

PRILOG I.

SAŽETAK OPISA SVOJSTAVA LIJEKA

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

1. NAZIV LIJEKA

ADCETRIS 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 50 mg brentuksimab vedotina.

Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), jedan ml sadrži 5 mg brentuksimab vedotina.

ADCETRIS je konjugat protutijela i lijeka kojeg čini monoklonsko protutijelo protiv CD30 (rekombinantni kimerni imunoglobulin G1 [IgG1] proizvedeno tehnologijom rekombinantne DNK na stanicama jajnika kineskog hrčka), koje je kovalentno vezano za antimikrotubularnu tvar monometil auristatin E (MMAE).

Pomoćne tvari s poznatim učinkom

Jedna bočica sadrži približno 13,2 mg natrija.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli kolačić ili prašak.

4. KLINIČKI PODACI

4.1 Terapijske indikacije

Hodgkinov limfom

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim CD30+ Hodgkinovim limfomom (HL) u 4. stadiju, u kombinaciji s doksorubicinom, vinblastinom i dakarbazinom (AVD) (vidjeti dio 4.2 i 5.1).

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon transplantacije autolognih matičnih stanica (ASCT) (vidjeti dio 5.1).

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom CD30+ Hodgkinovog limfoma (HL):

1. nakon ASCT-a ili
2. nakon najmanje dva prethodna ciklusa liječenja kad ASCT ili kombinirana kemoterapija nije terapijska opcija.

Sistemska anaplastična velikostanična limfoma

ADCETRIS je u kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom i prednisonom (CHP) indiciran za liječenje odraslih bolesnika s prethodno neliječenim sistemskim anaplastičnim velikostaničnim limfomom (vidjeti dio 5.1).

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sALCL-a.

Kožni limfom T-stanica

ADCETRIS je indiciran za liječenje odraslih bolesnika s CD30+ kožnim limfomom T-stanica (CTCL) nakon najmanje 1 prethodne sistemske terapije (vidjeti dio 5.1).

4.2 Doziranje i način primjene

ADCETRIS treba primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni antitumorskih lijekova.

Doziranje

Prethodno neliječeni HL

Preporučena doza u kombinaciji s kemoterapijom (doksorubicin [A], vinblastin [V] i dakarbazin [D] [AVD]) je 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta na 1. i 15. dan svakog 28-dnevnog ciklusa, tijekom 6 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Primarna profilaksa s faktorom rasta (G-CSF) preporučuje se, počevši od prve doze, za sve bolesnike s prethodno neliječenim HL-om koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kemoterapeutike koji se u bolesnika s prethodno neliječenim HL-om primjenjuju u kombinaciji s lijekom ADCETRIS.

HL s povećanim rizikom od relapsa ili progresije bolesti

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Terapiju lijekom ADCETRIS treba započeti nakon oporavka od ASCT-a temeljem kliničke procjene. Ti bolesnici trebaju primiti do 16 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Relaps ili refraktorni oblik HL-a

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Preporučena početna doza za ponovno liječenje bolesnika--koji su prethodno postigli odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna. Alternativno, liječenje se može započeti prethodno primijenjenom podnošljivom dozom (vidjeti dio 5.1).

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje trebaju primiti najmanje 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa (približno 1 godinu) (vidjeti dio 5.1).

Prethodno neliječeni sALCL

Preporučena doza u kombinaciji s kemoterapijom (ciklofosamid [C], doksorubicin [H] i prednizon [P]; [CHP]) je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u 6 do 8 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Primarna profilaksa s G-CSF-om, počevši od prve doze, preporučuje se za sve bolesnike s prethodno neliječenim sALCL-om koji primaju kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Pogledajte sažetak opisa svojstava lijeka za kemoterapeutike koji se u bolesnika s prethodno neliječenim sALCL-om primjenjuju u kombinaciji s lijekom ADCETRIS.

Relaps ili refraktorni oblik sALCL-a

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Preporučena početna doza za ponovno liječenje bolesnika koji su prethodno postigli odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna. Alternativno, liječenje se može započeti sa zadnjom primijenjenom, dobro podnesenom dozom (vidjeti dio 5.1).

Liječenje treba nastaviti do progresije bolesti ili do pojave neprihvatljive toksičnosti (vidjeti dio 4.4).

Bolesnici u kojih se postigne stabilizacija bolesti ili poboljšanje trebaju primiti najmanje 8 ciklusa do najviše 16 ciklusa (približno 1 godinu) (vidjeti dio 5.1).

CTCL

Preporučena doza je 1,8 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.

Bolesnici s CTCL-om trebaju primiti do 16 ciklusa (vidjeti dio 5.1).

Općenito

Ako bolesnik ima tjelesnu težinu veću od 100 kg, za izračunavanje doze koristi se težina od 100 kg (vidjeti dio 6.6).

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku prije primjene svake doze ovog lijeka (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba nadzirati tijekom i nakon infuzije (vidjeti dio 4.4).

Prilagodbe doze

Neutropenija

Ako se neutropenija razvije tijekom liječenja, treba odgoditi primjenu sljedeće doze. U tablici 1 i 2 navedene su preporuke za adekvatno doziranje za monoterapiju i kombiniranu terapiju (vidjeti također dio 4.4).

Tablica 1: Preporuke za doziranje kod neutropenije za monoterapiju

Stupanj težine neutropenije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAE ^a])	Prilagodba rasporeda doziranja
Stupanj 1 (< DGN - 1500/mm ³ < DGN - 1,5 x 10 ⁹ /l) ili Stupanj 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Nastavite s istom dozom prema istom rasporedu.
Stupanj 3 (< 1000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) ili Stupanj 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Nemojte primijeniti dozu sve dok se vrijednosti neutrofila ne vrate na stupanj toksičnosti ≤ 2 ili na početnu vrijednost, a potom nastavite liječenje istom dozom prema istom rasporedu ^b . Kod bolesnika koji razviju neutropeniju 3. ili 4. stupnja razmotrite upotrebu G-CSF ili GM-CSF u sljedećim ciklusima.

^a. Stupnjevanje na temelju verzije 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neutrofilni/granulociti; DGN = donja granica normale

^b. Bolesnici koji razviju stupanj 3 ili stupanj 4 limfopenije mogu nastaviti liječenje bez prekida.

Tablica 2: Preporuke za doziranje kod neutropenije tijekom kombinirane terapije

Stupanj težine neutropenije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAE ^a])	Prilagodba rasporeda doziranja
Stupanj 1 (< DGN - 1500/mm ³ < DGN - 1,5 x 10 ⁹ /l) ili Stupanj 2 (< 1500 - 1000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l) Stupanj 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) ili Stupanj 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Primarna profilaksa s G-CSF-om, počevši od prve doze, preporučuje se za sve bolesnike koji primaju kombiniranu terapiju. Nastavite s istom dozom prema istom rasporedu.

^a. Stupnjevanje na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neutrofilni/granulociti; DGN = donja granica normale.

Periferna neuropatija

Ako tijekom liječenja dođe do pogoršanja postojeće ili pojave novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije, u tablici 3 i 4 navedene su preporuke za odgovarajuće doziranje za monoterapiju i kombiniranu terapiju (vidjeti dio 4.4).

Tablica 3: Preporuke za doziranje kod pogoršanja postojeće ili novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije za monoterapiju

Težina periferne senzorne ili motoričke neuropatije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAE ^a])	Prilagodba doze i rasporeda
Stupanj 1 (parestezija i/ili gubitak refleksa, bez gubitka funkcije)	Nastavite s istom dozom i prema istom rasporedu
Stupanj 2 (smanjenje funkcionalnih sposobnosti, ali ne i aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odgodite primjenu doze sve dok se toksičnost ne vrati na stupanj ≤ 1 ili početnu vrijednost, a onda ponovno započnite liječenje smanjenom dozom od 1,2 mg/kg, do maksimalnih 120 mg svaka 3 tjedna
Stupanj 3 (smanjenje aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odgodite primjenu doze sve dok se toksičnost ne vrati na stupanj ≤ 1 ili početnu vrijednost, a onda ponovno započnite liječenje smanjenom dozom od 1,2 mg/kg do maksimalno 120 mg svaka 3 tjedna
Stupanj 4 (onesposobljavajuća senzorna neuropatija ili motorička neuropatija koja je opasna po život ili uzrokuje paralizu)	Prekinite liječenje

^a. Stupnjevanje na temelju verzije 3.0 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neuropatija: motorička; neuropatija: senzorna i neuropatska bol.

Tablica 4: Preporuke za doziranje kod pogoršanja postojeće ili novonastale periferne senzorne ili motoričke neuropatije tijekom kombinirane terapije

	Kombinirana terapija s AVD-om	Kombinirana terapija s CHP-om
Težina periferne senzorne ili motoričke neuropatije (znakovi i simptomi [skraćeni opis CTCAE ^a])	Prilagodba doze i rasporeda	Prilagodba doze i rasporeda
Stupanj 1 (parestezija i/ili gubitak refleksa, bez gubitka funkcije)	Nastavite s istom dozom prema istom rasporedu.	Nastavite s istom dozom prema istom rasporedu.
Stupanj 2 (smanjenje funkcionalnih sposobnosti, ali ne i aktivnosti u svakodnevnom životu)	Smanjite dozu na 0,9 mg/kg do maksimalno 90 mg svaka 2 tjedna.	Senzorna neuropatija: nastavite liječenje s istom razinom doze. Motorička neuropatija: smanjite dozu na 1,2 mg/kg do maksimalno 120 mg svaka 3 tjedna.
Stupanj 3 (smanjenje aktivnosti u svakodnevnom životu)	Odgodite liječenje lijekom ADCETRIS sve dok toksičnost nije na stupnju ≤ 2 , a onda ponovno započnite liječenje smanjenom dozom od 0,9 mg/kg do maksimalno 90 mg svaka 2 tjedna.	<u>Senzorna neuropatija:</u> smanjite dozu na 1,2 mg/kg do maksimalno 120 mg svaka 3 tjedna. <u>Motorička neuropatija:</u> Prekinite liječenje.
Stupanj 4 (onesposobljavajuća senzorna neuropatija ili motorička neuropatija koja je opasna po život ili uzrokuje paralizu)	Prekinite liječenje.	Prekinite liječenje.

^a. Stupnjevanje na temelju verzije 4.03 Zajedničkih terminoloških kriterija za nuspojave (CTCAE) Nacionalnog instituta za rak (NCI); vidjeti neuropatija: motorička; neuropatija: senzorna; i neuropatska bol.

Posebne skupine bolesnika

Oštećenja bubrega i jetre

Kombinirana terapija

Bolesnike s oštećenjem bubrega mora se pažljivo nadzirati radi štetnih događaja. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o primjeni lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom u bolesnika s oštećenjem funkcije bubrega, gdje je vrijednost serumskog kreatinina $\geq 2,0$ mg/dl i/ili su klirens kreatinina ili izračunati klirens kreatinina ≤ 40 ml/minuti. Upotrebu lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom treba izbjegavati u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega.

Bolesnike s oštećenjem jetre mora se pažljivo nadzirati radi nuspojava. Preporučena početna doza za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre koji primaju ADCETRIS u kombinaciji s AVD-om je 0,9 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 2 tjedna. Preporučena početna doza za bolesnike s blagim oštećenjem funkcije jetre koji primaju ADCETRIS u kombinaciji s CHP-om iznosi 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Nema podataka iz kliničkih ispitivanja o upotrebi lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, gdje je vrijednost ukupnog bilirubina $> 1,5$ puta veća od gornje granice normale (GGN) (osim ako se ne radi o Gilbertovom sindromu), ili su aspartat aminotransferaza (AST) ili alanin aminotransferaza (ALT) > 3 puta veći od GGN-a, ili > 5 puta veći od GGN ako se njihova povišena vrijednost može opravdano povezati s prisustvom HL-a u jetri. Upotrebu lijeka ADCETRIS u kombinaciji s kemoterapijom treba izbjegavati u bolesnika s umjerenim i teškim oštećenjem funkcije jetre.

Monoterapija

Preporučena početna doza u bolesnika s teškim oštećenjem funkcije bubrega je 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Bolesnike s oštećenjem funkcije bubrega mora se pažljivo nadzirati radi nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Preporučena početna doza u bolesnika s oštećenjem funkcije jetre je 1,2 mg/kg primijenjena kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Bolesnike s oštećenjem funkcije jetre mora se pažljivo nadzirati radi nuspojava (vidjeti dio 5.2).

Starije osobe

Preporuke za doziranje za bolesnike u dobi od 65 i više godina iste su kao i za odrasle osobe. Trenutno dostupni podaci su opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost i djelotvornost lijeka ADCETRIS u djece mlađe od 18 godina nisu još ustanovljene. Trenutno dostupni podaci opisani su u dijelovima 4.8, 5.1 i 5.2, međutim nije moguće dati preporuku o doziranju.

U nekliničkim ispitivanjima opažena je deplecija timusa (vidjeti dio 5.3).

Način primjene

Preporučena doza lijeka ADCETRIS daje se infuzijom u trajanju od 30 minuta.

Za uputu o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka prije primjene vidjeti dio 6.6.

ADCETRIS se ne smije primijeniti kao brza intravenska infuzija ili u bolusu.

ADCETRIS treba primijeniti kroz posebnu intravensku liniju i ne smije se miješati s drugim lijekovima (vidjeti dio 6.2).

4.3 Kontraindikacije

Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.

Kombinirana primjena bleomicina i lijeka ADCETRIS uzrokuje plućnu toksičnost (vidjeti dio 4.5).

4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi

Progresivna multifokalna leukoencefalopatija

U bolesnika liječenih lijekom ADCETRIS može doći do reaktivacije virusa John Cunningham (JCV) i posljedične progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) s mogućim smrtnim ishodom. PML je zabilježen u bolesnika koji su liječeni brentuksimab vedotinom nakon što su prethodno primili više kemoterapijskih protokola. PML je rijetka demijelinizirajuća bolest središnjeg živčanog sustava koja nastaje zbog reaktivacije latentnog JCV i često ima smrtni ishod.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati zbog mogućih nastanka novih ili pogoršanja postojećih neuroloških, kognitivnih ili bihevioralnih znakova i simptoma koji mogu upućivati na PML. U slučaju sumnje na PML, potrebno je prekinuti liječenje lijekom ADCETRIS i započeti dijagnostičku obradu PML-a koja uključuje neurološki pregled, magnetsku rezonanciju mozga s gadolinijem, analizu cerebrospinalnog likvora na JCV DNK metodom lančane polimeraze (PCR) ili biopsiju mozga s dokazom JCV. Negativni JCV PCR ne isključuje PML. Ako se ne postavi druga dijagnoza, potrebno je daljnje praćenje i procjenjivanje bolesnika. Liječenje lijekom ADCETRIS treba trajno prekinuti ako se potvrdi dijagnoza PML.

Liječnik treba obratiti posebnu pažnju na simptome koji mogu upućivati na PML, a koje bolesnik možda nije uočio (npr. kognitivni, neurološki ili psihijatrijski simptomi).

Pankreatitis

Akutni pankreatitis je uočen kod bolesnika liječenih lijekom ADCETRIS. Prijavljeni su i slučajevi sa smrtnim ishodom.

Bolesnike treba pažljivo pratiti zbog moguće pojave ili pogoršanja bola u abdomenu, što može upućivati na akutni pankreatitis. Procjena bolesnika može uključivati fizički pregled, određivanje laboratorijske vrijednosti serumske amilaze i serumske lipaze, snimanje abdomena ultrazvukom i drugim odgovarajućim dijagnostičkim mjerama. U slučaju pojave suspektnog akutnog pankreatitisa treba privremeno obustaviti primjenu lijeka ADCETRIS. Ako se dijagnoza akutnog pankreatitisa potvrdi, primjenu lijeka ADCETRIS treba prekinuti.

Plućna toksičnost

Slučajevi plućne toksičnosti, uključujući pneumonitis, intersticijsku plućnu bolest i akutni respiratorni distress sindrom (ARDS), neki sa smrtnim ishodom, bili su prijavljeni kod bolesnika koji su primali ADCETRIS. Iako nije utvrđena uzročna povezanost s lijekom ADCETRIS, rizik od plućne toksičnosti ne može se isključiti. U slučaju pojave ili pogoršanja plućnih simptoma (npr. kašalj, dispneja), treba se provesti brza dijagnostička procjena i bolesnika treba liječiti na odgovarajući način. Razmotrite odgodu sljedeće primjene lijeka ADCETRIS tijekom procjene i dok se simptomi ne poboljšaju.

Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije

U bolesnika liječenih lijekom ADCETRIS zabilježene su ozbiljne infekcije kao što su pneumonija, stafilokokna bakterijemija, sepsa/septički šok (uključujući smrtno ishode), herpes zoster i citomegalovirus (CMV) (reaktivacija), te oportunističke infekcije kao što su pneumonija uzrokovana s

Pneumocystis jirovecii i oralna kandidijaza. Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom liječenja zbog moguće pojave ozbiljnih i oportunističkih infekcija.

Reakcije povezane s infuzijom

Zabilježene su rane i kasne reakcije povezane s infuzijom, kao i anafilaktičke reakcije.

Bolesnike treba pažljivo nadzirati tijekom i nakon infuzije. Ako dođe do pojave anafilaktičke reakcije, primjenu lijeka ADCETRIS treba odmah i trajno prekinuti i primijeniti odgovarajuće medikamentozno liječenje.

U slučaju pojave reakcija povezanih s infuzijom, infuziju treba prekinuti i uvesti odgovarajuće medikamentno liječenje. Infuzija se može ponovno započeti manjom brzinom nakon povlačenja simptoma. Bolesnicima koji su prethodno imali reakciju povezanu s infuzijom prije sljedećih infuzija treba dati premedikaciju. Premedikacija može uključivati paracetamol, antihistaminike i kortikosteroide.

Reakcije povezane s infuzijom su češće i teže u bolesnika s protutijelima na brentuksimab vedotin (vidjeti dio 4.8).

Sindrom lize tumora

Sindrom lize tumora (TLS) zabilježen je uz lijek ADCETRIS. Rizik od sindroma lize tumora prisutan je u bolesnika s brzorastućim tumorima i s velikom tumorskom masom. Ove bolesnike treba pažljivo nadzirati i liječiti sukladno dobroj kliničkoj praksi. Liječenje sindroma lize tumora može uključivati adekvatnu hidraciju, praćenje bubrežne funkcije, korekciju poremećaja elektrolita, terapiju hiperuricemije i druge suportivne mjere liječenja.

Periferna neuropatija

ADCETRIS može uzrokovati perifernu neuropatiju, i senzornu i motoričku. Periferna neuropatija uzrokovana lijekom ADCETRIS obično je posljedica kumulativne izloženosti lijeku i u većini je slučajeva reverzibilna. U kliničkim ispitivanjima, simptomi su se u većine bolesnika povukli ili poboljšali (vidjeti dio 4.8). Bolesnike treba nadzirati zbog simptoma neuropatije, kao što su hipoestezija, hiperestezija, parestezija, nelagoda, osjećaj žarenja, neuropatska bol ili slabost. U bolesnika s novonastalom perifernom neuropatijom ili pogoršanjem postojeće može biti potrebno odgoditi primjenu ili sniziti dozu lijeka ADCETRIS ili prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

Hematološke toksičnosti

Uz ADCETRIS mogu nastati anemija 3. stupnja ili 4. stupnja, trombocitopenija i dugotrajna (≥ 1 tjedna) neutropenija 3. stupnja ili 4. stupnja. Prije primjene svake doze potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku. Ako se razvije neutropenija 3. stupnja ili 4. stupnja, pogledajte dio 4.2.

Febrilna neutropenija

Uz liječenje lijekom ADCETRIS zabilježena je febrilna neutropenija (vrućica nepoznatog porijekla bez klinički ili mikrobiološki dokazane infekcije s apsolutnim brojem neutrofila $< 1,0 \times 10^9/l$, vrućicom $\geq 38,5$ °C; ref. CTCAE v3). Prije primjene svake doze lijeka potrebno je napraviti kompletnu krvnu sliku. Bolesnike treba pažljivo nadzirati i paziti na pojavu vrućice, te ih liječiti sukladno najboljoj kliničkoj praksi i postojećim smjernicama za liječenje febrilne neutropenije ako se ona razvije.

