) | 16 (10) |
| 5 | 4 (2) | 9 (4) | 4 (2) | 6 (4) |
| Imusolmukealueiden ulkopuolinen tauti diagnoosihetkellä, n (%) | | | | |
| ≤ 1 kohta | 142 (63) | 146 (65) | 94 (58) | 95 (62) |
| > 1 kohta | 84 (37) | 80 (35) | 68 (42) | 59 (38) |
| Luuydinbiopsia lähtötilanteessa, lymfoomaa, n (%) | | | | |
| Kyllä | 30 (13) | 34 (15) | 15 (9) | 13 (8) |
| Ei | 196 (87) | 192 (85) | 147 (91) | 141 (92) |

a. WHO:n vuoden 2008 luokituksen mukaisesti

b. Potilaat, joilla on paikallisesti diagnosoitu sALCL

SGN35-014-tutkimuksen ensisijainen päätetapahtuma oli etenemisvapaa elossaoloaika riippumattoman arviointielimen (IRF) mukaan, minkä määritelmä on satunnaistamispäivästä taudin

ensimmäisen etenemisen dokumentointipäivään kulunut aika, mistä tahansa syystä aiheutunut kuolema tai myöhempi syövän hoitoon tarkoitetun sytostaattihoito jäännöstaadin tai etenevän taudin hoitamiseksi, sen mukaan mikä ilmenee ensin. Hoidon jälkeen konsolidaatiohoitona annettavaa sädehoitoa, hoidon jälkeen perifeerisen veren kantasolujen mobilisoimiseksi annettua sytostaattihoitoa tai konsolidaatiohoitona tehtyä autologista tai allogeenista kantasolusiirtoa ei katsottu taudin etenemiseksi tai uuden syöpähoidon aloittamiseksi.

Tärkeimpiä toissijaisia päätetapahtumia olivat etenemisvapaa elossaoloaika riippumattoman arviointielimen mukaan kun potilailla oli keskuslaboratoriossa vahvistettu systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma, täydellinen remissio riippumattoman arviointielimen mukaan tutkimushoidon päättymisen jälkeen, kokonaiselossaolo ja objektiivinen vasteprocentti riippumattoman arviointielimen mukaan tutkimushoidon päättymisen jälkeen, ja nämä testattiin käyttämällä kiinteää testausmenetelmää, joka noudattelee riippumattoman arviointielimen mukaisen etenemisvapaan elossaoloajan tilastollista merkitsevyyttä.

Ensisijainen päätetapahtuma ja alfasuojatut tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat, jotka arvioitiin hierarkkisesti, saavutettiin. Riippumattoman arviointielimen mukaisen etenemisvapaan elossaoloajan (PFS) mediaani ITT-populaatiossa oli 48,2 kuukautta ADCETRIS + CHP -hoitoryhmässä verrattuna CHOP-ryhmän 20,8 kuukauteen. Stratifioitu hasardisuhde oli 0,71 (95 % lv: 0,54, 0,93, $p = 0,011$), mikä osoittaa 29 %:n pienenemisen PFS-tapahtumien riskissä ADCETRIS + CHP -hoidolla verrattuna CHOP-hoitoon. Kokonaiselossaolon stratifioitu hasardisuhde oli 0,66 (95 % lv: 0,46; 0,95, $p = 0,024$) ja kokonaiselossaoloon liittyvä kuolemanriski oli 34 % pienempi ADCETRIS + CHP -hoidolla verrattuna CHOP-hoitoon.

Etenemisvapaa elossaoloaika riippumattoman arviointielimen mukaan potilailla, joilla oli keskuslaboratoriossa vahvistettu systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma, oli ennalta määritetty keskeinen toissijainen päätetapahtuma. Etenemisvapaan elossaoloajan mediaani riippumattoman arviointielimen mukaan oli 55,7 kuukautta ADCETRIS+CHP -ryhmässä verrattuna 54,2 kuukauteen CHOP-ryhmässä. Stratifioitu hasardisuhde oli 0,59 (95 % lv, 0,42; 0,84), mikä on yhdenmukainen PFS-tapahtumien riskissä havaitun tilastollisesti merkitsevän 41 %:n pienenemän kanssa ADCETRIS + CHP -ryhmässä verrattuna CHOP-ryhmään (p -arvo = 0,003), ks kuva 5 ja taulukko 14.