U kombiniranom liječenju s AVD-om ili CHP-om, starija dob je predstavljala faktor rizika za febrilnu neutropeniju. Kada se ADCETRIS koristi u kombinaciji s AVD-om ili CHP-om preporučuje se, počevši od prve doze, primjena primarne profilakse sa G-CSF kod svih bolesnika, bez obzira na dob.

Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza

Uz ADCETRIS zabilježeni su Stevens-Johnsonov sindrom (SJS) i toksična epidermalna nekroliza (TEN). Prijavljeni su smrtni ishodi. Ako nastane SJS ili TEN, liječenje lijekom ADCETRIS treba prekinuti i primijeniti odgovarajuće liječenje.

Gastrointestinalne komplikacije

U bolesnika liječenih lijekom ADCETRIS zabilježene su gastrointestinalne komplikacije, uključujući intestinalnu opstrukciju, ileus, enterokolitis, neutropenijski kolitis, eroziju, ulkus, perforaciju i krvarenje, neke od njih sa smrtnim ishodom. U slučaju pojave novih ili pogoršanja gastrointestinalnih simptoma potrebne su žurna dijagnostička procjena i odgovarajuće liječenje.

Hepatotoksičnost

Uz lijek ADCETRIS prijavljena je hepatotoksičnost u obliku povišenja vrijednosti alanin aminotransferaze (ALT) i aspartat aminotransferaze (AST). Bilo je i ozbiljnih slučajeva hepatotoksičnosti, uključujući smrtno ishode. Već postojeća bolest jetre, komorbiditeti i istodobno primijenjeni lijekovi također mogu povećati rizik. Prije početka liječenja potrebno je ispitati funkciju jetre i redovito je pratiti u bolesnika koji primaju ADCETRIS. U bolesnika u kojih se pojave slučajevi hepatotoksičnosti može biti potrebno odgoditi primjenu doze, promijeniti dozu ili prekinuti primjenu lijeka ADCETRIS.

Hiperglikemija

Hiperglikemija je zabilježena tijekom kliničkih ispitivanja u bolesnika s povećanim indeksom tjelesne mase (BMI) s dijabetesom melitusom ili bez njega u anamnezi. Međutim, kod svakog bolesnika koji je imao epizodu hiperglikemije treba pažljivo pratiti glukozu u serumu. Ako je klinički indicirano, treba započeti liječenje dijabetesa melitusa.

Oštećenje bubrega i jetre

Postoji ograničeno iskustvo u bolesnika s oštećenjem bubrega i jetre. Dostupni podaci pokazuju da klirens MMAE može biti narušen kod teškog oštećenja bubrega, oštećenja jetre i niskih koncentracija albumina u serumu (vidjeti dio 5.2).

CD30+ CTCL

Veličina učinka liječenja drugih podtipova CD30+ CTCL osim fungoidne mikoze (MF) i primarnog kožnog anaplastičnog velikostaničnog limfoma (pcALCL) nije jasna zbog nedostatka dokaza visoke razine. U dva ispitivanja lijeka ADCETRIS faze II s jednom skupinom, aktivnost bolesti pokazana je u podtipovima Sézary sindroma (SS), limfomatoidne papuloze (LyP) i CTCL-a miješane histologije. Ovi podaci upućuju da se djelotvornost i sigurnost mogu ekstrapolirati na druge podtipove CD30+ CTCL-a. Ipak, ADCETRIS se mora koristiti s oprezom u ostalih bolesnika sa CD30+ CTCL-om nakon pažljive ocjene potencijalne koristi/rizika na individualnoj razini (vidjeti dio 5.1).

Sadržaj natrija u pomoćnim tvarima

Ovaj lijek sadrži 13,2 mg natrija po bočici, što odgovara 0,7% maksimalnog dnevnog unosa od 2 g natrija prema preporukama SZO za odraslu osobu.

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija

Interakcije s lijekovima koji se metaboliziraju putem CYP3A4 (inhibitori/induktori CYP3A4)

Istodobna primjena brentuksimab vedotina s ketokonazolom, jakim inhibitorom CYP3A4 i P-gp, povećala je izloženost antimikrotubularnom lijeku MMAE za približno 73% i nije promijenila izloženost brentuksimab vedotinu u plazmi. Stoga, istodobna primjena brentuksimab vedotina s jakim inhibitorima CYP3A4 i P-gp može povećati incidenciju neutropenije. Ako se razvije neutropenija, pogledajte tablice 1 i 2 za preporuke za doziranje kod neutropenije (vidjeti dio 4.2).

Istodobna primjena brentuksimab vedotina s rifampicinom, jakim induktorom CYP3A4, nije promijenila izloženost brentuksimab vedotinu u plazmi. Iako su farmakokinetički podaci ograničeni, čini se da istodobna primjena rifampicina smanjuje koncentraciju metabolita MMAE u plazmi koji se mogu testirati.

Istodobna primjena midazolama, supstrata CYP3A4, s brentuksimab vedotinom nije promijenila metabolizam midazolama, stoga se ne očekuje da će brentuksimab vedotin promijeniti izloženost lijekovima koje metaboliziraju enzimi CYP3A4.

Doksorubicin, vinblastin i dakarbazin (AVD)

Farmakokinetika konjugata antitijela i lijeka (engl. *antibody drug conjugate*, ADC) i MMAE u serumu i plazmi nakon primjene brentuksimab vedotina u kombinaciji s AVD-om bile su slične kao kod primjene monoterapije.

Istodobna primjena brentuksimab vedotina nije imala utjecaja na plazmatsku izloženost AVD-u.

Ciklofosamid, doksorubicin i prednizon (CHP)

Farmakokinetika ADC-a i MMAE u serumu i plazmi nakon primjene brentuksimab vedotina u kombinaciji s CHP-om bile su slične kao kod primjene monoterapije.

Ne očekuje se da će istodobna primjena brentuksimab vedotina imati utjecaja na izloženost CHP-a.

Bleomicin

Formalna ispitivanja interakcije brentuksimab vedotina i bleomicina (B) nisu provedena. U ispitivanju faze 1 za određivanje doze i sigurnosti primjene (SGN35-009), u 11 od 25 bolesnika (44%) koji su primali brentuksimab vedotin istodobno s ABVD-om primijećena je neprihvatljiva plućna toksičnost (uključujući 2 smrtna ishoda). Nije bilo prijavljenih slučajeva toksičnosti ili smrtnih ishoda pri kombiniranom liječenju brentuksimab vedotinom i AVD-om. Stoga je istodobna primjena lijeka ADCETRIS s bleomicinom kontraindicirana (vidjeti dio 4.3).

4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje

Žene reproduktivne dobi

Žene reproduktivne dobi trebaju koristiti dvije učinkovite metode kontracepcije tijekom liječenja lijekom ADCETRIS i do 6 mjeseci nakon liječenja.

Trudnoća

Nema podataka o primjeni lijeka ADCETRIS u trudnica. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

ADCETRIS se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim ako je korist za majku veća od mogućih rizika za fetus. Ako je trudnicu potrebno liječiti, treba je jasno upozoriti na moguće rizike za fetus.

Vidjeti niže dio o plodnosti, koji se odnosi na savjete ženama čiji se partneri liječe lijekom ADCETRIS.

Dojenje

Nije poznato izlučuju li se brentuksimab vedotin ili njegovi metaboliti u majčino mlijeko.

Rizik za novorođenče/dojenče ne može se isključiti.

Potrebno je odlučiti treba li prekinuti dojenje ili prekinuti liječenje/suzdržati se od liječenja ovim lijekom, uzimajući u obzir mogući rizik dojenja za dijete i korist liječenja za ženu.

Plodnost

U nekliničkim ispitivanjima liječenje brentuksimab vedotinom dovelo je do testikularne toksičnosti i može promijeniti mušku plodnost. Pokazalo se da MMAE ima aneugenična svojstva (vidjeti dio 5.3). Stoga se muškarcima koji se liječe ovim lijekom savjetuje da prije liječenja daju uzorke sperme na zamrzavanje i čuvanje. Muškarcima koji se liječe ovim lijekom savjetuje se da ne začinju dijete tijekom liječenja i do 6 mjeseci nakon zadnje doze.

4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima

ADCETRIS može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima (npr. omaglica), vidjeti dio 4.8.

4.8 Nuspojave

Sažetak sigurnosnog profila

Sigurnosni profil lijeka ADCETRIS temelji se na do danas dostupnim podacima iz kliničkih ispitivanja, projekta Programa imenovanih bolesnika (engl. *Named Patient Program* - NPP) i iskustva nakon stavljanja lijeka u promet. Učestalost nuspojava koje su opisane niže i u tablici 5 određena je na temelju podataka prikupljenih u kliničkim ispitivanjima.

Monoterapija

U objedinjenim podacima o primjeni lijeka ADCETRIS kao monoterapije u ispitivanjima HL-a, sALCL-a i CTCL-a (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 i C25007, vidjeti dio 5.1), najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su infekcije, periferna senzorna neuropatija, mučnina, umor, proljev, vrućica, infekcija gornjih dišnih puteva, neutropenija, osip, kašalj, povraćanje, artralgiya, periferna motorna neuropatija, reakcije povezane s infuzijom, pruritis, konstipacija, dispneja, gubitak težine, mialgija i bol u abdomenu.

Ozbiljne nuspojave lijeka javile su se u 12% bolesnika. Učestalost jedinstvenih ozbiljnih nuspojava lijeka bila je $\leq 1\%$.

Nuspojave su dovele do prekida liječenja u 24% bolesnika koji su primali ADCETRIS.

Sigurnosni podaci u bolesnika ponovo liječenih lijekom ADCETRIS (SGN35-006, vidjeti dio 5.1) odgovarali su onima opaženim u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 2, uz izuzetak periferne motorne neuropatije, koja je imala višu incidenciju (28% naspram 9% u pivotalnim ispitivanjima faze 2) i primarno je bila 2. stupnja. Također, bolesnici su imali višu incidenciju artralgiye, anemije 3. stupnja te bolova u leđima u usporedbi s bolesnicima u kombiniranim pivotalnim ispitivanjima faze 2.

Sigurnosni podaci u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom HL koji nisu podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih stanica i koji su bili liječeni preporučenom dozom od 1,8 mg/kg svaka tri

tjedna u ispitivanju faze 4 s jednom skupinom (n = 60), ispitivanju faze 1 povećanja doze i kliničke farmakologije (n = 15 bolesnika) i u NPP (n = 26 bolesnika) (vidjeti dio 5.1) bili su sukladni sigurnosnom profilu u pivotalnim kliničkim ispitivanjima.

Kombinirana terapija

Podatke o sigurnosti kemoterapeutika (doksorubicin, vinblastin i dakarbazin (AVD) ili ciklofosamid, doksorubicin i prednizon (CHP)) koji se primjenjuju u kombinaciji s lijekom ADCETRIS potražite u njihovim sažecima opisa svojstava lijeka.

Tijekom ispitivanja lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji u 662 bolesnika s neliječenim, uznapredovalim HL-om, (C25003) i 223 bolesnika s prethodno neliječenim CD30+ perifernim limfomom T-stanica (PTCL)-om (SGN35-014), najčešće nuspojave ($\geq 10\%$) bile su: infekcija, neutropenija, periferna senzorna neuropatija, mučnina, konstipacija, povraćanje, proljev, umor, pireksija, alopecija, anemija, smanjenje težine, stomatitis, febrilna neutropenija, bolovi u trbuhu, smanjen apetit, nesanica, kostobolja, osip, kašalj, dispneja, artralgiya, mialgiya, bolovi u leđima, periferna motorička neuropatija, infekcija gornjih dišnih puteva i omaglica.

U bolesnika koji su primali kombiniranu terapiju s lijekom ADCETRIS, ozbiljne nuspojave su se javile kod 34% bolesnika. Ozbiljne nuspojave zabilježene u $\geq 3\%$ bolesnika uključuju febrilnu neutropeniju (15%), pireksiju (5%) i neutropeniju (3%).

Štetni događaji su uzrokovale prekid liječenja u 10% bolesnika. Štetni događaji koji su bili razlog prekida liječenja u $\geq 2\%$ bolesnika uključuju perifernu senzornu neuropatiju i perifernu neuropatiju.

Tablični popis nuspojava

Nuspojave lijeka ADCETRIS navedene su prema MedDRA klasifikaciji organskih sustava i preporučenim pojmovima (vidjeti tablicu 5). Unutar svake klasifikacije organskog sustava, nuspojave su navedene prema kategorijama učestalosti: vrlo često ($\geq 1/10$), često ($\geq 1/100$ i $< 1/10$), manje često ($\geq 1/1000$ i $< 1/100$), rijetko ($\geq 1/10\ 000$ i $< 1/1000$), vrlo rijetko ($< 1/10\ 000$), nepoznata učestalost (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). U svakoj skupini učestalosti nuspojave su navedene prema opadajućem stupnju ozbiljnosti.

Tablica 5: Nuspojave lijeka ADCETRIS

Klasifikacije organskih sustava	Nuspojave (monoterapija)	Nuspojave (kombinirana terapija)
Infekcije i infestacije		
Vrlo često:	Infekcija ^a , infekcija gornjih dišnih puteva	Infekcija ^a , infekcija gornjih dišnih puteva
Često:	Herpes zoster, pneumonija, herpes simplex, oralna kandidijaza	Pneumonija, oralna kandidijaza, sepsa/septički šok, herpes zoster
Manje često:	Pneumonija uzrokovana s <i>Pneumocystis jiroveci</i> , stafilokokna bakterijemija, infekcija citomegalovirusom ili reaktivacija, sepsa/septički šok	Herpes simplex, pneumonija uzrokovana s <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Učestalost nepoznata:	Progresivna multifokalna leukoencefalopatija	
Poremećaji krvi i limfnog sustava		
Vrlo često:	Neutropenija	Neutropenija ^a , anemija, febrilna neutropenija
Često:	Anemija, trombocitopenija	Trombocitopenija
Manje često:	Febrilna neutropenija	
Poremećaji imunološkog sustava		
Manje često:	Anafilaktička reakcija	Anafilaktička reakcija na transfuziju
Poremećaji metabolizma i prehrane		
Vrlo često:		Smanjen apetit
Često:	Hiperglikemija	Hiperglikemija
Manje često:	Sindrom lize tumora	Sindrom lize tumora
Psihijatrijski poremećaji		
Vrlo često:		Nesanica
Poremećaji živčanog sustava		
Vrlo često:	Periferna senzorna neuropatija, periferna motorička neuropatija	Periferna senzorna neuropatija ^a , periferna motorička neuropatija ^a , omaglica
Često:	Omaglica	
Manje često:	Demijelinizirajuća polineuropatija	
Poremećaji dišnog sustava, prsišta i sredoprjsja		
Vrlo često:	Kašalj, dispneja	Kašalj, dispneja
Poremećaji probavnog sustava		
Vrlo često:	Mučnina, proljev, povraćanje, zatvor, bol u abdomenu	Mučnina, zatvor, povraćanje, proljev, bol u abdomenu, stomatitis
Manje često:	Akutni pankreatitis	Akutni pankreatitis
Poremećaji jetre i žuči		
Često:	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST)	Povišena vrijednost alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST)
Poremećaji kože i potkožnog tkiva		
Vrlo često:	Osip ^a , pruritus	Alopecija, osip ^a ,
Često:	Alopecija	Pruritus
Manje često:	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnsonov sindrom ^b

Poremećaji mišićno-koštanog sustava i vezivnog tkiva		
Vrlo često:	Artralgija, mialgija	Kostobolja, artralgija, mialgija, bolovi u leđima
Često:	Bol u leđima	
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene		
Vrlo često:	Umor, pireksija, reakcije povezane s infuzijom ^a	Umor, pireksija
Često:	Zimica	reakcije vezane uz infuziju ^a , zimica
Nepoznato:	Ekstravazacija na mjestu infuzije ^c	
Pretrage		
Vrlo često:	Gubitak težine	Gubitak težine

^{a.} Predstavlja preporučeni skupni pojam

^{b.} Toksična epidermalna nekroliza nije zabilježena tijekom primjene kombinirane terapije.

^{c.} Reakcije povezane s ekstravazacijom uključuju crvenilo kože, bol, oticanje, pojavu mjehurića ili ljuštenje na mjestu primjene infuzije.

Opis odabranih nuspojava

Neutropenija i febrilna neutropenija

Monoterapija

U kliničkim ispitivanjima neutropenija je dovela do odgađanja primjene doze u 14% bolesnika. Neutropenija 3. stupnja prijavljena je u 13%, a neutropenija 4. stupnja prijavljena je u 5% bolesnika. Ni u jednog bolesnika nije bilo potrebno smanjenje doze ili prekid liječenja zbog neutropenije.

Uz ovo liječenje može nastati teška i dugotrajna (≥ 1 tjedna) neutropenija koja u bolesnika može povećati rizik od razvoja ozbiljnih infekcija. Febrilna neutropenija prijavljena je u < 1% bolesnika (vidjeti dio 4.2).

U populaciji pivotalnih ispitivanja faze 2 (SG035-0003 i SG035-0004), medijan trajanja neutropenije 3. stupnja ili 4. stupnja bio je ograničen (1 tjedan); 2% bolesnika imalo je neutropeniju 4. stupnja koja je trajala ≥ 7 dana. Manje od polovice bolesnika iz populacije u pivotalnim ispitivanjima faze 2 s neutropenijom 3. stupnja ili 4. stupnja imalo je vremenski povezane infekcije, a većina vremenski povezanih infekcija bila je 1. stupnja ili 2. stupnja.

Kombinirana terapija

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji, primjena sljedeće doze je zbog neutropenije odgođena u 19% bolesnika. Neutropenija 3. stupnja je prijavljena u 17% bolesnika, a neutropenija 4. stupnja je prijavljena u 41% bolesnika. U dva posto bolesnika dozu se moralo smanjiti, a u < 1% bolesnika terapija s jednim ili više ispitivanih lijekova je zbog neutropenije prekinuta.

Febrilna neutropenija je prijavljena u 20% bolesnika koji nisu primili primarnu profilaksu sa G-CSF (vidjeti dio 4.2). Učestalost febrilne neutropenije u bolesnika koji su primili primarnu profilaksu sa G-CSF bila je 13%.

Ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije

Monoterapija

U kliničkim ispitivanjima javile su se ozbiljne infekcije i oportunističke infekcije u 10% bolesnika, a sepsa ili septički šok javili su se u < 1% bolesnika. Najčešće prijavljene oportunističke infekcije bile su herpes zoster i herpes simplex.

Kombinirana terapija

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji javile su se ozbiljne infekcije, uključujući i oportunističke, kod 15% bolesnika; sepsa, neutropenijska sepsa, septički šok ili bakterijemija pojavili su se kod 4% bolesnika. Najčešće prijavljivane oportunističke infekcije bile su infekcije herpes virusom.

Periferna neuropatija

Monoterapija

U kliničkim ispitivanjima neuropatija se tijekom liječenja pojavila u 59% populacije, a periferna motorna neuropatija se pojavila u 14% bolesnika. Periferna neuropatija dovela je do prekida liječenja u 15%, smanjenja doze u 15% i odgode primjene doze u 17% bolesnika. U bolesnika kod kojih se javila periferna neuropatija medijan vremena do pojave periferne neuropatije bio je 12 tjedana. Medijan trajanja liječenja bolesnika koji su liječenje prekinuli zbog periferne neuropatije bio je 12 ciklusa.