Alaryhmien analyysejä tehtiin potilailla, joilla oli paikallisesti diagnosoitu systeeminen anaplastinen suurisoluinen lymfooma. Kokonaiselossaolon stratifioitu hasardisuhde oli 0,54 (95 % lv: 0,34; 0,87) ja kuolemanriski oli 46 % pienempi ADCETRIS + CHP -hoidolla verrattuna CHOP-hoitoon, ks. kuva 6. Hoidon lopussa IRF:n arvion mukaisen täydellisen remission osuus oli 71,0 % ADCETRIS + CHP-ryhmän potilailla verrattuna 53,2 %:iin CHOP-ryhmän potilailla, jolloin ero oli 17,7 % (95 % lv: 7,2 %; 28,3 %). Hoidon lopussa IRF:n arvion mukainen objektiivinen vasteprocentti oli 87,7 % ADCETRIS + CHP-ryhmän potilailla verrattuna 70,8 %:iin CHOP-ryhmän potilailla, jolloin ero oli 16,9 % (95 % lv: 8,1 %; 25,7 %). Alaryhmässä, johon kuuluivat ALK-positiivista systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavat potilaat, IRF:n arvion mukaisen etenemisvapaan elossaoloajan stratifioitu hasardisuhde oli 0,29 (95 % lv: 0,11; 0,79), ALK-negatiivisen systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman alaryhmässä se oli 0,65 (95 % lv: 0,44; 0,95).

Taulukko 14. Tehotulokset aiemmin hoitamattoman systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman hoidossa, kun potilaille annettiin 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3-viikkoisen hoitojakson päivänä 1

| | ADCETRIS + CHP n = 162^a | CHOP n = 154^a |
|---|---|-------------------------------------|
| Etenemismvapaa elossaoloaika IRF:n mukaan | | |
| Tapaukset, joissa potilaalla oli PFS-tapahtuma, n (%) | 56 (34) | 73 (48) |
| PFS:n mediaani, kk (95 % lv) | 55,66 (48,20, EA) | 54,18 (13,44, EA) |
| Hasardisuhde (95 % CI) ^b | 0,59 (0,42, 0,84) | |
| p-arvo ^c | 0,0031 | |
| Arvioitu PFS (95 % lv)^d: | | |
| 6 kk:n kohdalla | 88,0 % (81,8 %, 92,2 %) | 68,4 % (60,3 %, 75,2 %) |
| 12 kk:n kohdalla | 78,7 % (71,4 %, 84,4 %) | 60,3 % (51,9 %, 67,6 %) |
| 24 kk:n kohdalla | 68,4 % (60,4 %, 75,2 %) | 53,9 % (45,5 %, 61,5 %) |
| 36 kk:n kohdalla | 65,5 % (57,1 %, 72,7 %) | 50,2 % (41,6 %, 58,1 %) |
| Kokonaiselossaolo (OS)^e | | |
| Kuolemantapausten lukumäärä (%) | 29 (18) | 44 (29) |
| Kokonaiselossaolon mediaani, kk (95 % lv) | EA (EA, EA) | EA (EA, EA) |
| Hazardisuhde (95 % lv) ^b | 0,54 (0,34, 0,87) | |
| p-arvo ^{c,f} | 0,0096 | |
| Täydellinen remissio (CR)^g | | |
| % (95 % lv) | 71 % (63,3 %, 77,8 %) | 53 % (45,0 %, 61,3 %) |
| p-arvo ^{f,h} | 0,0004 | |
| Objektiivinen vasteprosentti (ORR)^g | | |
| % (95 % lv) | 88 % (81,6 %, 92,3 %) | 71 % (62,9 %, 77,8 %) |
| p-arvo ^{f,h} | < 0,0001 | |

CR = täydellinen remissio; IRF = riippumaton arviointielin (Independent Review Facility); EA = ei arvioitavissa; ORR = objektiivinen vasteprosentti; PFS = etenemismvapaa elossaoloaika.