Među bolesnicima koji su razvili perifernu neuropatiju u pivotalnim ispitivanjima faze 2 (SG035-0003 i SG035-0004) i u randomiziranim ispitivanjima faze 3 (SGN35-005 i C25001) u kojima se ispitivala monoterapija, medijan praćenja od kraja liječenja do zadnje procjene kretao se od 48,9 do 98 tjedana. U vrijeme zadnje procjene, u većine bolesnika (82-85%) koji su razvili perifernu neuropatiju, simptomi periferne neuropatije su se povukli ili poboljšali. Medijan razdoblja od početka do povlačenja ili poboljšanja za sve događaje bio je u rasponu od 16 do 23,4 tjedana.

U skupini bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom HL-a ili sALCL-a koji su ponovno primali ADCETRIS (SGN35-006), simptomi periferne neuropatije su se u vrijeme zadnje procjene također poboljšali ili povukli u većine bolesnika (80%).

Kombinirana terapija

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS s AVD-om u kombiniranoj terapiji, neuropatija nastala tijekom liječenja pojavila se kod 67% bolesnika; periferna motorička neuropatija pojavila se kod 11% bolesnika. Periferna neuropatija uzrokovala je prekid liječenja kod 7% bolesnika, smanjenje doze kod 21 bolesnika, a odgodu primjene doze lijeka kod 1% bolesnika. U bolesnika kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena do pojave periferne neuropatije iznosio je 8 tjedana od početka liječenja. Bolesnici kod kojih je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije primili su, prije prekida primjene jednog ili više lijekova, kombiniranu terapiju ADCETRIS+AVD (A+AVD) s medijanom broja primijenjenih doza koji je iznosio 8.

Među bolesnicima kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena od kraja liječenja do posljednje posjete iznosio je oko 91 tjedan. Pri posljednjem posjetu, većina bolesnika (76%) kod kojih se pojavila periferna neuropatija prijavila je povlačenje ili poboljšanje simptoma periferne neuropatije. Medijan vremena od pojave do povlačenja ili poboljšanja simptoma periferne neuropatije je iznosio 10 tjedana (u rasponu od 0 do 139 tjedana).

U kliničkim ispitivanjima lijeka ADCETRIS u kombiniranoj terapiji s CHP-om, neuropatija nastala tijekom liječenja pojavila se kod 52% bolesnika; periferna motorička neuropatija pojavila se kod 9% bolesnika. Periferna neuropatija uzrokovala je prekid liječenja kod 1% bolesnika, smanjenje doze kod 7% bolesnika, a odgodu primjene doze lijeka kod < 1% bolesnika. U bolesnika kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena do pojave periferne neuropatije iznosio je 9,1 tjedan od početka liječenja. Bolesnici kod kojih je liječenje prekinuto zbog periferne neuropatije primili su, prije prekida primjene jednog ili više lijekova, kombiniranu terapiju ADCETRIS+CHP (A+CHP) s medijanom broja primijenjenih doza koji je iznosio 5.

Među bolesnicima kod kojih se pojavila periferna neuropatija, medijan vremena od kraja liječenja do posljednje posjete iznosio je oko 177 tjedana. Pri posljednjem posjetu 64% bolesnika kod kojih se

pojaviła periferna neuropatija prijavilo je povlačenje ili poboljšanje simptoma periferne neuropatije. Medijan vremena od pojave do povlačenja ili poboljšanja simptoma periferne neuropatije iznosio je 19,0 tjedana (u rasponu od 0 do 205 tjedana).

Reakcije povezane s infuzijom

Monoterapija

Reakcije povezane s infuzijom, kao što su glavobolja, osip, bol u leđima, povraćanje, zimica, mučnina, dispneja, pruritus i kašalj, prijavljene su u 13% bolesnika. Zabilježene su anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4.). Simptomi anafilaktičke reakcije mogu uključivati, ali nisu ograničeni na urtikariju, angioedem, hipotenziju i bronhospazam.

Kombinirana terapija

Reakcije povezane s infuzijom, kao što su glavobolja, osip, bol u leđima, povraćanje, zimica, mučnina, dispneja, pruritus, kašalj, bol na mjestu primjene infuzije i pireksija, prijavljene su u 8% bolesnika. Zabilježene su anafilaktičke reakcije (vidjeti dio 4.4.). Simptomi anafilaktičke reakcije mogu uključivati, ali nisu ograničeni na urtikariju, angioedem, hipotenziju i bronhospazam.

Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima bolesnici su periodički ispitivani na protutijela na brentuksimab vedotin osjetljivim elektrokemiluminiscentnim imunotestom. Viša incidencija reakcija povezanih s infuzijom opažena je u bolesnika sa stalno pozitivnim protutijelima na brentuksimab vedotin u odnosu na bolesnike u kojih su protutijela na brentuksimab vedotin bila prolazno pozitivna ili negativna.

Prisutnost protutijela na brentuksimab vedotin nije korelirala s klinički značajnim sniženjem razina brentuksimab vedotina u serumu i nije rezultirala smanjenjem djelotvornosti brentuksimab vedotina. Iako prisutnost protutijela na brentuksimab vedotin ne pretkazuje nužno nastanak reakcija povezanih s infuzijom, viša incidencija reakcija povezanih s infuzijom opažena je u bolesnika sa trajno pozitivnim protutijelima na lijek u odnosu na bolesnike u kojih su protutijela na lijek bila prolazno pozitivna i one u kojih protutijela na lijek nikad nisu bila pozitivna.

U pedijatrijskih bolesnika koji su potvrđeno bili pozitivni na protutijela na lijek pokazao se trend povećanog klirensa brentuksimab vedotina. Niti jedan bolesnik u dobi < 12 godina (0 od 11) nije postao trajno pozitivan na protutijela na lijek, dok su trajno pozitivna na protutijela na lijek postala 2 bolesnika u dobi ≥ 12 godina (2 od 23).

Pedijatrijska populacija

Sigurnost je procijenjena u ispitivanju faze 1/2 u pedijatrijskih bolesnika u dobi od 7-17 godina (n = 36) s relapsom ili refraktornim (r/r) oblikom HL-a i sALCL-a (vidjeti dio 5.1). U ovom ispitivanju provedenom na 36 bolesnika nisu zabilježena nova sigurnosna pitanja.

Starije osobe

Monoterapija

Sigurnosni profil lijeka u starijih bolesnika općenito je u skladu s onim u odraslih bolesnika. Međutim, stariji bolesnici mogu biti podložniji događajima kao što su upala pluća, neutropenija i febrilna neutropenija.

Kombinirana terapija

Incidencija štetnih događaja u starijih bolesnika, (≥ 60 godina; n = 186[21%]) bila je slična u svim terapijskim režimima. Ozbiljniji štetni događaji i prilagodbe doziranja (uključujući odgodu doze,

smanjenje doze i prekid liječenja) bile su češće prijavljene u starijih osoba u usporedbi s ukupnom ispitivanom populacijom. Starija dob bila je čimbenik rizika za razvoj febrilne neutropenije u bolesnika u oba režima liječenja. Kod starijih bolesnika koji su primili primarnu profilaksu sa G-CSF incidencija neutropenije i febrilne neutropenije bila je niža u usporedbi s bolesnicima koji nisu primili primarnu profilaksu sa G-CSF.

Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka, važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: **navedenog u Dodatku V.**

4.9 Predoziranje

Nema poznatog antidota za predoziranje lijekom ADCETRIS. U slučaju predoziranja, bolesnika je potrebno pažljivo nadzirati zbog nuspojava, osobito neutropenije, i potrebno je primijeniti potporno liječenje (vidjeti dio 4.4).

5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: antineoplastički lijekovi; drugi antineoplastički lijekovi; monoklonska protutijela, ATK oznaka: L01XC12

Mehanizam djelovanja

Brentuksimab vedotin je ADC kojim se antineoplastički lijek selektivno dostavlja u tumorske stanice s izraženim CD30 biljegom i dovodi do apoptoze tih stanica. Neklinički podaci pokazuju da biološko djelovanje brentuksimab vedotina uključuje nekoliko koraka. Vežanjem ADC za CD30 na površini stanice započinje internalizacija ADC-CD30 kompleksa, koji se zatim prenosi u lizosomski odjeljak. Unutar stanice proteolitičkim cijepanjem se iz kompleksa oslobađa jedina definirana djelatna tvar, MMAE. Vežanje MMAE za tubulin narušava mrežu mikrotubula unutar stanice, izaziva zastoje staničnog ciklusa i dovodi do apoptoze tumorskih stanica koje izražavaju CD30.

Zloćudne stanice klasičnog HL-a, sALCL-a i podtipova CTCL-a (uključujući MF i pcALCL) izražavaju CD30 kao antigen na svojoj površini neovisno o stadiju bolesti, liniji liječenja ili provedenoj transplantaciji. Zbog toga je biljeg CD30 pogodna meta za terapijske intervencije. Zbog svog mehanizma djelovanja usmjerenog na CD30, brentuksimab vedotin može nadjačati kemorezistenciju jer je CD30 dosljedno izražen u bolesnika koji su refraktorni na više različitih antineoplastičkih lijekova, bez obzira na prethodni transplantacijski status. Mehanizam djelovanja brentuksimab vedotina usmjeren na CD30, dosljedno izražavanje CD30 tijekom cijelog trajanja klasičnog HL-a, sALCL-a i CD30+ CTCL bolesti te terapijski rasponi i klinički dokazi zloćudnih bolesti s pozitivnim CD30 nakon višestrukih linija liječenja čine biološku osnovu za primjenu brentuksimab vedotina u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom klasičnog HL-a, sALCL-a sa ili bez prethodnog ASCT-a i s CD30+ CTCL-om nakon najmanje 1 prethodnog sistemskog liječenja.

Nije isključeno da i druge funkcije protutijela pridonose ovom mehanizmu djelovanja.

Farmakodinamički učinci

Srčana elektrofiziologija

Procjena srčane sigurnosti je provedena u 46 od ukupno 52 bolesnika s hematološkom zloćudnom bolesti i izraženim CD30 koji su primali 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina svaka 3 tjedna u sklopu

otvorenog, multicentričnog ispitivanja faze 1 s jednom skupinom. Primarni cilj bio je procijeniti učinak brentuksimab vedotina na repolarizaciju srčanih klijetki, a unaprijed je definirano da će se analizirati promjena QTc od početne do više vremenskih točki u ciklusu 1.

Gornji 90%-tni interval pouzdanosti (CI) srednje vrijednosti učinka na QTc interval iznosio je < 10 ms u svakom ciklusu 1 i ciklusu 3 nakon početne vremenske točke. Ovi podaci pokazuju da nema klinički važnog produljenja QT intervala uzrokovanog brentuksimab vedotinom primijenjenim u dozi od 1,8 mg/kg svaka 3 tjedna.

Klinička djelotvornost i sigurnost

Hodgkinov limfom

Ispitivanje C25003

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS ocijenjeni su u randomiziranom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju s dvije skupine na 1334 bolesnika s prethodno neliječenim, uznapredovalim HL, u kombinaciji s kemoterapijom (doksorubicin [A], vinblastin [V] i dakarbazin [D] [AVD]). Svi bolesnici imali su histološki potvrđenu CD30 pozitivnu bolest. Šezdeset dva posto bolesnika imalo je ekstrapodalnu bolest. Od 1334 bolesnika, 664 je randomizirano u skupinu koja je primala ADCETRIS + AVD, a 670 je randomizirano na ABVD (doksorubicin [A], bleomicin [B], vinblastin [V] i dakarbazin [D]) i stratificirano po broju rizičnih čimbenika prema Međunarodnom projektu za procjenu prognostičkih faktora (International Prognostic Factor Project - IPFP) i regijama. Bolesnici su 1. i 15. dana svakog 28-dnevnog ciklusa primali 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS u obliku 30-minutne infuzije + doksorubicin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² i dakarbazin 375 mg/m². Medijan primljenih ciklusa bio je 6 (raspon 1 do 6 ciklusa). U tablici 6 sažete su početne karakteristike bolesnika i bolesti. Nije bilo značajnih razlika u karakteristikama bolesnika i bolesti između dva kraka ispitivanja.

Tablica 6: Sažeti prikaz početnih karakteristika bolesnika i bolesti u ispitivanju faze 3 u prethodno neliječenih bolesnika

Karakteristike bolesnika	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Medijan dobi (raspon)	35 godina (18-82)	37 godina (18-83)
Bolesnici u dobi ≥ 65 godina, n (%)	60 (9)	62 (9)
Spol, n (%)	378M (57) 286Ž (43)	398M (59) 272Ž (41)
ECOG status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Nedostaju podaci	0	2
Karakteristike bolesti		
Medijan vremena od dijagnoze HL-a do prve doze (raspon)	0,92 mj. (0,1-21,4)	0,89 mj. (0,0-81,4)
Stadij ^a bolesti pri dijagnozi HL-a, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nije primjenljivo	1 (< 1)	1 (< 1)
Nedostaju podaci	0	2 (< 1)
Ekstranodalna bolest pri dijagnozi, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b čimbenici rizika, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Zahvaćenost koštane srži u vrijeme dijagnoze ili uključivanja u ispitivanje, n (%)	147(22)	151 (23)
B simptomi ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^aOdređivanje stadija prema Ann Arbor

^bIPFP = Međunarodni projekat za procjenu prognostičkih faktora

Primarna mjera ishoda ispitivanja C25003 je bilo modificirano preživljenje bez progresije bolesti (mPFS), prema skupini za neovisnu procjenu (IRF), definirano vremenom proteklom od randomizacije do progresije bolesti, smrti ili dokaza o nepotpunom odgovoru na terapiju (non-CR) prema IRF nakon završetka primjene prve linije terapije, praćeno sljedećom antitumorskom terapijom. Trenutak modificiranog događaja bio je datum prve PET pretrage nakon završetka prve linije terapije koja je pokazala odsustvo kompletnog odgovora (CR), definirano Deauvilleovim skorom ≥ 3. Medijan modificiranog PFS-a prema IRF procjeni nije postignut u oba terapijska režima. Rezultati u skupini bolesnika s namjerom liječenja (ITT) pokazali su statističko poboljšanje u modificiranom PFS-u za terapijski režim ADCETRIS+ AVD, uz stratificirani omjer rizika od 0,770 (95% CI, 0,603; 0,983, P = 0.035), što ukazuje na 23% manji rizik modificiranih PFS događaja pri primjeni režima ADCETRIS + AVD naspram terapije sa ABVD.

Unaprijed specificirana analiza mPFS u podgrupama prema stadiju bolesti pokazala je da su bolesnici u 4. stadiju imali veći učinak u usporedbi sa ITT populacijom., sa nestratificiranim omjerom rizika 0,71 (95% CI, 0,53; 0,96), što odgovara 29% manjem riziku od modificiranih PFS događaja pri primjeni režima ADCETRIS + AVD naspram terapije sa ABVD. U ITT populaciji bilo je 846 bolesnika (64%) sa 4. stadijem bolesti.

U Tablici 7 prikazani su rezultati djelotvornosti prema modificiranom PFS i ukupnom preživljenju (OS) u ITT populaciji i u bolesnika s bolesti u 4. stadiju.

Tablica 7: Rezultati djelotvornosti u prethodno neliječenih bolesnika s HL-om liječenih sa 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD 1. i 15. dana 28-dnevnog ciklusa (ITT i 4. stadij)

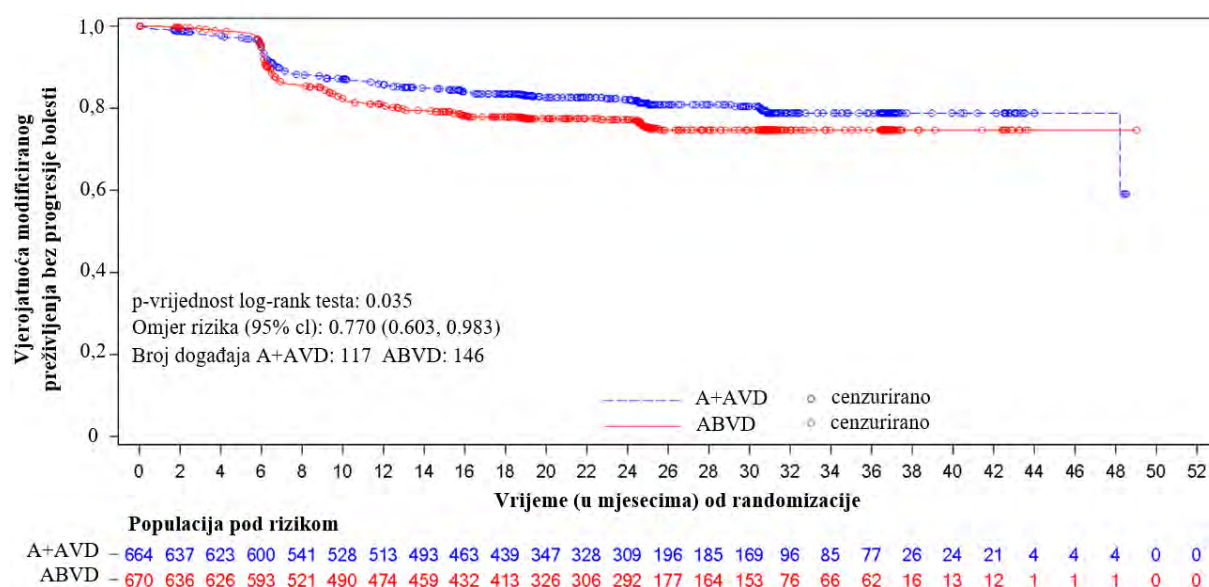
	Skupina bolesnika s namjerom liječenja (ITT)			Bolesnici s bolesti u 4. stadiju		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratificirani omjer rizika i p-vrijednost	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Nestratificirani omjer rizika i p-vrijednost
Broj događaja (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% CI [0,60; 0,98]) p-vrijednost = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% CI [0,53; 0,96]) p-vrijednost = 0,023
Procijenjena mPFS^a prema IRF nakon 2 godine (%)	82,1 (95% CI [78,8; 85,0])	77,2 (95% CI [73,7; 80,4])		82,0 (95% CI [77,8; 85,5])	75,3 (95% CI [70,6; 79,3])	
Ukupno preživljenje^b Broj smrtnih ishoda (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% CI [0,45; 1,18]) p-vrijednost = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% CI [0,27; 0,97]) p-vrijednost = 0,037

^aU vrijeme analize, medijan mPFS razdoblja praćenja za oba terapijska režima je bio 24,6 mjeseci

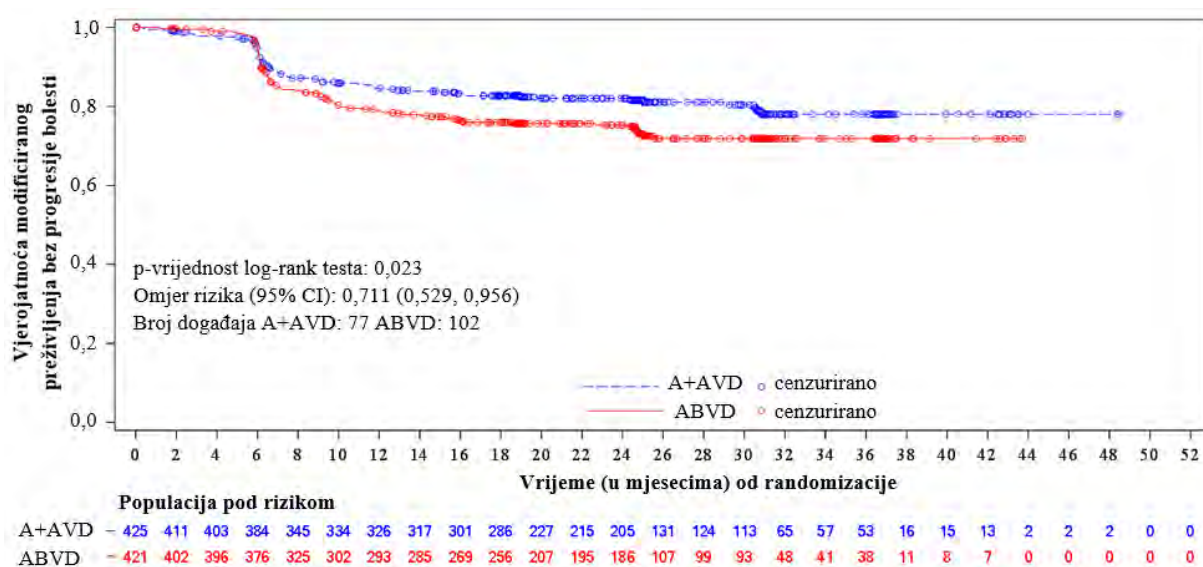
^bPodaci iz interim OS analize.