^a. IRF:n arvion mukainen PFS lasketaan käyttämällä potilaita, joilla on keskuslaboratoriossa vahvistettu sALCL (n = 163 A + CHP-ryhmässä ja n = 151 CHOP-ryhmässä). OS, CR ja ORR lasketaan käyttämällä potilaita, joilla on paikallisesti diagnosoitu sALCL).

^b. Hazardisuhde (A + CHP/CHOP) ja 95 %:n luottamusväli perustuvat stratifioituun Coxin suhteellisen vaaran regressiomalliin stratifiointitekijöiden kanssa (ALK-positiivinen sALCL vs. kaikki muut ja lähtötilanteen IPI-luokitus [International Prognostic Index]). Hazardisuhde < 1 suosii A + CHP-ryhmää.

^c. P-arvo lasketaan käyttämällä stratifioitua log-rank-testiä.

^d. PFS arvioidaan käyttämällä Kaplan-Meier-menetelmiä ja 95 %:n luottamusväli lasketaan käyttämällä täydentävää log-log-muunnosmenetelmää.

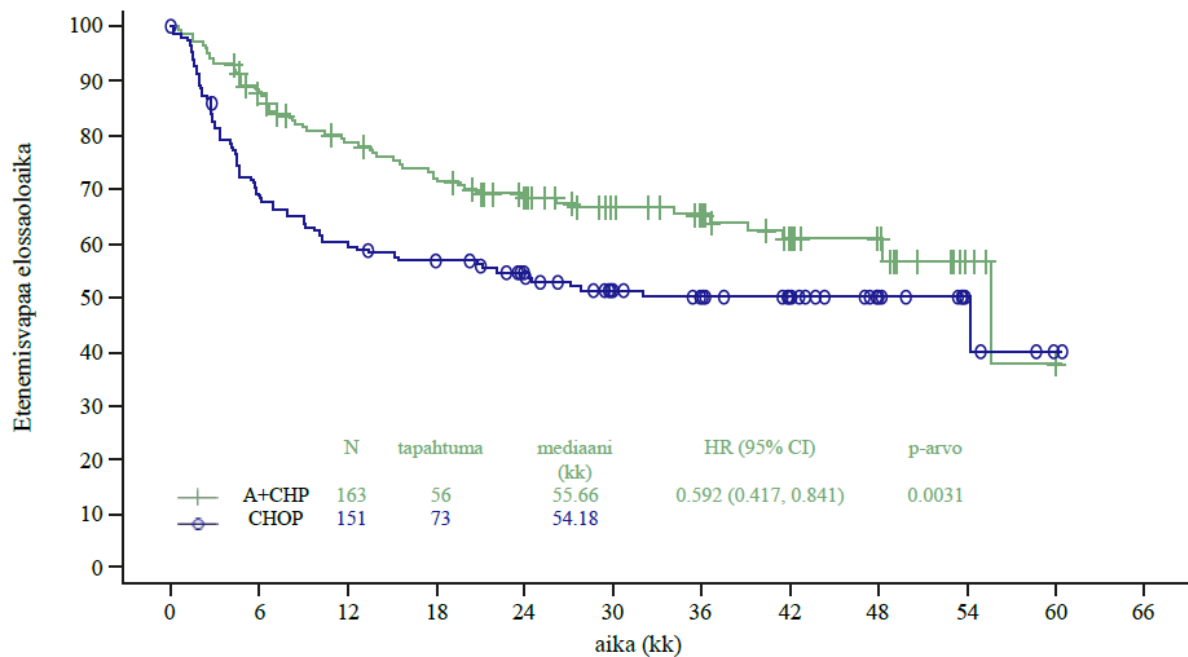
^e. OS:n seuranta-ajan mediaani A + CHP-ryhmässä oli 38,5 kuukautta ja CHOP-ryhmässä 41,0 kuukautta.

^f. P-arvoa ei ole muokattu kerrannaisuuden mukaan.

^g. Vaste 2007 International Working Group Criteria -kriteerien mukaan hoidon lopussa.

^h. P-arvo lasketaan käyttämällä stratifioitua Cochran-Mantel-Haenszel-testiä.

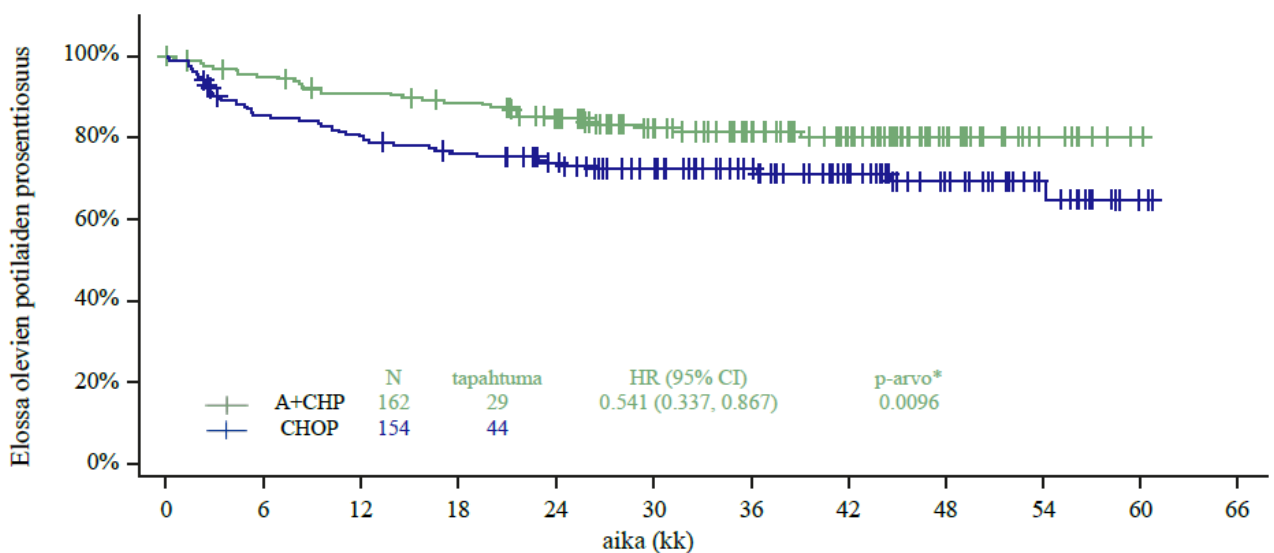
Kuva 5: Etenemisvapaa elossaoloaika riippumattoman arviointielimen mukaan systeemistä anaplastista suurisoluisista lymfoomaa sairastavassa sALCL-populaatiossa (ADCETRIC + CHP vs. CHOP)



Riskille alttiina olevat potilaat

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

Kuva 6: Kokonaiselossaolo sALCL-populaatiossa (ADCETRIS + CHP vs. CHOP)



Riskille alttiina olevat potilaat

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

* P-arvoa ei ole muokattua kerrannaisuuden mukaan.

ADCETRIS-monoterapian tehoa ja turvallisuutta arvioitiin yhdellä hoitoryhmällä tehdyssä avoimessa monikeskustutkimuksessa 58:lla uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavalla potilaalla. Yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista, ks. taulukko 15 alla.

Taulukko 15: Yhteenvedo lähtötilanteen potilas- ja tautitiedoista uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluista 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 ^a | |
| 0 | 19 (33 %) |
| 1 | 38 (66 %) |
| Aiempi autologinen kantasolusiirto | 15 (26 %) |
| Aiempiä solunsalpaajahoidoja (vaihteluväli) | 2 (1–6) |
| Histologisesti vahvistettu CD30-antigeeniä ilmentävä tauti | 57 (98 %) |
| Anaplastinen lymfoomakinaasi (ALK) -negatiivinen tauti | 42 (72 %) |
| Tautitiedot | |
| Primaaristi refraktaarinen ensilinjan syöpähoidolle ^b | 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 pieni (kaikki pieneneminen mukaan lukien) 97 %:lla potilaista. Arvioitu kokonaiselossaolo oli 5 vuoden kohdalla 60 % (95 % Iv [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 16 ja kuvassa 7.