^cp-vrijednost za stadij IV bolesti nije prilagođena za multiplicitet.

Slika 1: Modificirano preživljenje bez progresije bolesti prema IRF u ITT populaciji (ADCETRIS + AVD u usporedbi s ABVD)



Slika 2: Modificirano preživljavanje bez progresije bolesti prema IRF, kod bolesnika s bolesti u 4. stadiju (ADCETRIS + AVD u usporedbi s ABVD)



Ostale sekundarne mjere ishoda vezane uz djelotvornost, uključujući stopu CR i ORR na kraju primanja randomizirane terapije, stopu CR na kraju prve linije terapije, te stopu negativnih PET nalaza na kraju 2. ciklusa, trajanje odgovora (DOR), trajanje potpune remisije (DOCR), preživljenje bez znakova bolesti (DFS) i preživljenje bez događaja (EFS), svi su pokazivali trend prednosti u korist liječenja s režimom ADCETRIS + AVD, i u ITT skupini i u bolesnika s bolesti u 4. stadiju.

Unaprijed specificirane analize mPFS prema IRF provedene su unutar ITT populacije za podskupine prema starosnoj dobi, lokalizaciji, stadiju bolesti na početku liječenja, ektranodalnoj zahvaćenosti na početku liječenja, broju IPFP rizičnih čimbenika, B simptomima na početku liječenja, PET ocjeni nakon 2. ciklusa, PET Deauvilleovom skorom nakon 2. ciklusa, te primitku alternativnih terapija iz prve linije (AFM). Analize su u većini podskupina pokazale konzistentan trend prema koristi za bolesnike koji su primali ADCETRIS + AVD, u usporedbi s bolesnicima koji su primali ABVD. Nije bilo značajne razlike u djelotvornosti ispitivanih terapijskih režima u starijih bolesnika (bolesnici ≥ 60 [n = 186] [HR = 1,00, 95% CI (0,58; 1,72)] i ≥ 65 [n = 122] [HR = 1,01, 95% CI (0,53; 1,94)]) i bolesnika bez ektranodalne bolesti (n = 445) (HR = 1,04; 95% CI [0,67; 1,62]).

Post-hoc analize mPFS prema IRF u podskupinama bolesnika s bolesti u 4. stadiju provedene su prema starosnoj dobi, lokalizaciji, ektranodalnoj proširenosti na početku liječenja, broju IPFP rizičnih čimbenika, B simptomima na početku liječenja, ECOG statusu na početku liječenja i spolu. Analize su u većini podskupina pokazale konzistentan trend prema koristi za bolesnike koji su primali ADCETRIS + AVD, u usporedbi s bolesnicima koji su primali ABVD. U bolesnika s bolesti u 4. stadiju sa zabilježenom ektranodalnom bolesti ([n = 722] [HR = 0,69, 95% CI (0,50; 0,94)]) pokazana je mPFS korist (prema IRF). U bolesnika s bolesti u 4. stadiju bez zabilježene ektranodalne proširenosti nije dokazana korist u vrijeme analize ([n = 85] [HR = 1,49; 95% CI (0,51; 4,31)]). Značaj ovog rezultata za bolesnike sa HL u 4. Stadiju bez ektranodalne bolesti nije ustanovljen zbog malog broja bolesnika i niske stope događaja (14 događaja). Djelotvornost u starijih bolesnika s bolesti u 4. Stadiju u A + AVD terapijskoj skupini (bolesnici ≥ 60 [n = 118] [HR = 0,80; 95% CI (0,42; 1,53)] i ≥ 65 [n = 78] [HR = 0,78, 95% CI (0,36; 1,67)]) ostvarili su veću korist u usporedbi sa starijim bolesnicima u ITT skupini.

Naknadnu kemoterapiju spasa (n = 66) i kemoterapiju s visokim dozama i transplantaciju (n = 36) je u ITT skupini primilo 33% manje bolesnika koji su koristili ADCETRIS + AVD u usporedbi sa skupinom koja je liječena ABVD-om (n = 99 i n = 54). U skupini bolesnika s bolesti u 4. stadiju, naknadnu kemoterapiju spasa primilo je 35% manje bolesnika (n = 45) koji su koristili ADCETRIS + AVD u usporedbi s bolesnicima koji su koristili ABVD (n = 69), a kemoterapiju s visokim dozama i

transplantaciju primilo je 22% manje bolesnika (n = 29) koji su koristili ADCETRIS + AVD u usporedbi s bolesnicima koji su koristili ABVD (n = 37).

Upitnik o kvaliteti života s 30 pitanja Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (EORTC-QLQ-C30) nije pokazao klinički značajnu razliku između dva terapijska režima u ITT skupini i u bolesnika s bolesti u 4. stadiju.

Ispitivanje SGN35-005

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS ocijenjeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom, placebo kontroliranom multicentričnom ispitivanju s 2 skupine u 329 bolesnika s HL-om s rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a. Bolesnici s poznatom cerebralnom/meningealnom bolesti, uključujući anamnezu PML-a, bili su isključeni iz ispitivanja. Vidjeti tablicu 8 za karakteristike bolesnika. Od 329 bolesnika, njih 165 randomizirano je u skupinu liječenja, a 164 u skupinu primanja placeba. U ispitivanju su bolesnici trebali primiti svoju prvu dozu nakon oporavka od ASCT-a (između 30-45 dana od ASCT-a). Bolesnici su liječeni s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS ili odgovarajućeg placeba intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna u do 16 ciklusa.

Kriterij za uključenje bolesnika bio je postojanje najmanje jednog od sljedećih rizičnih čimbenika:

- HL koji je refraktoran na prvu liniju liječenja
- Relapsni ili progresivni HL koji se dogodio < 12 mjeseci od završetka prve linije liječenja
- Ekstranodularna zahvaćenost u vrijeme relapsa prije ASCT-a, uključujući ekstranodularno širenje nodularnih tvorbi u susjedne vitalne organe

Tablica 8: Sažetak početnih karakteristika bolesnika i bolesti u ispitivanju faze 3 HL-a nakon ASCT-a

Karakteristike bolesnika	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Medijan dobi, godine (raspon)	33 godine (18-71)	32 godine (18-76)
Spol	76M (46%)/89Ž (54%)	97M (59%)/67Ž (41%)
ECOG status		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Karakteristike bolesti		
Medijan broja prethodnih kemoterapijskih režima (raspon)	2 (2-8)	2 (2-7)
Medijan vremena od dijagnoze HL-a do prve doze (raspon)	18,7 mj. (6,1-204,0)	18,8 mj. (7,4-180,8)
Stadij bolesti kod početne dijagnoze HL-a		
Stadij I	1 (1%)	5 (3%)
Stadij II	73 (44%)	61 (37%)
Stadij III	48 (29%)	45 (27%)
Stadij IV	43 (26%)	51 (31%)
Nepoznato	0	2 (1%)
Status PET snimanja prije ASCT-a		
NAKUPLJANJE FDG-a	64 (39%)	51 (31%)
NEGATIVAN FDG	56 (34%)	57 (35%)
NIJE UČINJENO	45 (27%)	56 (34%)
Ekstranodularna zahvaćenost u vrijeme relapsa prije ASCT-a	54 (33%)	53 (32%)
B simptomi ^a	47 (28%)	40 (24%)
Najbolji odgovor na terapiju spasa prije ASCT-a ^b		
Potpun odgovor	61 (37%)	62 (38%)
Djelomičan odgovor	57 (35%)	56 (34%)
Stabilna bolest	47 (28%)	46 (28%)
HL status po završetku standardne kemoterapije prve linije liječenja ^b		
Refraktorni	99 (60%)	97 (59%)
Pojava relapsa < 12 mjeseci	53 (32%)	54 (33%)
Pojava relapsa ≥ 12 mjeseci	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Za refraktornu bolest ili nakon progresije ili relapsa nakon prve linije liječenja.

^{b.} Čimbenici stratifikacije prilikom randomizacije.

Rezultati djelotvornosti prikazani su u tablici 9. Primarni ishod PFS-a je dosegnut i pokazala se razlika medijana PFS-a od 18,8 mjeseci u korist skupine s liječenjem.

Tablica 9: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s HL-om s povećanim rizikom od relapsa ili progresije nakon ASCT-a, liječenih s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS svaka 3 tjedna

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratificirani omjer hazarda
Preživljenje bez progresije bolesti^a	Medijan po IRF-u		
	42,9 mjeseci (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 mjeseci (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Stratificirani log-rang test p = 0,001
	Medijan po ispivaču		
	Nije postignut (95% CI [26,4; -])	15,8 mjeseci (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70]) ^b
Ukupno preživljenje	Broj smrtnih slučajeva (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97])

a. U vrijeme primarne analize medijan vremena praćenja za obje skupine bio je 30 mjeseci (raspon, 0 do 50).

b. Stratificirani log-rang test nije učinjen za PFS po ispivaču.

Provedene su unaprijed određene analize podskupina za PFS po IRF-u po najboljim odgovorima bolesnika na terapiju spasa prije ASCT-a, statusu HL-a nakon prve linije liječenja, dobi, spolu, početnoj težini, početnom ECOG funkcionalnom statusu, broju liječenja prije ASCT-a, zemljopisnom području, statusu PET snimanja prije ASCT-a, statusu B simptoma nakon neuspjeha liječenja prve linije i statusu ektranodularne bolesti prije ASCT-a. Analize su pokazale dosljedan trend prema koristi za bolesnike koji su primali ADCETRIS u usporedbi s bolesnicima koji su primali placebo, s izuzetkom bolesnika starosti ≥ 65 godina (n = 8).

Nisu zapažene razlike u kvaliteti života između skupine koja je primala liječenje i skupine koja je primala placebo. Analiza korištenja medicinskih resursa (engl. *Medical resource utilization*, MRU) pokazala je da je broj hospitalizacija i ambulantnih posjeta, kao i radnih dana/ostalnih aktivnosti propuštenih od strane bolesnika i njegovatelja bio niži kod lijeka ADCETRIS u usporedbi s placebo u bolesnika s HL-om s povećanim rizikom od relapsa.

Ažurirana analiza provedena nakon 3 godine praćenja pokazala je održano poboljšanje PFS-a po IRF-u (HR = 0,58 [95% CI (0,41; 0,81)]).

Post-hoc analiza čimbenika rizika

Provedene su *post-hoc* analize kako bi se ocijenio utjecaj povećanog rizika (broja rizičnih čimbenika) na kliničku korist (tablica 10). Reprezentativni čimbenici rizika za te analize bili su:

- HL koji se pojavio nakon < 12 mjeseci ili HL koji je bio refraktoran na prvu liniju terapije
- Najbolji odgovor na posljednju terapiju spasa u obliku djelomične remisije ili stabilne bolesti prema nalazima CT i/ili PET snimanja
- Ekstranodularna bolest u vrijeme relapsa prije ASCT-a
- B simptomi u vrijeme relapsa prije ASCT-a
- Dvije ili više prethodnih terapija spasa.

Rezultati ovih *post-hoc* analiza sugeriraju povećanu kliničku korist u bolesnika s dva ili više rizičnih čimbenika, ali ne i razliku temeljenu na bilo kojem od pojedinačnih rizičnih čimbenika. U bolesnika s jednim rizičnim čimbenikom za relaps ili progresiju bolesti nije zapažena korist u smislu PFS-a ili OS-a.

Tablica 10: Sažetak PFS-a po IRF-u i OS-a po broju čimbenika rizika u ispitivanju faze 3 HL-a nakon ASCT-a

Preživljenje bez progresije bolesti po IRF-u						
	Broj čimbenika rizika = 1		Broj čimbenika rizika ≥ 2		Broj čimbenika rizika ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Broj bolesnika s progresijom bolesti ili smrću ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratificirani omjer hazarda	1,65 (95% CI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95% CI [0,34; 0,71])		0,43 (95% CI [0,27; 0,68])	
Ukupno preživljenje						
	Broj čimbenika rizika = 1		Broj čimbenika rizika ≥ 2		Broj čimbenika rizika ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Broj smrtnih slučajeva ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratificirani omjer hazarda	7,94 (95% CI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95% CI [0,53; 1,67])		0,92 (95% CI [0,45; 1,88])	

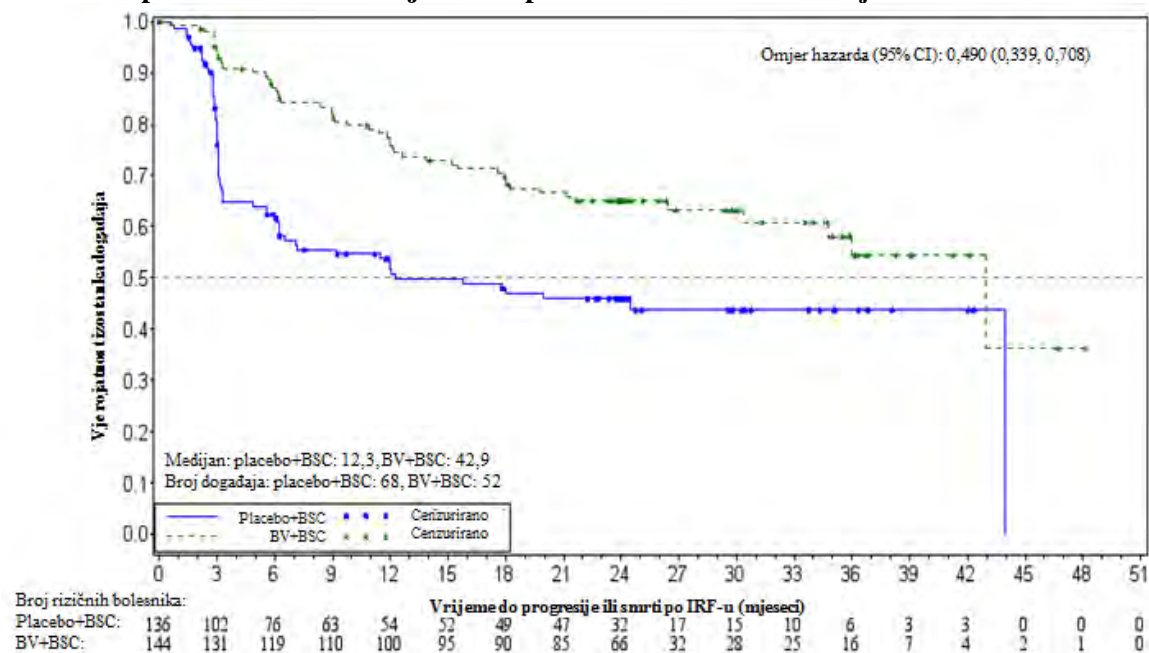
a. Smrt bez prethodne progresije ili više od jednog propuštenog posjeta procjene.

b. Označava rezultate nestratificirane analize.

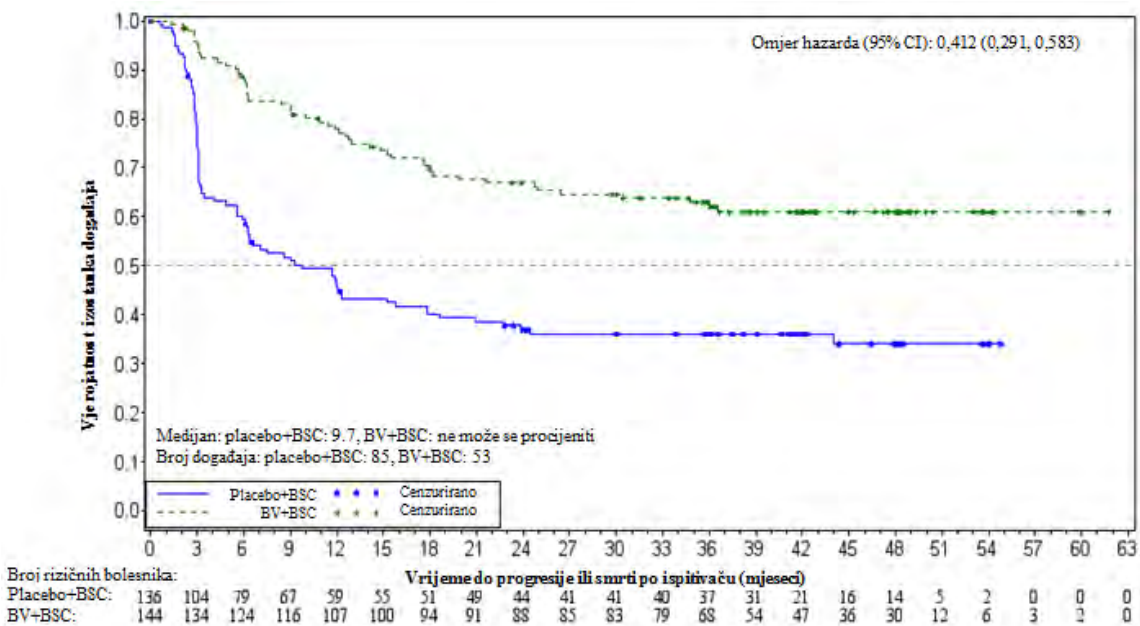
c. Slučajevi se odnose na smrt bilo kojeg uzroka.

U vrijeme ažurirane analize (nakon 3 godine praćenja) za bolesnike s 2 ili više rizičnih čimbenika omjer hazarda za PFS po IRF-u bio je 0,49 (95% CI [0,34; 0,71]), a omjer hazarda za PFS po ispituvaču bio je 0,41 (95% CI [0,29; 0,58]) (vidjeti slike 3 i 4).

Slika 3: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a po IRF-u u bolesnika s brojem čimbenika rizika ≥ 2



Slika 4: Kaplan-Meierova krivulja PFS-a po ispivaču u bolesnika s brojem čimbenika rizika ≥ 2



Ispitivanje SG035-0003

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS primijenjenog kao monoterapija procijenjene su u pivotalnom, otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom u 102 bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom HL. Vidjeti tablicu 11 za sažeti prikaz karakteristika bolesnika i značajki bolesti na početku ispitivanja.

Tablica 11: Sažeti prikaz karakteristika bolesnika i bolesti na početku ispitivanja faze 2 relapsa ili refraktornog oblika HL

Osobine bolesnika	n = 102
Medijan dobi, godine (raspon)	31 godina (15-77)
Spol	48M (47%)/54F (53%)
ECOG status	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Prethodni ASCT	102 (100%)
Prethodni kemoterapijski režimi	3,5 (1-13)
Vrijeme od ASCT do prvog relapsa nakon transplantacije	6,7 mjeseci (0-131)
Histološki potvrđena bolest s izraženim CD30	102 (100%)
Značajke bolesti	
Primarno refraktorna na prvu liniju terapije ^a	72 (71%)
Refraktorna na zadnju terapiju	43 (42%)
Početni B simptomi	35 (33%)
Stadij III kod početne dijagnoze	27 (26%)
Stadij IV kod početne dijagnoze	20 (20%)

^a. Primarno refraktorni HL definira se kao neuspjeh postizanja potpune remisije ili progresija unutar od 3 mjeseca nakon završene prve linije terapije.

Osamnaest (18) bolesnika (18%) primilo je 16 ciklusa lijeka ADCETRIS, a medijan primljenih ciklusa bio je 9 (u rasponu od 1 do 16).

Odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS procijenila je Skupina za neovisnu procjenu (IRF) pomoću revidiranih kriterija odgovora na terapiju (Cheson, 2007). Terapijski odgovor procijenjen je prema spiralnom CT-u prsnog koša, vrata, abdomena i zdjelice, PET snimanju i kliničkim podacima. Procjene odgovora napravljene su u 2., 4., 7., 10., 13. i 16. ciklusu te PET u 4. i 7. ciklusu. Stopa objektivnog odgovora (ORR) po procjeni IRF-a bila je 75% (76 od 102 bolesnika u grupi bolesnika predviđenih za liječenje, [ITT, intent-to-treat]), a smanjenje tumora bilo je postignuto u 94% bolesnika. Potpuna remisija (CR) postignuta je u 33% (34 od 102 bolesnika u grupi ITT). Medijan ukupnog preživljenja (OS) iznosio je 40,5 mjeseci (medijan trajanja motrenja (vrijeme proteklo do smrti ili zadnjeg kontakta) od prve doze bio je 35,1 mjesec (raspon 1,8 do 72,9+ mjeseci). Procijenjena stopa petogodišnjeg ukupnog preživljenja bila je 41% (95% CI [31%, 51%]). Procjene ispitivača bile su općenito sukladne neovisnoj procjeni snimki. Od liječenih bolesnika, 8 bolesnika s odgovorom nastavilo je liječenje do transplantacije alogenih matičnih stanica. Za dodatne rezultate o djelotvornosti, pogledajte tablicu 12.

Tablica 12: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom Hodgkinovog limfoma liječenih dozom od 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS svaka 3 tjedna

Najbolji klinički odgovor (n = 102)	IRF n (%)	95% CI
Stopa objektivnog odgovora (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Potpuna remisija (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Djelomična remisija (PR)	42 (41)	Nije primjenjivo
Stopa kontrole bolesti (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Trajanje odgovora	Medijan po IRF	95% CI
Stopa objektivnog odgovora (CR + PR) ^a	6,7 mjeseci	3,6; 14,8
Potpuna remisija (CR)	27,9 mjeseci	10,8; NP ^b
Ukupno preživljenje		95% CI
Medijan	40,5 mjeseci	28,7; 61,9
Procijenjena stopa 5-godišnjeg OS	41%	31%; 51%

^{a.} Raspon DOR iznosio je 1,2+ mjeseca do 43+ mjeseca, a medijan trajanja praćenja od prve doze za bolesnike koji su postigli objektivni odgovor (OR) prema IRF-u iznosio je 9,0 mjeseci.

^{b.} Ne može se procijeniti.

Eksplorativna analiza u pojedinog bolesnika pokazala je da je približno 64% bolesnika s HL liječenih lijekom ADCETRIS u sklopu kliničkog ispitivanja SG035-0003 imalo kliničku korist, koja se mjerila duljim preživljenjem bez progresije bolesti (PFS) u usporedbi sa zadnjom linijom terapije koju su prethodno primili.

Od 35 bolesnika (33%) koji su imali B simptome na početku, u 27 bolesnika (77%) simptomi su se potpuno povukli nakon početka liječenja lijekom ADCETRIS, a medijan od početka liječenja iznosio je 0,7 mjeseci.

Podaci za bolesnike s HL koji nisu kandidati za transplantiranje matičnih stanica (SCT)

Ispitivanje-C25007

Ispitivanje faze 4 s jednom skupinom provedeno je u bolesnika s relapsom ili refraktornim HL (n = 60) koji su primili barem jednu prethodnu kemoterapiju, a u vrijeme početka liječenja lijekom ADCETRIS nisu smatrani kandidatima za transplanaciju matičnih stanica ili kemoterapiju s kombinacijom citostatika. Medijan broja ciklusa bio je 7 (u rasponu od 1 do 16 ciklusa). Bolesnici su liječeni s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS svaka 3 tjedna. Objektivna stopa odgovora po IRF-u u populaciji ITT bila je 50% (95% CI, 37%; 63%). Najbolji ukupni odgovor CR prijavljen je u 7 bolesnika (12%); PR je prijavljen u 23 bolesnika (38%). Među tih 30 bolesnika, medijan vremena do odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do PR-a ili CR-a, ovisno koji je nastupio prije, bio je 6 tjedana (u rasponu od 5 do 39 tjedana). Medijan vremena do najboljeg ukupnog odgovora, definiran kao vrijeme od prve doze do kliničkog najboljeg odgovora CR-a ili PR-a, bio je 11 tjedana (u rasponu od 5 do 60 tjedana). Dvadeset osam bolesnika (47%) podvrgnuto je transplantaciji matičnih stanica nakon medijana od 7 ciklusa liječenja lijekom ADCETRIS (u rasponu od 4 do 16 ciklusa). Trideset dva bolesnika (53%) kojima nisu kasnije transplantirane matične stanice također je primilo medijan od 7 ciklusa lijeka ADCETRIS (u rasponu od 1 do 16 ciklusa).

Od 60 bolesnika u ispitivanju, 49 bolesnika (82%) primilo je > 1 prethodno liječenje zbog raka, a 11 bolesnika (18%) primilo je 1 prethodno liječenje zbog raka. Po IRF-u, objektivna stopa odgovora bila je 51% (95% CI [36%; 66%]) za bolesnike koji su primili > 1 prethodno liječenje zbog raka, a 45% (95% CI [17%; 77%]) za bolesnike koji su primili 1 prethodno liječenje zbog raka. U bolesnika koji su primili > 1 prethodno liječenje zbog raka najbolji ukupni odgovor CR prijavljen je za 6 bolesnika (12%); PR je prijavljen u 19 bolesnika (39%). Za bolesnike koji su primili 1 prethodno liječenje zbog raka CR je prijavljen u 1 bolesnika (9%), a PR je prijavljen u 4 bolesnika (36%). Od 49 bolesnika koji su primili > 1 linije prethodnog liječenja, u 22 bolesnika (45%) su kasnije transplantirane matične stanice; od 11 bolesnika koji su primili 1 prethodno liječenje, u 6 bolesnika (55%) su kasnije transplantirane matične stanice.

Podaci su također bili prikupljeni od bolesnika (n = 15) u fazi 1 ispitivanja povećanja doze i kliničke farmakologije te od bolesnika u NPP (n = 26) s relapsom ili refraktornim HL koji nisu podvrgnuti autolognoj transplantaciji matičnih stanica (ASCT), a koji su bili liječeni dozom od 1,8 mg/kg lijekom ADCETRIS svaka 3 tjedna.

Početne osobine bolesnika pokazale su da je više prethodnih kemoterapijskih režima (medijan od 3 s rasponom od 1 do 7) bilo neuspješno prije prve primjene lijeka ADCETRIS. Pedeset devet posto (59%) bolesnika imalo je bolest u uznapredovalom stadiju (Stadij III ili IV) u vrijeme postavljanja dijagnoze.

Rezultati ovih ispitivanja faze 1 i iskustva iz NPP pokazali su da se u bolesnika s relapsom ili refraktornim HL bez prethodne ASCT mogu postići klinički značajni odgovori, kako je dokazano objektivnom stopom odgovora prema procjeni ispitivača od 54% i stopom potpune remisije od 22% nakon medijana od 5 primljenih ciklusa lijeka ADCETRIS.

Ispitivanje SGN35-006 (ispitivanje ponovnog liječenja)

Djelotvornost ponovnog liječenja u bolesnika koji su prethodno postigli odgovor (CR ili PR) na liječenje lijekom ADCETRIS ocijenjena je u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 2. Dvadeset bolesnika s relapsom ili refraktornim HL-om primilo je početnu dozu od 1,8 mg/kg, a jedan bolesnik primio je početnu dozu od 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna. Medijan broja ciklusa iznosio je 7 (raspon od 2 do 37 ciklusa). Od 20 bolesnika s HL-om koji su se mogli ocijeniti, njih 6 (30%) postiglo je potpunu remisiju (CR), a 6 (30%) postiglo je djelomičnu remisiju (PR) s lijekom ADCETRIS, što čini stopu objektivnog odgovora od 60%. Medijan trajanja odgovora iznosio je 9,2 mjeseci u bolesnika kod kojih je postignut objektivni odgovor (CR+PR), odnosno 9,4 mjeseci u bolesnika kod kojih je postignuta potpuna remisija (CR).

Sistemska anaplastični velikostanični limfom

Ispitivanje SGN35-014

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS ocijenjeni su u randomiziranom, dvostruko slijepom, aktivno kontroliranom, multicentričnom ispitivanju s dvostrukim placebom u 452 bolesnika s prethodno neliječenim CD30+ PTCL-om u kombinaciji s ciklofosamidom [C], doksorubicinom [H] i prednizonom [P] (CHP). Za uključivanje u ispitivanje bila je nužna ekspresija CD30 \geq 10% po imunohistokemijskoj analizi. Uključeni su samo bolesnici s CD30 + PTCL-om koji su bili prihvatljivi za režim temeljen na ciklofosamidu [C], doksorubicinu [H], vinkristinu [O] i prednizonu [P] (CHOP). Kombinacija ADCETRIS + CHP nije ispitana za sve podtipove PTCL-a. Vidjeti tablicu 13 u kojoj su navedeni uključeni podtipovi PTCL-a. Od 452 bolesnika, 226 je nasumično odabrano za liječenje lijekom ADCETRIS + CHP, a 226 bolesnika nasumično je odabrano za liječenje lijekom CHOP. Randomizacija je stratificirana ALK-pozitivnim sALCL-om u odnosu na sve ostale podtipove i rezultatom Međunarodnog prognostičkog indeksa (engl. *International Prognostic Indeks*, IPI). Bolesnici su liječeni ADCETRIS-om koji se daje kao intravenska infuzija tijekom 30 minuta 1. dana svakog 21-dnevnog ciklusa u trajanju od 6 do 8 ciklusa + CHP. Medijan broja primljenih ciklusa bio je 6 (raspon, 1 do 8 ciklusa); 70% bolesnika dobilo je 6 ciklusa liječenja, a 18% bolesnika 8 ciklusa liječenja. U tablici 13 navodi se sažeti prikaz početnih karakteristika bolesnika i bolesti.

Tablica 13: Sažeti prikaz početnih karakteristika bolesnika i bolesti u ispitivanju faze 3 u bolesnika s prethodno neliječenim PTCL-om (ITT i sALCL)

Karakteristike bolesnika	ITT populacija		sALCL populacija	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Medijan dobi (raspon)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Bolesnici u dobi ≥ 65 godina (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Muški spol n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG status, 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)
Karakteristike bolesti				
Dijagnoza prema lokalnoj procjeni, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-pozitivno	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativno	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Periferni limfom T-stanica (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Angioimunoblastični limfom T-stanica (AITL)	30 (13)	24 (11)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Leukemija / limfom T-stanica odraslih (ATLL)	4 (2)	3 (1)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Enteropatski limfom T-stanica (EATL)	1 (0)	2 (1)	Nije primjenjivo	Nije primjenjivo
Medijan vremena od dijagnoze do prve doze, u mjesecima (raspon)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Stadij bolesti pri početnoj dijagnozi PTCL-a, n (%)				
Stadij I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadij II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadij III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadij IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Rezultat IPI-ja				
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)
Ekstranodularna zahvaćenost u vrijeme dijagnoze, n (%)				
≤ 1 mjesto	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 mjesto	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Početna biopsija koštane srži – zahvaćenost limfoma, n (%)				
Da	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Ne	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a Prema klasifikaciji WHO-a iz 2008. g.

^b Za bolesnike s lokalno dijagnosticiranim sALCL-om. NOS (engl. not otherwise specified) = nespecificirani

Primarna mjera ishoda u ispitivanju SGN35-014 bio je PFS prema IRF-u, definirana kao vrijeme od datuma randomizacije do datuma prve evidencije progresivne bolesti, smrti zbog bilo kojeg uzroka ili primanja naknadne antitumorske terapije za liječenje rezidualne ili progresivne bolesti, ovisno o tome što se prvo pojavi. Primanje konsolidacijske radioterapije nakon liječenja, kemoterapije nakon liječenja u svrhu mobilizacije perifernih matičnih stanica ili konsolidacijska autologna ili alogenska transplantacija matičnih stanica nisu se smatrali progresijom bolesti ili započinjanjem nove antitumorske terapije.

Ključne sekundarne mjere ishoda uključuju PFS prema IRF-u za bolesnike s centralno potvrđenim sALCL-om, stopom CR-a prema IRF-u nakon završetka liječenja u sklopu ispitivanja, OS-om i ORR-om prema IRF-u nakon završetka liječenja u sklopu ispitivanja koji su testirani prema postupku ispitivanja s fiksnim redoslijedom nakon statističkog značaja PFS-a prema IRF-u.

Ispunjene su primarna mjera ishoda i zaštićene od grešaka tipa alfa, ključne sekundarne mjere ishoda, koje su hijerarhijski ocijenjene. Medijan PFS-a prema IRF-u za ITT populaciju iznosio je 48,2 mjeseca u skupini ADCETRIS + CHP u odnosu na 20,8 mjeseci u skupini CHOP. Stratificirani omjer hazarda bio je 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93; $p = 0,011$), što ukazuje na 29% smanjenje rizika od PFS događaja za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om. Za ukupno preživljenje stratificirani omjer hazarda bio je 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), a smanjenje rizika od OS događaja za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om iznosilo je 34%.

PFS prema IRF-u za bolesnike s centralno potvrđenim sALCL-om bila je unaprijed određena ključna sekundarna mjera ishoda. Medijan PFS-a prema IRF-u iznosio je 55,7 mjeseci u skupini ADCETRIS + CHP u odnosu na 54,2 mjeseci u skupini CHOP. Stratificirani omjer hazarda bio je 0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), što je kompatibilno sa statistički značajnim smanjenjem rizika od pojave PFS događaja za 41% za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om (p -vrijednost = 0,003), vidjeti sliku 5 i tablicu 14.

Za bolesnike s lokalno dijagnosticiranim sALCL-om izvršene su analize podskupina. Za ukupno preživljenje stratificirani omjer hazarda bio je 0,54 (95% CI: 0,34; 0,87), a smanjenje rizika od OS događaja za ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om iznosilo je 46%, vidjeti sliku 6. Na kraju liječenja stopa CR-a prema procjeni IRF-a bila je 71,0% za bolesnike u skupini ADCETRIS+CHP u usporedbi s 53,2% za bolesnike u skupini CHOP s razlikom od 17,7% (95% CI: 7,2%; 28,3%). Na kraju liječenja stopa ORR-a prema procjeni IRF-a bila je 87,7% za bolesnike u skupini ADCETRIS+CHP u usporedbi s 70,8% za bolesnike u skupini CHOP s razlikom od 16,9% (95% CI: 8,1%; 25,7%). U podskupini bolesnika s ALK+ sALCL i ALK- sALCL stratificirani omjer hazarda za PFS prema IRF-u bio je 0,29 (95% CI: 0,11; 0,79) odnosno 0,65 (95% CI: 0,44; 0,95).

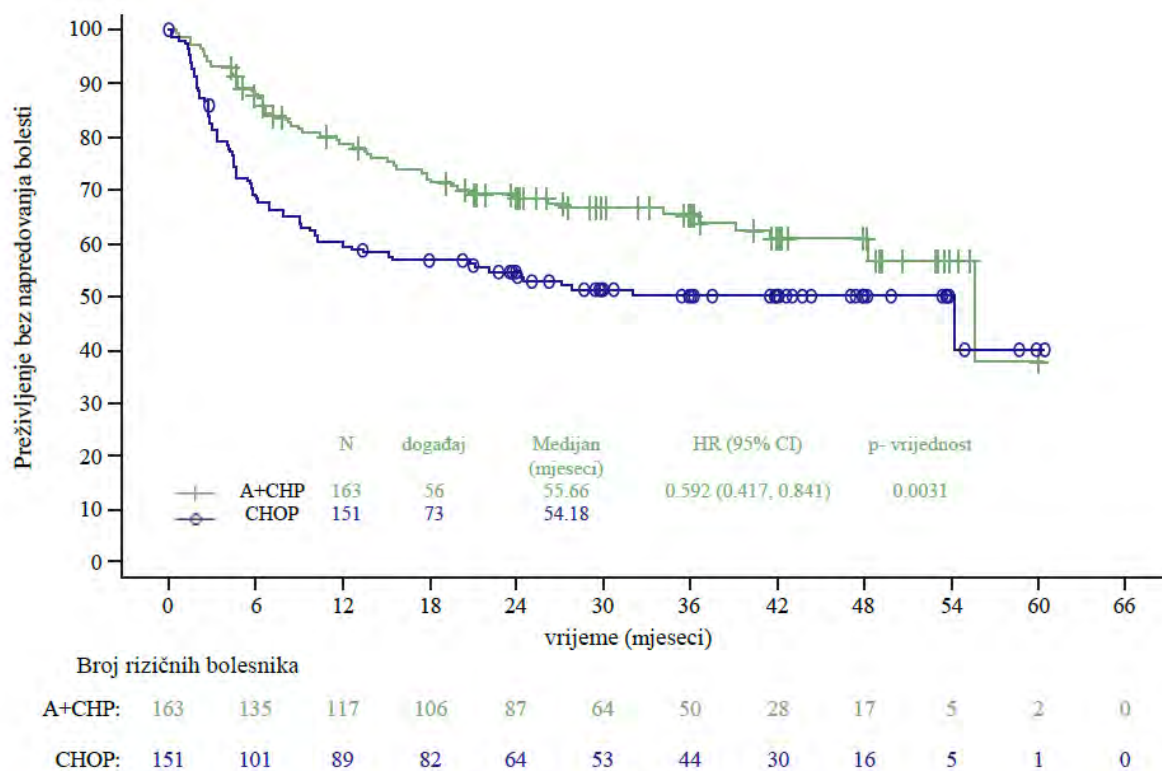
Tablica 14: Rezultat djelotvornosti u bolesnika s prethodno neliječenim sALCL-om koji dobivaju 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS 1. dana u 3-tjednom ciklusu

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS prema IRF-u		
Broj bolesnika s PFS događajem, n (%)	56 (34)	73 (48)
Medijan PFS-a, mjeseci (95% CI)	55,66 (48,20, NP)	54,18 (13,44, NP)
Omjer hazarda (95% CI) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
p-vrijednost ^c	0,0031	
Procijenjeni PFS (95% CI)^d za:		
6 mjeseci	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 mjeseci	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 mjeseca	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 mjeseci	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
OS^e		
Broj smrti (%)	29 (18)	44 (29)
Medijan OS-a, mjeseci (95% CI)	NP (NP, NP)	NP (NP, NP)
Omjer hazarda (95% CI) ^a	0,54 (0,34, 0,87)	
p-vrijednost ^{c,f}	0,0096	
Stopa CR-a^g		
% (95% CI)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
p-vrijednost ^{f,h}	0,0004	
ORR^g		
% (95% CI)	88% (81,6%, 92,3%)	71% (62,9%, 77,8%)
p-vrijednost ^{f,h}	< 0,0001	

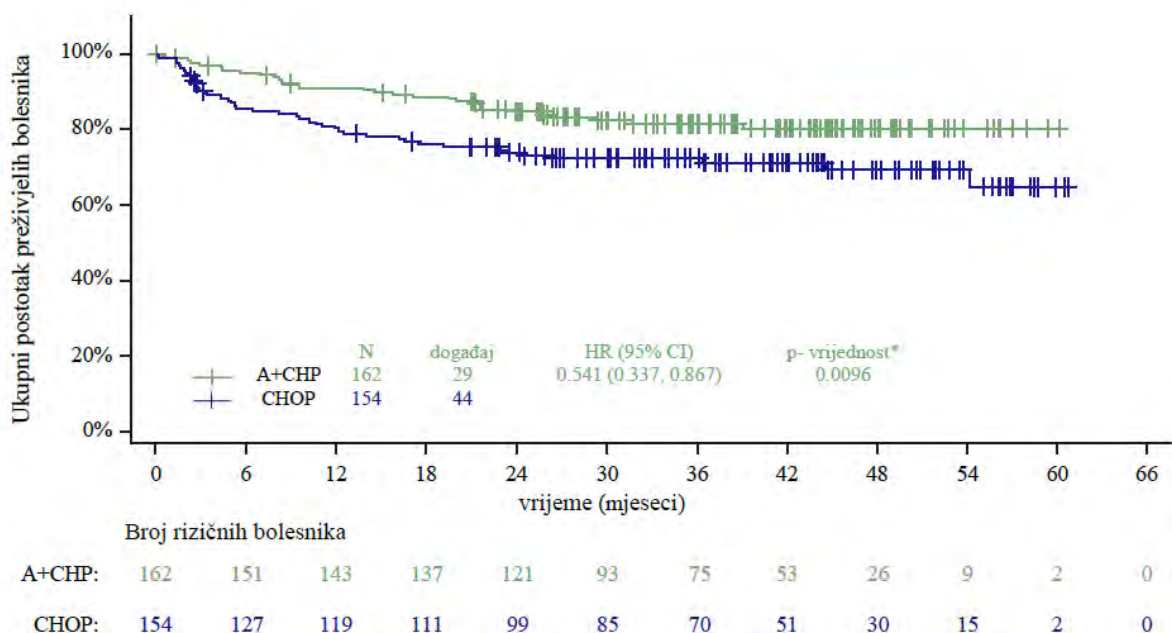
CR = potpuna remisija; IRF = Skupina za neovisnu procjenu; NP: ne može se procijeniti; ORR = stopa objektivnog odgovora; PFS = preživljavanje bez progresije bolesti.