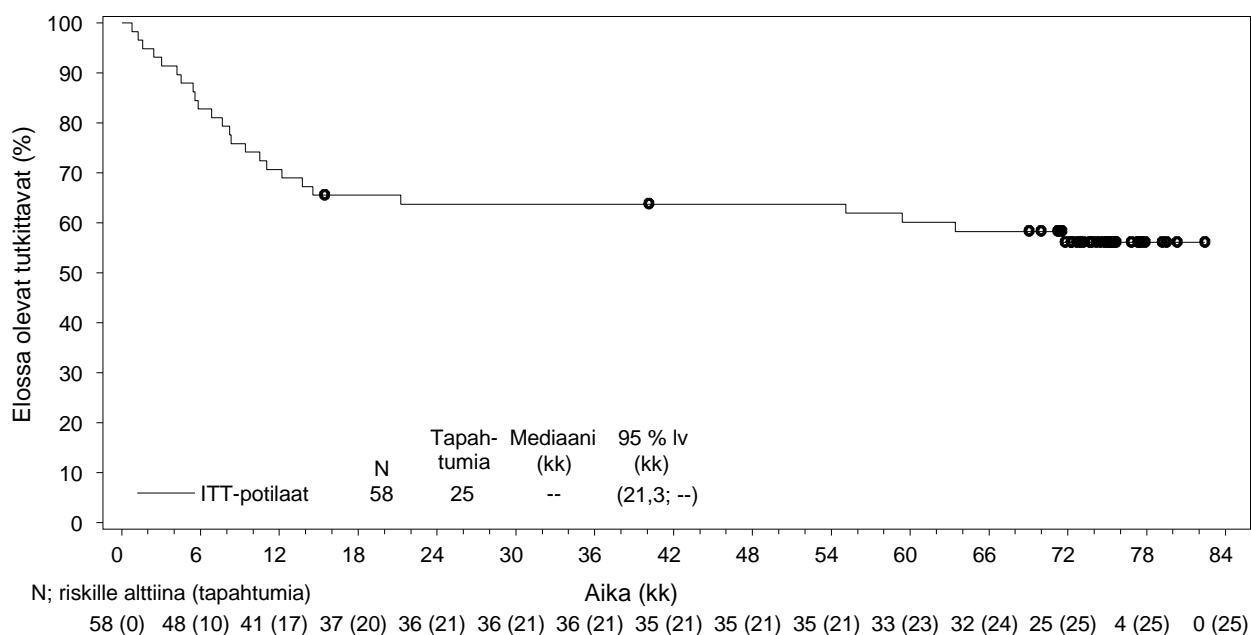
Taulukko 16: Tehotulokset uusiutunutta tai refraktaarista systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3 viikon välein

| Paras kliininen vaste (n = 58) | IRF n (%) | 95 %:n luottamusväli |
|--|---------------------------------------|-----------------------------|
| 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 |
| Vasteen kesto | IRF:n arvion mukainen mediaani | 95 %:n luottamusväli |
| Objektiivinen vaste (CR + PR) ^a | 13,2 | 5,7; 26,3 |
| Täydellinen remissio (CR) | 26,3 | 13,2; EA ^b |
| Etenemisvapaa elossaolo | IRF:n arvion mukainen mediaani | 95 %:n luottamusväli |
| Mediaani | 14,6 | 6,9; 20,6 |
| Kokonaiselinaika | Mediaani | 95 %:n luottamusväli |
| Mediaani | Ei saavutettu | 21,3, EA ^b |

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 7: 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 %). Objekttiivinen vasteprosentti 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-solulyymfooma

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-solulyymfooma. CD30-positiivisuus määriteltiin seuraavasti: immunohistokemiallisessa määrittelyssä (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]) ≥ 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 17 on yhteenveto potilaiden ja taudin tiedoista lähtötilanteessa.

Taulukko 17: 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) |
| Taudin piirteet | | |
| 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 ^a) | 32 (67) | 30 (61) |
| pcALCL, n (%) | 16 (25) | 15 (23) |
| Ihoon rajoittuva | 9 (56) | 11 (73) |
| Tautiaffisiota muualla kuin ihossa | 7 (44) | 4 (27) |

^a. 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 sytostaattihoito (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 18 esitetään ORR4-tulokset ja muut tärkeimmät toissijaiset päätetapahtumat.