- a PFS prema IRF-u izračunava se na temelju bolesnika s centralno potvrđenim sALCL-om, pri čemu je n = 163 bolesnika u skupini A+CHP arm i n = 151 u skupini CHOP. OS, CR i ORR izračunavaju se na temelju bolesnika s lokalno dijagnosticiranim sALCL-om.
- b Omjer hazarda (A+CHP/CHOP) i 95%-tni intervali pouzdanosti temelje se na stratificiranom Coxovom regresijskom modelu proporcionalnog hazarda s faktorima stratifikacije (ALK-pozitivni sALCL u odnosu na sve ostale i u odnosu na početne vrijednosti Međunarodnog prognostičkog indeksa [IPI]). Omjer hazarda < 1 govori u prilog skupini A+CHP.
- c p-vrijednost izračunava se pomoću stratificiranog log rang testa.
- d Stopa PFS-a procjenjuje se Kaplan Meierovom metodom, a 95%-tni interval pouzdanosti izračunava se pomoću komplementarne metode log-log transformacije.
- e Medijan naknadnog praćenja OS-a u skupini A+CHP bio je 38,5 mjeseci; u skupini CHOP bio je 41,0 mjeseci.
- f p-vrijednost nije prilagođena za multiplicitet.
- g Odgovor prema kriterijima međunarodne radne skupine za 2007. godinu na kraju liječenja.
- h p-vrijednost izračunava se s pomoću stratificiranog testa Cochran-Mantel-Haenszel.

Slika 5: Preživljavanje bez progresije bolesti prema IRF-u u populaciji sALCL (ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om)



Slika 6: Ukupno preživljenje bolesnika u populaciji sALCL (ADCETRIS + CHP u usporedbi s CHOP-om)



*p-vrijednost nije prilagođena za multiplicitet.

Ispitivanje SG035-0004

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS koji se primjenjivao kao monoterapija procijenjene su u otvorenom, multicentričnom ispitivanju s jednom skupinom od 58 bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sALCL. Pogledajte tablicu 11 niže za sažeti opis početnih karakteristika bolesnika i bolesti.

Tablica 15: Sažeti opis početnih karakteristika bolesnika i bolesti u fazi 2 ispitivanja relapsa ili refraktornog oblika sALCL

Karakteristike bolesnika	n = 58
Medijan dobi, godine (raspon)	52 godine (14-76)
Spol	33M (57%)/25F (43%)
ECOG status ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Prethodni ASCT	15 (26%)
Prethodni kemoterapijski režimi (raspon)	2 (1-6)
Histološki potvrđena bolest s izražavanjem CD30	57 (98%)
Bolest s negativnom kinazom anaplastičnog limfoma (ALK)	42 (72%)
Karakteristike bolesti	
Primarna refraktorna na prvu liniju liječenja ^b	36 (62%)
Refraktorna na zadnju terapiju	29 (50%)
Relaps nakon zadnje terapije	29 (50%)
Početni B simptomi	17 (29%)
Stadij III kod početne dijagnoze	8 (14%)
Stadij IV kod početne dijagnoze	21 (36%)

- a. Jedan je bolesnik imao početni ECOG status od 2, koji je bio zabranjen protokolom pa je prikazan kao Nije zadovoljio kriterije uključanja.
- b. Primarni refraktorni sALCL definira se kao neuspješno postizanje kompletne remisije ili kao progresija unutar od 3 mjeseca nakon završavanja prve linije terapije.

Medijan vremena od početne dijagnoze sALCL do prve doze lijeka ADCETRIS iznosio je 16,8 mjeseci.

Deset (10) bolesnika (17%) primilo je 16 ciklusa lijeka ADCETRIS. Medijan broja primljenih ciklusa bio je 7 (raspon od 1 do 16).

Odgovor na liječenje lijekom ADCETRIS procijenila je Skupina za neovisnu procjenu (IRF) pomoću revidiranih kriterija odgovora na terapiju (Cheson, 2007). Terapijski odgovor procijenjen je prema spiralnom CT-u prsnog koša, vrata, abdomena i zdjelice, PET snimanju i kliničkim podacima. Procjene odgovora napravljene su u 2., 4., 7., 10., 13. i 16. ciklusu te PET u 4. i 7. ciklusu.

Stopa objektivnog odgovora (ORR) prema procjeni IRF-a bila je 86% (50 od 58 bolesnika u skupini bolesnika predviđenih za liječenje [ITT]). Potpuna remisija postignuta je u 59% (34 od 58 bolesnika u ITT skupini), a smanjenje tumora (bilo kojeg stupnja) u 97% bolesnika. Procijenjeno ukupno preživljenje po isteku 5 godina iznosilo je 60% (95% CI [47%,73%]). Medijan trajanja motrenja (vrijeme proteklo do smrti ili zadnjeg kontakta) od prve doze bio je 71,4 mjeseci. Procjene ispitivača bile su općenito sukladne neovisnoj procjeni snimki. Od liječenih bolesnika, 9 bolesnika s odgovorom nastavilo je s liječenjem do transplantacije alogenih matičnih stanica, a 9 bolesnika s odgovorom nastavilo je s liječenjem do transplantacije autolognih matičnih stanica. Za daljnje rezultate o djelotvornosti, vidjeti tablicu 16 i sliku 7.

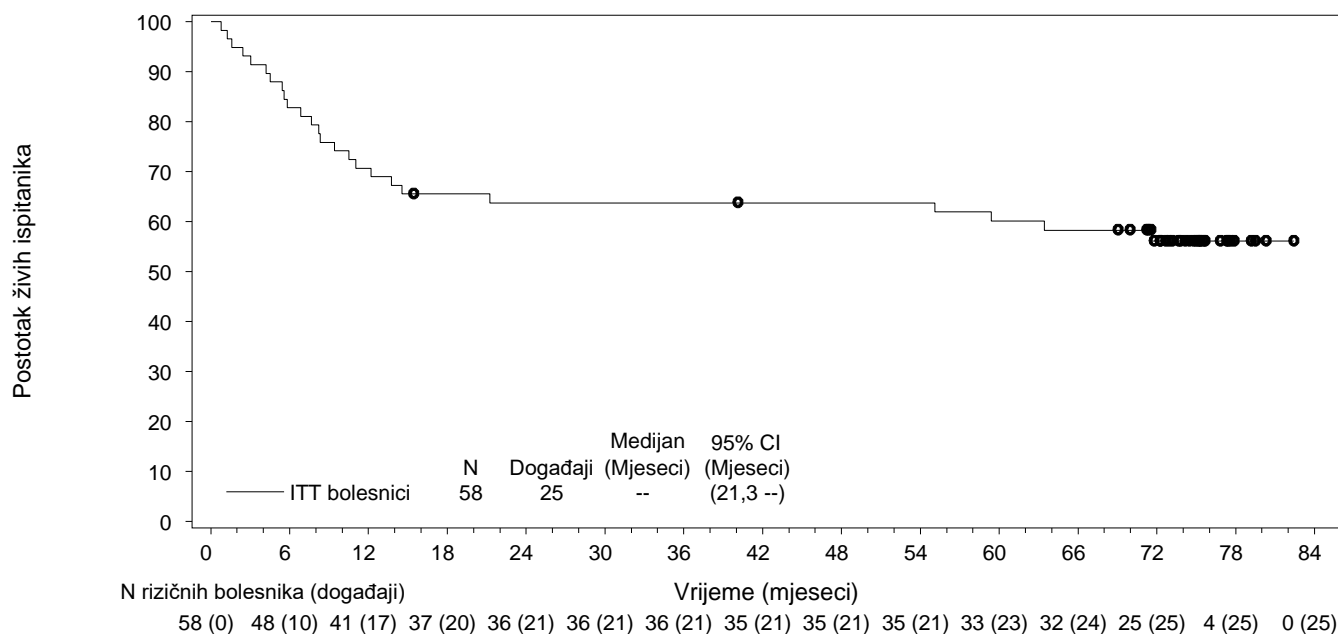
Tablica 16: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s relapsom ili refraktornim oblikom sALCL liječenih dozom od 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS svaka 3 tjedna

Najbolji klinički odgovor (n = 58)	IRF n (%)	95% CI
Stopa objektivnog odgovora (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Potpuna remisija (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Djelomična remisija (PR)	16 (28)	Nije primjenjivo
Stopa kontrole bolesti (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8, 96,1
Trajanje odgovora	Medijan prema IRF	95% CI
Objektivni odgovor (CR + PR) ^a	13,2	5,7, 26,3
Potpuna remisija (CR)	26,3	13,2, NP ^b
Preživljenje bez progresije bolesti	Medijan prema IRF	95% CI
Medijan	14,6	6,9, 20,6
Ukupno preživljenje	Medijan	95% CI
Medijan	Nije dosegnuto	21,3, NP ^b

^a Raspon DOR iznosio je 0,1 mjesec do 39,1+ mjesec, a medijan trajanja praćenja od prve doze kod bolesnika koji su, prema IRF-u, postigli objektivni odgovor (OR) bio je 15,5 mjeseci.

^b Ne može se procijeniti.

Slika 7: Kaplan-Meierova krivulja OS-a



Eksplorativna analiza podataka kod pojedinog bolesnika pokazala je da je približno 69% bolesnika s sALCL liječenih lijekom ADCETRIS u sklopu kliničkog ispitivanja SG035-0004 imalo kliničku korist prema izmjerenom duljem preživljenju bez progresije bolesti (PFS) u usporedbi s njihovom zadnjom linijom terapije.

Od 17 bolesnika (29%) koji su imali B simptome na početku, svi B simptomi potpuno su se povukli u 14 bolesnika (82%), a medijan od početka liječenja lijekom ADCETRIS iznosio je 0,7 mjeseci.

Ispitivanje SGN35-006 (Ispitivanje ponovnog liječenja)

Djelotvornost ponovnog liječenja u bolesnika koji su prethodno postigli odgovor (CR ili PR) na liječenje lijekom ADCETRIS procijenjeno je u otvorenom multicentričnom ispitivanju faze 2. Sedam bolesnika s relapsom sALCL-a primilo je početnu dozu od 1,8 mg/kg, a jedan bolesnik primio je početnu dozu od 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS primijenjenog intravenski tijekom 30 minuta svaka

3 tjedna. Medijan broja ciklusa iznosio je 8,5 (raspon od 2 do 30 ciklusa), Od 8 bolesnika sa sALCL-om, kod 3 je liječenje ponavljano dva puta, što daje 11 ishoda ponovnog liječenja. Ponovno liječenje lijekom ADCETRIS rezultiralo je u 6 potpunih remisija (55%) i 4 djelomične remisije (36%), što čini stopu objektivnog odgovora od 91%. Medijan trajanja odgovora bio je 8,8 mjeseci u bolesnika koji su postigli objektivni odgovor (CR+PR), odnosno 12,3 mjeseci u bolesnika koji su postigli potpunu remisiju (CR).

Kožni limfom T-stanica

Ispitivanje C25001

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS koji se primjenjivao kao monoterapija procijenjene su u otvorenom, randomiziranom, multicentričnom pivotalnom ispitivanju faze 3 u 128 bolesnika s histološki potvrđenim CD30+ CTCL-om. CD30-pozitivnost definirana je kao $\geq 10\%$ ciljnih limfoidnih stanica koje pokazuju membranski, citoplazmatski i/ili Golgijev uzorak bojenja na temelju imunohistokemijske analize (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Bolesnici s dijagnozom fungoidne mikoze [MF] ili primarnim kožnim anaplastičnim velikostaničnim limfomom [pcALCL] procijenjeni su kao prikladni za ispitivanje. Bolesnici su stratificirani na temelju ovih tipova bolesti i randomizirani 1:1 za primanje lijeka ADCETRIS ili, po izboru liječnika, metotreksata ili beksarotena. Bolesnici s pcALCL-om su prethodno ili liječeni zračenjem ili su primili najmanje 1 prethodno sistemsko liječenje, a bolesnici s MF-om primili su najmanje 1 prethodno sistemsko liječenje. Bolesnici s istovremenom dijagnozom sistemskog ALCL-a, Sézary sindroma i drugog ne-Hodgkinovog limfoma (osim limfomatoidne papuloze [LyP]) bili su isključeni iz ovog ispitivanja. Bolesnici su liječeni s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS, intravenski tijekom 30 minuta, svaka 3 tjedna do 16 ciklusa ili lijekom po liječnikovom izboru, do 48 tjedana. Medijan primljenih ciklusa bio je oko 12 ciklusa u skupini liječenoj lijekom ADCETRIS. U skupini koja je liječena po liječnikovom izboru, medijan trajanja liječenja (broj ciklusa) za bolesnike koji su primali beksaroten bio je oko 16 tjedana (5,5 ciklusa), odnosno 11 tjedana (3 ciklusa) za bolesnike koji su primali metotreksat. Tablica 17 pruža sažeti prikaz osobina bolesnika i značajki bolesti na početku ispitivanja.

Tablica 17: Sažeti prikaz osobina bolesnika i značajki bolesti u ispitivanju CTCL-a faze 3 (populacija ITT)

Osobine bolesnika	ADCETRIS n = 64	Izbor liječnika (metotreksat ili beksaroten) n = 64
Medijan dobi (raspon)	62 godine (22-83)	58,5 godina (22-83)
Bolesnici ≥ 65 godina n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Spol n (%)	33M (52%)/31Ž (48%)	37M (58%)/27Ž (42%)
ECOG status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Značajke bolesti		
Medijan broja prethodnih liječenja (raspon)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Medijan broja ciljanog liječenja kože (raspon)	1 (0-6)	1 (0-9)
Medijan broja sistemskih liječenja (raspon)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Početni (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Uznapredovali (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Samo koža	9 (56)	11 (73)
Ekstrakutana bolest	7 (44)	4 (27)

^a Po jedan bolesnik u svakoj skupini nije imao kompletne podatke o stadiju, stoga nisu uključeni u tablicu

Najčešća prethodna ciljana liječenja kože u populaciji ITT bila su zračenje (64%), fototerapija (48%) i topikalni steroidi (17%). Najčešća prethodna sistemska liječenja u populaciji ITT bila su kemoterapija (71%), imunoterapija (43%) i beksaroten (38%).

Primarna mjera ishoda bila je objektivna stopa odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) (vrijeme od prvog do zadnjeg odgovora ≥ 4 mjeseca), prema nalazima neovisne procjene Rezultata općih odgovora (engl. *Global Response Score*, GRS), koji se sastoje od procjene kože (modificirani alat za ponderiranu procjenu težine bolesti [mSWAT], prema procjeni ispitivača), radiografske procjene nodalne mase i visceralnog stanja, te otkrivanja cirkulirajućih Sézary stanica (Olsen 2011). Tablica 18 uključuje rezultate objektivne stope odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) i druge ključne sekundarne mjere ishoda.

Tablica 18: Rezultati djelotvornosti u bolesnika s CTCL-om liječenih s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS svaka 3 tjedna (ITT populacija)

	ADCETRIS (n = 64)	Izbor liječnika (metotreksat ili beksaroten) n = 64
Objektivna stopa odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) po IRF-u		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Postotak razlike (95% CI)		43,8 (29,1; 58,4)
p-vrijednost		< 0.001
Potpuni odgovor (CR) po IRF-u		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Postotak razlike (95% CI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Prilagođena p-vrijednost ^a		0,0046
Preživljenje bez progresije bolesti (PFS) po IRF-u		
Medijan (mjeseci)	16,7	3,5
Omjer hazarda		0,270
95% CI		(0,17; 0,43)
Prilagođena p-vrijednost ^a		< 0,001

^a Izračunato ponderiranim Holmovim postupkom.

Unaprijed definirane analize podskupina za objektivnu stopu odgovora koja traje najmanje 4 mjeseca (ORR4) po IRF-u provedene su po bolesnikovoj podvrsti CTCL-a, liječnikovom izboru liječenja, početnom ECOG statusu, dobi, spolu i geografskom području. Analize su pokazale konzistentan trend koristi za bolesnike koji su primali ADCETRIS u usporedbi s bolesnicima koji su primali lijek po izboru liječnika. ORR4 bio je 50% i 75% u skupini koja je primala ADCETRIS naspram 10,2% odnosno 20% u bolesnika u skupini koja je primala lijek po izboru liječnika za MF i pcALCL.

Između dvije liječene skupine nisu primijećene značajne razlike u kvaliteti života (po procjeni EuroQol-ovog upitnika s pet dimenzija [EQ-5D] i Funkcionalne procjene liječenja raka – Opće [FACT-G]).

Djelotvornost i sigurnost lijeka ADCETRIS procijenjene su u dva dodatna otvorena ispitivanja u 108 bolesnika s relapsom CD30+ CTCL-a (uključujući MF i pcALCL kao i SS, LyP i CTCL miješane histologije), bez obzira na razinu ekspresije CD30. Bolesnici su liječeni sa 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS intravenski tijekom 30 minuta svaka 3 tjedna, do 16 ciklusa. Rezultati sigurnosti i djelotvornosti u ovim ispitivanjima bili su sukladni rezultatima ispitivanja C25001. Ukupna stopa odgovora za MF bila je 54-66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92% i CTCL miješane histologije, 82-85%.

Pedijatrijska populacija

Sigurnost, farmakokinetika i antitumorska aktivnost lijeka ADCETRIS procijenjene su u 36 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 7 do 17 godina) s r/r HL-om i sa sALCL-om (djeca u dobi od 7 do 11 godina, n = 12 i adolescenti u dobi od 12 do 17 godina, n = 24) u otvorenom, multicentričnom ispitivanju faze 1/2 u kojem se ispitivala monoterapija uz postupno povećanje doze (C25002). U fazi 1 ispitivanja ocijenjen je sigurnosni profil (vidjeti dio 4.8), utvrđena najveća podnošljiva doza (engl. *maximum tolerated dose*, MTD) za pedijatrijsku populaciju i/ili preporučena doza za fazu 2 (engl. *recommended phase 2 dose*, RP2D), te procijenjena farmakokinetika lijeka ADCETRIS (vidjeti dio 5.2). Faza 1 uključila je 3 r/r bolesnika s HL-om liječena s 1,4 mg/kg i 9 bolesnika (7 s r/r HL-om i 2 sa sALCL-om) liječena s 1,8 mg/kg. MTD nije dosegnut. Utvrđen je RP2D od 1,8 mg/kg. U ispitivanju, ukupno 16 bolesnika s r/r HL-om i 17 bolesnika s r/r sALCL-om, od kojih je 10 bilo u prvom relapsu, liječeno je s 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS. Najbolja stopa ukupnog odgovora prema skupini za neovisnu procjenu (IRF) analizirana je u obje faze ispitivanja pri primjeni preporučene doze za fazu 2. Od 33 bolesnika koji su primili RP2D, odgovor je bilo moguće procijeniti kod 32. U bolesnika s r/r HL-om kod kojih je bilo moguće procijeniti odgovor stopa ukupnog odgovora bila je

47%, u bolesnika s r/r sALCL-om iznosila je 53% te 60% u bolesnika sa sALCL-om u prvom relapsu. Osam bolesnika s HL-om i 9 bolesnika sa sALCL-om podvrgnuto je transplantaciji matičnih stanica nakon liječenja lijekom ADCETRIS.

Europska agencija za lijekove je odgodila obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka ADCETRIS u u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije u liječenju Hodgkinovog limfoma i liječenju anaplastičnog velikostaničnog limfoma (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

Ovaj lijek je odobren po shemi takozvanog ‘uvjetnog odobrenja’. To znači da se očekuju dodatni podaci o ovom lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati nove informacije o ovom lijeku te će se tekst Sažetka opisa svojstava lijeka ažurirati prema potrebi.

5.2 Farmakokinetička svojstva

Monoterapija

Farmakokinetika brentuksimab vedotina bila je procijenjena u ispitivanjima faze 1 i u analizi populacijske farmakokinetike na 314 bolesnika. U svim kliničkim ispitivanjima brentuksimab vedotin bio je primijenjen kao intravenska infuzija.

Maksimalne koncentracije brentuksimab vedotin ADC obično su bile opažene na kraju infuzije ili u vremenskoj točki uzimanja uzorka koja je bila najbliža završetku infuzije. Multieksponencijalni pad koncentracije ADC u serumu bio je opažen uz terminalni poluvijek od približno 4 do 6 dana. Izloženost je bila približno proporcionalna dozi. Minimalno do nikakvo nakupljanje ADC bilo je opaženo nakon višestrukih doza kod rasporeda primjene svaka 3 tjedna, što je sukladno procjeni terminalnog poluvijeka. C_{max} ADC-a nakon jedne doze od 1,8 mg/kg u ispitivanju faze 1 obično je iznosio približno 31,98 µg/ml, a AUC 79,41 µg/ml po danu.

MMAE je glavni metabolit brentuksimab vedotina. Medijan C_{max} MMAE nakon samo jedne doze od 1,8 mg/kg ADC u fazi 1 ispitivanja bio je približno 4,97 ng/ml, AUC-a 37,03 ng/ml po danu, a T_{max} 2,09 dana. Nakon višestrukih doza brentuksimab vedotina izloženost MMAE kod sljedećih doza smanjila se na približno 50% do 80% opažene izloženosti kod prve doze. MMAE se dalje metabolizira pretežno u jednako potentan metabolit; međutim, izloženost njemu je za red veličine niža nego ona za MMAE. Stoga je malo vjerojatno da ima bilo kakav značajan doprinos sistemskim učincima MMAE.

U prvom ciklusu, veća izloženost MMAE bila je povezana s apsolutnim sniženjem broja neutrofila.

Kombinirana terapija

Farmakokinetika lijeka ADCETRIS u kombinaciji sa AVD procijenjena je u jednom ispitivanju faze 3 u 661 bolesnika. Farmakokinetička analiza populacije pokazala je da je farmakokinetika lijeka ADCETRIS u kombinaciji s AVD odgovara onoj u monoterapiji.

Nakon višestruke primjene intravenske infuzije 1,2 mg/kg brentuksimab vedotina svaka dva tjedna, maksimalna serumska koncentracija ADC-a je bila opažena na kraju infuzije, a eliminacija je pokazivala multieksponencijalni pad sa $t_{1/2z}$ od približno 4 do 5 dana. Maksimalna koncentracija MMAE u plazmi je primijećena 2 dana nakon infuzije, te je pokazala monoeksponencijalni pad sa $t_{1/2z}$ od približno 3 do 4 dana.

Nakon višestruke primjene intravenske infuzije od 1,2 mg/kg brentuksimab vedotina svaka dva tjedna, stanje dinamičke ravnoteže ADC i MMAE je postignuto do 3. ciklusa. U stanju dinamičke ravnoteže čini se da se farmakokinetika ADC-a nije mijenjala s vremenom. Akumulacija ADC-a (prema analizi AUC_{14D} između 1. i 3. ciklusa) bila je 1,27 puta veća. Izloženost MMAE (prema analizi AUC_{14D} između 1. i 3. ciklusa) se s vremenom smanjivala za oko 50%.

Farmakokinetika lijeka ADCETRIS u kombinaciji s CHP-om procijenjena je u jednom ispitivanju faze 3 na 223 bolesnika (SGN35 014). Nakon višekratne doze infuzije lijeka ADCETRIS od 1,8 mg/kg svaka 3 tjedna, farmakokinetike ADC-a i MMAE-e bile su slične onoj kod monoterapije.

Distribucija

In vitro, vezanje MMAE za proteine plazme u ljudskom serumu kretalo se u rasponu od 68% do 82%. MMAE najvjerojatnije neće istisnuti lijekove ili biti istisnut lijekovima koji se u visokom postotku vežu za proteine. *In vitro*, MMAE je bio supstrat P-gp i nije inhibirao P-gp u kliničkim koncentracijama.

Kod ljudi srednja vrijednost volumena distribucije u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 6-10 l za ADC. Na temelju procjene populacijske farmakokinetike, tipični prividni centralni volumen distribucije za MMAE bio je 35,5 l.

Metabolizam

Očekuje se da će ADC biti kataboliziran kao protein uz recikliranje ili eliminaciju sastavnih aminokiselina.

In vivo podaci u životinja i ljudi pokazuju da se metabolizira samo mali dio MMAE oslobođenog iz brentuksimab vedotina. Razine metabolita MMAE nisu izmjerene u ljudskoj plazmi. Pokazalo se da je najmanje jedan metabolit MMAE djelatan *in vitro*.

MMAE je supstrat CYP3A4 i moguće CYP2D6. *In vitro* podaci pokazuju da se metabolizam nastalog MMAE odvija prvenstveno putem oksidacije pomoću CYP3A4/5. *In vitro* ispitivanja pomoću mikrosoma ljudske jetre pokazuju da MMAE inhibira samo CYP3A4/5 pri koncentracijama puno višima od onih postignutih tijekom kliničke primjene. MMAE ne inhibira druge izoforme.

MMAE nije inducirao glavne enzime CYP450 u primarnim kulturama ljudskih hepatocita.

Eliminacija

ADC se eliminira putem katabolizma uz uobičajeni procijenjeni CL od 1,5 l/dan i poluvijek od 4-6 dana.

Eliminacija MMAE je ograničena brzinom njegovog oslobađanja iz ADC, uobičajeni prividni CL bio je 19,99 l/dan, a poluvijek MMAE 3-4 dana.

Ispitivanje izlučivanja provedeno je u bolesnika koji su primali dozu od 1,8 mg/kg brentuksimab vedotina. Približno 24% ukupnog MMAE primijenjenog u sklopu ADC tijekom infuzije brentuksimab vedotina prisutno je u mokraći i stolici tijekom razdoblja od jednog tjedna. Od izmjerenog MMAE, približno 72% izlučeno je u stolici, a manja količina (28%) bila je izlučena mokraćom.

Farmakokinetika kod posebnih populacija

Analiza populacijske farmakokinetike pokazala je da je početna koncentracija albumina u serumu značajna kovarijanca klirensa MMAE. Klirens MMAE bio dvostruko niži u bolesnika s niskim koncentracijama albumina u serumu od < 3,0 g/dl u usporedbi s bolesnicima čije su koncentracije albumina u serumu bile unutar normalnog raspona.

Oštećenje jetre

U ispitivanju je ocijenjena farmakokinetika brentuksimab vedotina i MMAE nakon primjene 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS u bolesnika s blagim (Child-Pugh A; n = 1), umjerenim (Child-Pugh B; n = 5) i teškim (Child-Pugh C; n = 1) oštećenjem jetre. U usporedbi s bolesnicima s normalnom

funkcijom jetre, izloženost MMAE povećala se približno 2,3 puta (90% CI 1,27-4,12 puta) u bolesnika s oštećenjem jetre.

Oštećenje bubrega

U ispitivanju je ocijenjena farmakokinetika brentuksimab vedotina i MMAE nakon primjene 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS u bolesnika s blagim (n = 4), umjerenim (n = 3) i teškim (n = 3) oštećenjem bubrega. U usporedbi s bolesnicima s normalnom funkcijom bubrega, izloženost MMAE povećala se približno 1,9 puta (90% CI 0,85-4,21 puta) u bolesnika s teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina < 30 ml/min). Učinak nije uočen kod bolesnika s blagim ili umjerenim oštećenjem bubrega.

Starije osobe

Populacijska farmakokinetika brentuksimab vedotina istražena je u nekoliko ispitivanja, uključujući podatke od 380 bolesnika u dobi do 87 godina (34 bolesnika ≥ 65 -< 75 i 17 bolesnika ≥ 75 godina). Dodatno, ispitana je populacijska farmakokinetika brentuksimab vedotina u kombinaciji s AVD, uključujući podatke o 661 bolesniku u dobi do 82 godine (42 bolesnika ≥ 65 -< 75 i 17 bolesnika ≥ 75 godina). Utjecaj dobi na farmakokinetiku ispitan je u svakoj analizi i ne predstavlja značajnu kovarijancu.

Pedijatrijska populacija

Farmakokinetika brentuksimab vedotina kao konjugata protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) i samog MMAE nakon 30-minutne intravenske infuzije brentuksimab vedotina primijenjenog u dozi od 1,4 mg/kg ili 1,8 mg/kg, svaka 3 tjedna, procijenjena je u kliničkom ispitivanju faze 1/2 u 36 pedijatrijskih bolesnika (u dobi od 7 do 17 godina) s r/r HL-om i sa sALCL-om (djeca u dobi od 7 do 11 godina, n = 12 i adolescenti u dobi od 12 do 17 godina, n = 24) (vidjeti dio 5.1). C_{max} za ADC obično je zabilježen na kraju infuzije ili u vremenskoj točki uzimanja uzorka koja je bila najbliža završetku infuzije. Multieksponencijalni pad koncentracije ADC-a u serumu bio je opažen uz terminalni poluvijek od približno 4 do 5 dana. Izloženosti su bile približno proporcionalne dozi uz opažen trend niže izloženosti ADC-u u mlađoj životnoj dobi / nižoj tjelesnoj težini u ispitivanoj populaciji. Medijan AUC-a za ADC u djece i adolescenata iz ovog ispitivanja bio je približno 14% odnosno 3% niži nego u odraslih bolesnika, dok su izloženosti MMAE bile 53% niže odnosno 13% više nego u odraslih bolesnika. Medijan C_{max} i AUC za ADC nakon jedne doze od 1,8 mg/kg bili su 29,8 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ u bolesnika u dobi < 12 godina i 34,4 $\mu\text{g/ml}$ odnosno 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ u bolesnika u dobi ≥ 12 godina. Medijan C_{max} , AUC i T_{max} za MMAE nakon jedne doze od 1,8 mg/kg bili su 3,73 ng/ml, 17,3 ng \cdot dan/ml i 1,92 dana u bolesnika u dobi < 12 godina i 6,33 ng/ml, 42,3 ng \cdot dan/ml i 1,82 dana u bolesnika u dobi ≥ 12 godina. U pedijatrijskih bolesnika koji su potvrđeno bili pozitivni na protutijela na lijek pokazao se trend povećanog klirensa brentuksimab vedotina. Niti jedan bolesnik u dobi < 12 godina (0 od 11) nije postao trajno pozitivan na protutijela na lijek, dok su trajno pozitivna na protutijela na lijek postala 2 bolesnika u dobi ≥ 12 godina (2 od 23).

5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene

U *in vivo* ispitivanju na mikronukleusima koštane srži štakora pokazalo se da MMAE ima aneugenična svojstva. Ovi su rezultati u skladu s farmakološkim učinku MMAE na mitotički aparat (razdor mreže mikrotubula) u stanicama.

Učinci brentuksimab vedotina na mušku i žensku plodnost u ljudi nisu ispitani. Međutim, rezultati ispitivanja toksičnosti ponovljene doze u štakora pokazuju da brentuksimab vedotin može oštetiti mušku reproduktivnu funkciju i plodnost. Atrofija i degeneracija testisa bile su djelomično reverzibilne nakon razdoblja bez liječenja u trajanju od 16 tjedana.

Brentuksimab vedotin uzrokovao je embriofetalnu smrt u skotnih ženki štakora.

U nekliničkim ispitivanjima bile su opažene limfoidna deplecija i smanjena težina timusa, što je sukladno farmakološkom prekidu mikrotubula prouzročenom MMAE koji potječe iz brentuksimab vedotina.

6. FARMACEUTSKI PODACI

6.1 Popis pomoćnih tvari

citratna kiselina hidrat (za podešavanje pH vrijednosti)
natrijev citrat dihidrat (za podešavanje pH vrijednosti)
 α,α -trehaloza dihidrat
polisorbat 80

6.2 Inkompatibilnosti

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

6.3 Rok valjanosti

4 godine.

Nakon rekonstitucije/razrjeđivanja, s mikrobiološkog stajališta, lijek je potrebno odmah primijeniti. Međutim, dokazana je kemijska i fizikalna stabilnost lijeka u primjeni tijekom 24 sata na temperaturi od 2 °C do 8 °C.

6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2 °C-8 °C).

Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I s čepom od butilne gume i aluminijskim/plastičnim “flip-off” zatvaračem, koja sadrži 50 mg praška.

Pakiranje od 1 bočice.

6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

Opće mjere opreza

Potrebno je razmotriti postupke za ispravno rukovanje antitumorskim lijekovima i njihovo odlaganje.

Potrebno je pridržavati se ispravne aseptičke tehnike cijelo vrijeme tijekom rukovanja ovim lijekom.

Upute za rekonstituciju

Jedna bočica za jednokratnu primjenu mora se rekonstituirati s 10,5 ml vode za injekcije do konačne koncentracije od 5 mg/ml. Svaka bočica sadrži 10% suviška što daje 55 mg lijeka ADCETRIS po bočici i ukupni rekonstituirani volumen od 11 ml.

1. Usmjerite mlaz prema stijenci bočice, a ne izravno u kolačić ili prašak.
2. Nježno vrtite bočicu kružnim pokretima da se sadržaj lakše otopi. NEMOJTE TRESTI.
3. Rekonstituirana otopina u bočici bistra je do blago opalescentna, bezbojna otopina s konačnim pH od 6,6.
4. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati zbog prisutnosti stranih čestica i/ili promjene boje. U slučaju da opazite bilo što od navedenog, bacite lijek.

Priprema otopine za infuziju

Iz bočice(a) se mora izvući odgovarajuća količina rekonstituiranog lijeka ADCETRIS i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju da bi se dobila konačna koncentracija od 0,4-1,2 mg/ml lijeka ADCETRIS. Volumen preporučene otopine za razrjeđivanje je 150 ml. Već rekonstituirani ADCETRIS također se može razrijediti 5% otopinom glukoze za injekciju ili Ringerovom otopinom s laktatom za injekciju.

Nježno okrećite vrećicu kako biste promiješali otopinu koja sadrži ADCETRIS. NEMOJTE TRESTI.

Dio koji preostane u bočici, nakon što se izvuče volumen koji će se razrijediti, mora se zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Nemojte dodavati druge lijekove pripremljenoj otopini za infuziju lijeka ADCETRIS ili u komplet za intravensku infuziju. Infuzijsku liniju nakon primjene treba isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, 5% otopinom glukoze za injekciju ili Ringerovom otopinom s laktatom za injekciju.

Nakon razrjeđenja, infuziju otopine lijeka ADCETRIS primijenite odmah uz preporučenu brzinu infuzije.

Ukupno vrijeme čuvanja otopine od rekonstitucije do infuzije ne smije biti dulje od 24 sata.

Određivanje količine doze:

Izračun za određivanje ukupne doze lijeka ADCETRIS (ml) koji treba dodatno razrijediti (vidjeti dio 4.2)

$$\frac{\text{Doza lijeka ADCETRIS (mg/kg) x tjelesna težina bolesnika (kg)}}{\text{Koncentracija u rekonstituiranoj bočici (5 mg/ml)}} = \text{Ukupna doza lijeka ADCETRIS (ml) koju treba dodatno razrijediti}$$

Napomena: Ako je tjelesna težina bolesnika veća od 100 kg, za izračun doze treba koristiti 100 kg. Maksimalna preporučena doza je 180 mg.

Izračun za određivanje ukupnog broja potrebnih bočica lijeka ADCETRIS:

$$\frac{\text{Ukupna doza lijeka ADCETRIS (ml) za primjenu}}{\text{Ukupni volumen po bočici (10 ml/bočica)}} = \text{Potreban broj bočica lijeka ADCETRIS}$$

Tablica 19: Primjeri izračuna za bolesnike koji primaju preporučenu dozu od 1,8 mg/kg lijeka ADCETRIS za tjelesne težine u rasponu od 60 kg do 120 kg

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupna doza = težina bolesnika pomnožena s preporučenom dozom [1,8 mg/kg ^a)	Ukupni volumen koji treba razrijediti ^b = ukupna doza podijeljena s koncentracijom rekonstituirane bočice [5 mg/ml])	Broj potrebnih bočica = ukupni volumen koji treba razrijediti podijeljen ukupnim volumenom po bočici [10 ml/bočica])
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 bočica
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 bočica
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 bočica
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 bočica

- Za izračunavanje snižene doze uporabite 1,2 mg/kg.
- Razrijediti u 150 ml otopine za razrjeđivanje i primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svaka 3 tjedna.
- Ako je tjelesna težina bolesnika veća od 100 kg, za izračun doze treba koristiti 100 kg.
- Maksimalna preporučena doza je 180 mg.

Tablica 20: Primjeri izračuna za bolesnike koji primaju preporučenu dozu od 1,2 mg/kg lijeka ADCETRIS za tjelesne težine u rasponu od 60 kg do 120 kg kao dio kombinirane terapije ili kad je potrebno smanjenje doze

Tjelesna težina bolesnika (kg)	Ukupna doza = težina bolesnika pomnožena s preporučenom dozom [1,2 mg/kg ^a)	Ukupni volumen koji treba razrijediti ^b = ukupna doza podijeljena s koncentracijom rekonstituirane bočice [5 mg/ml])	Broj potrebnih bočica = ukupni volumen koji treba razrijediti podijeljen ukupnim volumenom po bočici [10 ml/bočica])
60 kg	72 mg	14.4 ml	1.44 bočica
80 kg	96 mg	19.2 ml	1.92 bočica
100 kg	120 mg	24 ml	2.4 bočica
120 kg ^c	120 mg ^d	24 ml	2.4 bočica

- Za smanjenu dozu koristiti 0,9 mg/kg za izračun
- Razrijediti u 150 ml otopine za razrjeđivanje i primijeniti intravenskom infuzijom u trajanju od 30 minuta svaka 2 tjedna kao kombiniranu terapiju ili svaka 3 tjedna kad je potrebna smanjena doza monoterapije.
- Ako je tjelesna težina bolesnika veća od 100 kg, za izračun doze treba koristiti 100 kg.
- Maksimalna preporučena doza u kombiniranoj terapiji je 120 mg.

Odlaganje

ADCETRIS je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

8. BROJODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/794/001

9. DATUM PRVOG ODOBRENJA/DATUM OBNOVE ODOBRENJA

Datum prvog odobrenja: 25. listopada 2012.

Datum posljednje obnove odobrenja: 15. rujna 2020.

10. DATUM REVIZIJE TEKSTA

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>

PRILOG II.