Taulukko 18: Tehotulokset ihon T-solulymfoomaa sairastavilla potilailla, jotka saivat 1,8 mg/kg ADCETRIS-valmistetta 3 viikon välein (ITT-populaatio)

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

^a 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. Analyyseissä 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 %.

Pediatriset 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 pediatrisella 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 pediatrisilla 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 hoidossa kaikissa pediatriisissa potilasryhmissä hoidettaessa Hodgkinin lymfoomaa ja anaplastista suurisoluista lymfoomaa (ks. kohdasta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa tätä lääkevalmistetta koskevat uudet tiedot, ja tarvittaessa tämä valmisteyhteenveto päivitetään.

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. Altistukset 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 %.

ADCETRIS-valmisteen farmakokinetiikkaa yhdessä CHP-hoidon kanssa arvioitiin yhdessä vaiheen 3 tutkimuksessa 223 potilaan joukossa (SGN35-014). Kun potilaille oli annettu useita ADCETRIS-annoksia (1,8 mg/kg) laskimoinfuusiona 3 viikon välein, ADC:n ja MMAE:n farmakokinetiikka oli samanlaista kuin monoterapian jälkeen.

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 ≥ 65 – < 75-vuotiaita ja 17 potilasta ≥ 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 ≥ 65 – < 75 v ja 17 potilaan ikä ≥ 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 $\cdot\text{vrk/ml}$ (AUC) ja 1,92 päivää (T_{max}), ja 12-vuotiailla ja sitä vanhemmilla 6,33 ng/ml (C_{max}), 42,3 ng $\cdot\text{vrk/ml}$ (AUC) ja 1,82 päivää (T_{max}). Lääkevasta-ainepositiivisiksi todetuilla pediatrisilla 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 suvunjakamiskykyä 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)

α,α -trehaloosidihydraatti

Polysorbaatti 80

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, tätä lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kesto aika

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 injektioipullo, jossa butyylikumitulppa ja alumiinista/muovista valmistettu repäisysinetti.

Pakkaus sisältää yhden injektioipullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Yleiset varotoimet

Syöpälääkevalmisteiden asianmukaista käsittelyä ja hävittämistä koskevia ohjeita on noudatettava.

Tämän lääkevalmisteen käsittelyssä on noudatettava asianmukaista aseptista tekniikkaa.

Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

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

1. Suuntaa vesi injektioipullon seinämää kohti, ei siis suoraan kuiva-ainetta/kakkua päin.
2. Pyörittele injektioipulloa varovasti liukenemisen helpottamiseksi. EI SAA RAVISTAA.
3. Injektioipulloon 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 injektioipullo(i)sta ja lisää se 0,9-prosenttista (9 mg/ml) NaCl-injektioneestettä 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-injektioneesteellä tai Ringerin laktaattiliuoksella.

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

Jos injektioipulloon 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-injektioneesteellä, 5-prosenttisellä glukoosi-injektioneesteellä tai Ringerin laktaattiliuoksella.

Laimennuksen jälkeen ADCETRIS-liuos annetaan välittömästi suositellulla infuusionopeudella.

Liuksen 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 19: 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 ^a] | Laimennettava kokonaistilavuus ^b = 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 ^c | 180 mg ^d | 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.
- Suosittelu enimmäisannos on 180 mg.

Taulukko 20: 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 ^a] | Laimennettava kokonaistilavuus ^b = 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 ^c | 120 mg ^d | 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 kahden viikon välein yhdistelmähoitona tai kolmen viikon välein kun on tarpeen käyttää pienempää monoterapia-annosta.
- Jos potilas painaa yli 100 kg, annos lasketaan 100 kg painavalle potilaalle.
- Yhdistelmähoitonsuositeltu 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: 19. syyskuuta 2019

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 107 c artiklan 7 kohdassa, ja kaikissa luettelon myöhemmissä päivityksissä, jotka on julkaistu Euroopan lääkeviraston verkkosivuilla.

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

- **Riskienhallintasuunnitelma (RMP)**

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

Päivitetty RMP tulee toimittaa

- Euroopan lääkeviraston pyynnöstä
- kun riskienhallintajärjestelmää 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 toteuttaa asetuksen (EY) N:o 726/2004 14 a artiklan 4 kohdan nojalla seuraava toimenpide mainittuun määräaikaan mennessä:

| Kuvaus | Määräaika |
|---|--|
| Pitää tehdä yhden tutkimushaaran tutkimus samanlaisessa potilasryhmässä kuin systeemistä anaplastista suurisoluista lymfoomaa sairastavat potilaat; tutkimuksessa pitää tarkastella CHMP:n hyväksymään tutkimussuunnitelmaan (tutkimus C25006) perustuen vasteprocenttia, 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, α,α -trehaloosidihydraatti, polysorbaatti 80
Katsota 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 turvallisuutta koskevaa uutta tietoa. Voit auttaa ilmoittamalla kaikista mahdollisesti saamistasi haittavaikutuksista. Ks. Kohdan 4 lopusta, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

Lue tämä pakkausseloste huolellisesti ennen kuin aloitat tämän 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, kerro niistä lääkärille. 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.

Hodgkinin lymfooma, systeeminen anaplastinen suurisolainen lymfooma ja ihon T-solulymfooma ovat veren valkosolujen syöpäsairauksia.

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 ainoana lääkkeenä pienentämään klassisen Hodgkinin lymfooman uusiutumisen riskiä autologisen kantasolusiirron jälkeen potilailla, joilla on tiettyjä riskitekijöitä.

Adcetris-valmistetta käytetään myös 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.

Systeeminen anaplastinen suurisolainen lymfooma on non-Hodgkin-lymfooman tyyppi, jota esiintyy imusolmukkeissa ja/tai muualla elimistössä.

Adcetris-valmistetta käytetään systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman hoitoon, kun potilas ei ole saanut aiempia hoitoja. Adcetris annetaan yhdessä syklofosfamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa. Ne ovat muita näiden sairauksien hoitoon käytettäviä syöpälääkkeitä.

Adcetris-valmistetta käytetään myös systeemisen anaplastisen suurisoluisen lymfooman hoitoon, jos:

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

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

Adcetris-valmistetta käytetään ihon T-solulymfooman hoitoon potilailla, jotka ovat aiemmin saaneet vähintään yhtä verenkierron mukana kulkeutuvaa syöpälääkettä.

2. Mitä sinun on tiedettävä, ennen kuin saat 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, lihaskuivoutta, 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 lääkkeitä
- 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 kuumetta. Kuumeen ja matalan valkosoluarvon yhdistelmä voi olla vakavan infektion merkki
- jos sinulla on huimausta, vähävirtaisuutta, sekavuutta, oksentelua, pahoinvointia, turvotusta, hengenahdistusta tai sydämen rytmihäiriöitä (kyseessä voi olla tuumorilyysioireyhtymän tunnettu, mahdollisesti henkeä uhkaava komplikaatio)

- jos sinulla esiintyy flunssankaltaisia oireita, joiden jälkeen kehittyi 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 epidermaalisenä 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 lisääntyneitä virtsaamistarvetta, lisääntyneitä janon tunnetta, lisääntyneitä 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 lääkeannoksen 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 doksorubisiinin, vinblastiinin ja dakarbatsiinin kanssa, tavanomainen Adcetris-annos on 1,2 mg/kg kahden viikon välein 6 kuukauden ajan.
- Kun Adcetris annetaan yhdessä syklofosamidin, doksorubisiinin ja prednisonin kanssa, tavanomainen Adcetris-annos on 1,8 mg/kg kolmen viikon välein noin 4–6 kuukauden ajan.

Jos haluat lisätietoa näiden Adcetris-valmisteen kanssa annettavien 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 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, muistinmenetykset, näön hämärtyminen tai näönmenetykset, 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)
- verihutaleiden määrän väheneminen
- huimaus

- rakkulat, jotka voivat karstoittua tai rupeutua
- verensokeriarvon nousu
- maksaentsyymiarvojen 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 Adcetris-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
- ruokahalun huononeminen
- unettomuus
- luustokipu
- rakkulat, jotka voivat karstoittua tai rupeutua

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

- verenmyrkytys (sepsis) ja/tai septinen sokki (verenmyrkytyksen henkeä uhkaava muoto); keuhkokuume
- suun aristus tai tulehdus
- aristavat, kellertävät, koholla olevat läiskät suussa (sammias)
- kutina
- verensokeriarvon nousu
- maksaentsyymiarvojen 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

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

Haettavaikutuksista ilmoittaminen

Jos havaitset haettavaikutuksia, kerro niistä lääkärille. Tämä koskee myös sellaisia mahdollisia haettavaikutuksia, joita ei ole mainittu tässä pakkausselosteessa. Voit ilmoittaa haettavaikutuksista myös suoraan [liitteessä V](#) luetellun kansallisen ilmoitusjärjestelmän kautta. Ilmoittamalla haettavaikutuksista 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 pidä 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, α,α -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
Tél/Tel: +32 2 464 06 11
takeda-belgium@takeda.com

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France
Tél. +33 1 46 25 16 16

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma sp. z o.o.
Tel: + 48 22 608 13 00

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Tämä pakkausseloste on tarkistettu viimeksi

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

Euroopan lääkevirasto arvioi vähintään kerran vuodessa uudet tiedot tästä lääkkeestä, ja tarvittaessa tämä pakkausseloste päivitetään.

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

Seuraavat tiedot on tarkoitettu vain terveydenhuollon ammattilaisille:

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyyden parantamiseksi on annetun valmisteen nimi ja eränumero dokumentoitava selkeästi

Hävittäminen

Adcetris on tarkoitettu vain yhtä käyttökertaa varten.

Käyttämätön valmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

Ohjeet käyttökuntoon saattamisesta

Kertakäyttöinen injektiopullo saatetaan käyttökuntoon 10,5 ml:lla injektioneiteisiin 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-injektioneitettä 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-injektioneiteellä 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-injektioneiteellä, 5-prosenttisella glukoosi-injektioneiteellä tai Ringerin laktaatilla.

Laimennuksen jälkeen Adcetris-liuos annetaan välittömästi suositellulla infuusionopeudella.

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

LIITE IV

**TIETEELLISET PÄÄTELMÄT JA PERUSTEET MYYNTILUPIEN EHTOJEN
MUUTTAMISELLE**

Tieteelliset päätelmät

Ottaen huomioon arviointiraportin, jonka lääketurvallisuuden riskinarviointikomitea (PRAC) on tehnyt yllä mainittua lääkevalmistetta koskevan, määrätyn myyntiluvan myöntämisen jälkeisen non-interventionaalisen turvallisuustutkimuksen (PASS) lopullisesta tutkimusraportista, lääkevalmistekomitean (CHMP) päätelmät ovat seuraavat:

Tällä hetkellä iäkkäiden potilaiden brentuksimabivedotiinihoitoa (monoterapiana) koskevasta turvallisuusprofiilista sanotaan valmisteyhteenvedon kohdassa 4.8 seuraavaa: ”iäkkäillä potilailla todettu turvallisuusprofiili vastasi aikuispotilailla todettua”. Myyntiluvan haltijan toimittamien tietojen perusteella tämän toteamuksen ei katsota olevan riittävä. Keuhkokuumeen, kuumeisen neutropenian ja neutropenian ilmaantuvuudet olivat \geq 65-vuotiailla potilailla huomattavan erilaiset kuin $<$ 65-vuotiailla potilailla. Kuten myyntiluvan haltija myös toteaa, vanhempi ikä on lisäksi mm. neutropenian ja kuumeisen neutropenian esiintymisen tärkeä riskitekijä.

Tämän vuoksi PASS-tutkimuksen lopullisesta tutkimusraportista saatujen tietojen valossa PRAC katsoi, että valmistetietojen muuttaminen oli perusteltua.

Lääkevalmistekomitea (CHMP) on yhtä mieltä PRAC:n tekemistä päätelmistä.

Myyntilupien ehtojen muuttamista puoltavat perusteet

Yllä mainittua lääkevalmistetta tarkastelevan tutkimuksen tuloksia koskevien tieteellisten päätelmien perusteella lääkevalmistekomitea katsoo, että tämän lääkevalmisteen hyöty-haittatasapaino on muuttumaton edellyttäen, että valmistetietoja muutetaan ehdotetulla tavalla.

Lääkevalmistekomitea on sitä mieltä, että yllä mainitun lääkevalmisteen myyntilupaa tulee muuttaa.