- A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET**
- B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU**
- C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**
- D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA**
- E. POSEBNE OBVEZE ZA ISPUNJAVANJE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

A. PROIZVOĐAČI BIOLOŠKE DJELATNE TVARI I PROIZVOĐAČI ODGOVORNI ZA PUŠTANJE SERIJE LIJEKA U PROMET

Nazivi i adrese proizvođača biološke djelatne tvari

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Scotland FK3 8XG
Ujedinjeno Kraljevstvo

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švicarska

Nazivi i adrese proizvođača odgovornih za puštanje serije lijeka u promet

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

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

Na tiskanoj uputi o lijeku mora se navesti naziv i adresa proizvođača odgovornog za puštanje navedene serije u promet.

B. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ OPSKRBU I PRIMJENU

Lijek se izdaje na ograničeni recept (vidjeti Prilog I.: Sažetak opisa svojstava lijeka, dio 4.2).

C. OSTALI UVJETI I ZAHTJEVI ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

- **Periodička izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR-evi)**

Zahtjevi za podnošenje PSUR-eva za ovaj lijek definirani su u referentnom popisu datuma EU (EURD popis) predviđenim člankom 107.c stavkom 7. Direktive 2001/83/EZ i svim sljedećim ažuriranim verzijama objavljenima na europskom internetskom portalu za lijekove.

D. UVJETI ILI OGRANIČENJA VEZANI UZ SIGURNU I UČINKOVITU PRIMJENU LIJEKA

- **Plan upravljanja rizikom (RMP)**

Nositelj odobrenja obavljat će zadane farmakovigilancijske aktivnosti i intervencije, detaljno objašnjene u dogovorenom Planu upravljanja rizikom (RMP), koji se nalazi u Modulu 1.8.2 Odobrenja za stavljanje lijeka u promet, te svim sljedećim dogovorenim ažuriranim verzijama RMP-a.

Ažurirani RMP treba dostaviti:

- na zahtjev Europske agencije za lijekove;
- prilikom svake izmjene sustava za upravljanje rizikom, a naročito kada je ta izmjena rezultat primitka novih informacija koje mogu voditi ka značajnim izmjenama omjera korist/rizik, odnosno kada je izmjena rezultat ostvarenja nekog važnog cilja (u smislu farmakovigilancije ili smanjenja rizika).

E. POSEBNE OBVEZE ZA PROVEDBE MJERA NAKON DAVANJA ODOBRENJA KOD UVJETNOG ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

Budući da je ovo uvjetno odobrenje za stavljanje lijeka u promet, sukladno članku 14.-a stavku 4. Uredbe (EZ) br. 726/2004, nositelj odobrenja dužan je unutar navedenog vremenskog roka provesti sljedeću mjeru:

Opis	Do datuma
Provesti ispitivanje s jednim krakom u populaciji bolesnika sličnoj populaciji bolesnika s sALCL ispitujući stopu odgovora, trajanje odgovora, brzinu (drugog) ASCT i podatke u podpopulacijama (što uključuje, ali nije nužno ograničeno na ALK status i dob) na temelju protokola dogovorenog s CHMP-om (ispitivanje C25006).	Konačno izvješće o ispitivanju do: 4. kvartala 2021.

PRILOG III.
OZNAČIVANJE I UPUTA O LIJEKU

A. OZNAČIVANJE

PODACI KOJI SE MORAJU NALAZITI NA VANJSKOM PAKIRANJU

VANJSKA KUTIJA

1. NAZIV LIJEKA

ADCETRIS 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
brentuksimab vedotin

2. NAVODENJE DJELATNE(IH) TVARI

Jedna bočica sadrži 50 mg brentuksimab vedotina

Nakon rekonstitucije, jedna bočica sadrži 5 mg/ml brentuksimab vedotina

3. POPIS POMOĆNIH TVARI

Pomoćne tvari: citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, α,α -trehaloza dihidrat, polisorbit 80
Vidjeti uputu o lijeku za dodatne informacije

4. FARMACEUTSKI OBLIK I SADRŽAJ

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
1 bočica

5. NAČIN I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja
Pročitajte uputu o lijeku

6. POSEBNO UPOZORENJE O ČUVANJU LIJEKA IZVAN POGLEDA I DOHVATA DJECE

Čuvati izvan pogleda i dohvata djece.

7. DRUGO(A) POSEBNO(A) UPOZORENJE(A), AKO JE POTREBNO

8. ROK VALJANOSTI

EXP

9. POSEBNE MJERE ČUVANJA

Čuvati u hladnjaku
Ne zamrzavati
Bočicu čuvati u vanjskom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

10. POSEBNE MJERE ZA ZBRINJAVANJE NEISKORIŠTENOG LIJEKA ILI OTPADNIH MATERIJALA KOJI POTJEČU OD LIJEKA, AKO JE POTREBNO

Samo za jednokratnu uporabu.

11. NAZIV I ADRESA NOSITELJA ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

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

12. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET

EU/1/12/794/001

13. BROJ SERIJE

Lot

14. NAČIN IZDAVANJA LIJEKA

Lijek se izdaje na recept.

15. UPUTE ZA UPORABU**16. PODACI NA BRAILLEOVOM PISMU**

Prihvaćeno obrazloženje za nenavođenje Brailleovog pisma.

17. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – 2D BARKOD

Sadrži 2D barkod s jedinstvenim identifikatorom.

18. JEDINSTVENI IDENTIFIKATOR – PODACI ČITLJIVI LJUDSKIM OKOM

PC
SN
NN

**PODACI KOJE MORA NAJMANJE SADRŽAVATI MALO UNUTARNJE PAKIRANJE
NALJEPNICA BOČICE**

1. NAZIV LIJEKA I PUT(EVI) PRIMJENE LIJEKA

ADCETRIS 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju
brentuksimab vedotin
i.v. primjena

2. NAČIN PRIMJENE LIJEKA

Za intravensku primjenu nakon rekonstitucije i razrjeđivanja

3. ROK VALJANOSTI

EXP

4. BROJ SERIJE

Lot

5. SADRŽAJ PO TEŽINI, VOLUMENU ILI DOZNOJ JEDINICI LIJEKA

50 mg

6. DRUGO

B. UPUTA O LIJEKU

Uputa o lijeku: Informacije za bolesnika

Adcetris 50 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju brentuksimab vedotin

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Prijavom svih sumnji na nuspojavu i Vi možete pomoći. Za postupak prijavljivanja nuspojava, pogledajte dio 4.

Pažljivo pročitajte cijelu uputu prije nego počnete primjenjivati ovaj lijek jer sadrži Vama važne podatke.

- Sačuvajte ovu uputu. Možda ćete je trebati ponovno pročitati.
- Ako imate dodatnih pitanja, obratite se svom liječniku.
- Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Pogledajte dio 4.

Što se nalazi u ovoj uputi:

1. Što je Adcetris i za što se koristi
2. Što morate znati prije nego počnete primati Adcetris
3. Kako će se Adcetris primjenjivati
4. Moguće nuspojave
5. Kako čuvati Adcetris
6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

1. Što je Adcetris i za što se koristi

Adcetris sadrži djelatnu tvar **brentuksimab vedotin**, antitumorski lijek, koji je napravljen od monoklonskog protutijela vezanog s tvari koja uništava stanice raka. Ta tvar se dostavlja u stanice raka pomoću monoklonskog protutijela. Monoklonsko protutijelo je bjelančevina koja prepoznaje određene stanice raka.

Hodgkinov limfom, sistemski anaplastični velikostanični limfom i kožni limfom T-stanica vrste su raka bijelih krvnih stanica.

Klasični Hodgkinov limfom izražava posebne bjelančevine na površini stanica po kojima se razlikuju od neklasičnog Hodgkinovog limfoma.

Adcetris se koristi za liječenje bolesnika s uznapredovalim klasičnim Hodgkinovim limfomom koji nisu prethodno liječeni. Adcetris ćete primati zajedno s drugim kemoterapijskim lijekovima za liječenje Hodgkinovog limfoma - doksorubicinom, vinblastinom i dakarbazinom

Adcetris se primjenjuje kao samostalni lijek za smanjenje vjerojatnosti povratka klasičnog Hodgkinovog limfoma nakon transplantacije autolognih matičnih stanica u bolesnika s određenim čimbenicima rizika.

Adcetris se također primjenjuje kao samostalni lijek (monoterapija) za liječenje klasičnog Hodgkinovog limfoma koji se:

- vratio nakon liječenja transplantacijom Vaših vlastitih matičnih stanica ili nije odgovorio na liječenje Vašim vlastitim zdravim matičnim stanicama (transplantacija autolognih matičnih stanica), ili
- vratio ili nije odgovorio na najmanje dvije prethodne terapije i kad ne možete primiti dodatnu kombiniranu antitumorsku terapiju ili Vam se ne mogu transplantirati vlastite matične stanice.

Sistemski anaplastični velikostanični limfom vrsta je ne-Hodgkinovog limfoma koji se nalazi u Vašim limfnim čvorovima i/ili u drugim dijelovima tijela.

Adcetris se koristi za liječenje bolesnika sa sistemskim anaplastičnim velikostaničnim limfomom koji nisu prethodno liječeni. Adcetris ćete primati zajedno s ciklofosamidom, doksorubicinom i prednizonom, drugim kemoterapijskim lijekovima za liječenje tih stanja.

Adcetris se također primjenjuje za liječenje sistemskog anaplastičnog velikostaničnog limfoma koji:

- nije odgovorio na druge vrste antitumorskih liječenja, ili
- se vratio nakon prethodnog antitumorskog liječenja.

Kožni limfom T-stanica rak je određene vrste bijelih krvnih stanica pod nazivom „T-stanice“, koji uglavnom zahvaća kožu. Adcetris se koristi za liječenje kožnog limfoma T-stanica u kojemu se na površini stanice nalazi specifična vrsta proteina.

Adcetris se koristi za liječenje kožnog limfoma T-stanica u bolesnika koji su prethodno primili najmanje jedan lijek protiv raka koji spada u tzv. sistemsku terapiju (lijek koji putuje krvotokom po tijelu).

2. Što morate znati prije nego počnete primati Adcetris

NEMOJTE primjenjivati Adcetris

- ako ste alergični na brentuksimab vedotin ili neki drugi sastojak ovog lijeka (naveden u dijelu 6.).
- ako trenutno primjenjujete bleomicin, antitumorski lijek.

Upozorenja i mjere opreza

Kad prvi put primite ovaj lijek i tijekom liječenja, obavijestite liječnika ako:

- osjećate smetenost, otežano mišljenje, gubitak pamćenja, zamagljen vid ili gubitak vida, smanjenu snagu, smanjenu kontrolu ili osjet u jednoj ruci ili nozi, promjenu u načinu hodanja ili gubitak ravnoteže, jer to mogu biti simptomi ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog oštećenja mozga koje se zove progresivna multifokalna leukoencefalopatija (PML). Ako imate ove simptome i prije započinjanja liječenja ovim lijekom, odmah obavijestite liječnika o svakoj promjeni u ovim simptomima. Trebate također obavijestiti svog partnera ili skrbnika o svom liječenju, budući da oni mogu primijetiti neke simptome kojih Vi niste svjesni
- imate jake i uporne bolove u trbuhu, s ili bez mučnine i povraćanja, jer to mogu biti simptomi ozbiljnog i potencijalno smrtonosnog stanja poznatog kao pankreatitis (upala gušterače)
- imate pojavu ili pogoršanje nedostatka zraka ili kašalj jer to mogu biti simptomi ozbiljne i potencijalno smrtonosne komplikacije na plućima (plućna toksičnost)
- uzimate ili ste prethodno uzimali lijekove koji mogu utjecati na Vaš imunološki sustav, kao što je kemoterapija ili imunosupresivni lijekovi
- imate ili mislite da imate infekciju. Neke infekcije uzrokovane virusima, bakterijama ili drugim uzročnicima mogu biti ozbiljne i potencijalno smrtonosne
- razvijete zvuk piskanja tijekom disanja (zviždanja)/otežano disanje, koprivnjaču, svrbež ili oticanje (znakovi reakcije na infuziju). Za detaljnije informacije, pogledajte “Reakcije na infuziju” u dijelu 4
- imate smetnje u smislu promjena osjeta po koži, osobito šaka i stopala, kao što je utrnulost, žmarci, žarenje, bol, nelagoda ili slabost (neuropatija)
- imate glavobolje, osjećate umor, omaglicu, izgledate blijedo (anemija) ili imate neuobičajeno krvarenje ili modrice pod kožom, krvarite dulje nego obično nakon vađenja krvi ili imate krvarenje iz desni (trombocitopenija)
- razvijete zimicu ili drhtavicu ili osjećate toplinu. Trebate izmjeriti tjelesnu temperaturu jer možda imate vrućicu. Vrućica s niskim brojem bijelih krvnih stanica može biti znak ozbiljne infekcije

- imate omaglicu, smanjeno mokrenje, smetenost, povraćanje, mučninu, oticanje, nedostatak zraka ili poremećaje srčanog ritma (to može biti potencijalno životno opasna komplikacija koja se zove sindrom lize tumora)
- osjećate simptome nalik gripi praćene bolnim crvenim ili ljubičastim osipom koji se širi i mjehurima uključujući i opsežno odvajanje kože koje može biti opasno po život (to može biti ozbiljna kožna reakcija poznata kao Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza)
- imate novonastalu ili pogoršanje boli u trbuhu, mučninu, povraćanje, zatvor, jer to mogu biti simptomi ozbiljne i potencijalno smrtonosne želučane ili crijevne komplikacije (komplikacije u probavnom sustavu)
- imate odstupanja u jetrenim nalazima, jer to može biti povezano s ozbiljnim i potencijalno smrtonosnim oštećenjem jetre (hepatotoksičnost). Bolest jetre i druga zdravstvena stanja koja su bila prisutna prije početka primjene lijeka Adcetris, kao i neki lijekovi koje trenutno uzimate, mogu povećati rizik od oštećenja jetre
- osjećate umor, često mokrite, pojačano žedate, imate pojačan apetit s nenamjernim gubitkom na tjelesnoj težini ili razdražljivost (hiperglikemija)
- imate tegobe s bubrežima ili jetrom

Liječnik će Vam redovito raditi krvne pretrage kako bi provjerio da možete sigurno nastaviti primati ovaj lijek.

Drugi lijekovi i Adcetris

Obavijestite svog liječnika ako uzimate, nedavno ste uzeli ili počinjete uzimati nove lijekove. To uključuje biljne lijekove i druge lijekove koji se mogu nabaviti bez recepta.

Trudnoća, dojenje i plodnost

Vi i Vaš partner morate koristiti dvije učinkovite metode kontracepcije tijekom Vašeg liječenja ovim lijekom. Žene moraju nastaviti koristiti kontracepciju tijekom 6 mjeseci nakon posljednje doze lijeka Adcetris.

Ne smijete primjenjivati ovaj lijek ako ste trudni osim ako se u dogovoru s Vašim liječnikom ne odlučite da je korist od liječenja za Vas veća od mogućeg rizika za nerođeno dijete.

Ako ste trudni, mislite da biste mogli biti trudni ili planirate imati dijete, važno je da o tome obavijestite svog liječnika prije i tijekom liječenja.

Ako dojite, razgovarajte sa svojim liječnikom trebete li uzimati ovaj lijek.

Muškarcima koji se liječe ovim lijekom savjetuje se da daju zamrznuti i pohraniti uzroke sperme prije liječenja. Muškarcima se savjetuje da ne začinju dijete tijekom liječenja ovim lijekom i do 6 mjeseci nakon zadnje doze lijeka.

Upravljanje vozilima i strojevima

Liječenje može utjecati na Vašu sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Ako se ne osjećate dobro tijekom liječenja, nemojte upravljati vozilima niti raditi sa strojevima.

Adcetris sadrži natrij

Ovaj lijek sadrži 13,2 mg natrija (glavni sastojak kuhinjske soli) u jednoj bočici. To odgovara 0,7% preporučenog maksimalnog dnevnog unosa soli za odrasle osobe.

3. Kako će se Adcetris primjenjivati

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku ili medicinskoj sestri koji Vam daju infuziju.

Doza i učestalost

Doza ovog lijeka ovisi o Vašoj tjelesnoj težini.

- Uobičajena doza lijeka Adcetris kada se daje u kombinaciji s doksorubicinom, vinblastinom i dakarbazinom je 1,2 mg/kg svaka 2 tjedna tijekom 6 mjeseci.
- Uobičajena doza lijeka Adcetris kada se daje u kombinaciji s ciklofosamidom, doksorubicinom i prednisonom je 1,8 mg/kg svaka 3 tjedna tijekom 4 – 6 mjeseci.

Za dodatne informacije o uporabi i djelovanju ovih lijekova koji se daju u kombinaciji s lijekom Adcetris pogledajte upute u njihovim pakiranjima. Nakon primanja prve doze lijeka Adcetris u kombinaciji s kemoterapijom, liječnik vam može dati i lijek koji će pomoći spriječiti razvoj ili smanjiti težinu neutropenije (smanjen broj bijelih krvnih stanica) koja može povećati rizik od infekcije. Recite liječniku ako imate problema s bubrezima ili jetrom, jer bi u tom slučaju liječnik mogao propisati nižu početnu dozu, ili bi mogao Adcetris smatrati neprikladnim za vase liječenje.

Uobičajena doza lijeka Adcetris kada se koristi kao samostalna terapija je 1,8 mg/kg jedanput svaka 3 tjedna tijekom najviše godinu dana. Liječnik može smanjiti početnu dozu na 1,2 mg/kg ako imate probleme s bubrezima ili jetrom.

Adcetris se daje samo odraslima. Nije namijenjen za primjenu u djece.

Kako se Adcetris daje

Adcetris se daje u venu (intravenski) kao infuzija tijekom 30 minuta. Lijek će Vam dati liječnik ili medicinska sestra koji će Vas i nadzirati tijekom i nakon infuzije.

U slučaju bilo kakvih pitanja u vezi s primjenom ovog lijeka, obratite se svom liječniku.

4. Moguće nuspojave

Kao i svi lijekovi, ovaj lijek može uzrokovati nuspojave iako se one neće javiti kod svakoga.

Reakcije na infuziju

Lijekovi ove vrste (monoklonska protutijela) mogu uzrokovati reakcije na infuziju kao što su:

- osip
- nedostatak zraka
- otežano disanje
- kašalj
- stezanje u prsnom košu
- vrućica
- bol u leđima
- zimica
- glavobolja
- mučnina ili povraćanje

Reakcije na infuziju ovog lijeka mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba.

Općenito, ove vrste reakcija nastaju u roku od nekoliko minuta do nekoliko sati nakon završetka infuzije. Međutim, mogu nastati i više od nekoliko sati nakon završetka infuzije ali to je manje često. Reakcije na infuziju mogu biti ozbiljne ili čak smrtonosne (poznate kao anafilaktička reakcija). Nije poznato koliko su često reakcije povezane s infuzijom ovog lijeka ozbiljne ili imaju smrtni ishod.

Liječnik Vam može dati druge lijekove kao što su

- antihistaminici, kortikosteroidi ili paracetamol

radi smanjivanja navedenih simptoma, posebno ako ste već prije imali reakcije na infuziju kada ste primali ovu vrstu lijeka.

Ako mislite da ste prethodno imali sličnu reakciju, obavijestite svog liječnika PRIJE nego što dobijete ovaj lijek.

Ako razvijete reakcije na infuziju (kako je prethodno navedeno), liječnik može zaustaviti primjenu ovog lijeka i započeti potpuno liječenje.

Ako se ponovno započne s infuzijom, liječnik može produljiti vrijeme trajanja infuzije, tako je možete lakše podnijeti.

Odmah obavijestite svog liječnika ako osjetite neki od sljedećih simptoma zato što neki od njih mogu biti znakovi ozbiljnog ili moguće smrtonosnog stanja:

- simptomi progresivne multifokalne leukoencefalopatije (PML) kao što su smetenost, otežano razmišljanje, gubitak pamćenja, zamagljen vid ili gubitak vida, smanjena snaga, smanjena kontrola ili osjet u jednoj ruci ili nozi, promjena u načinu hoda ili gubitak ravnoteže (za detaljnije informacije, pogledajte dio 2) (javlja se u manje od 1 na 100 osoba)
- simptomi upale gušterače (pankreatitis), kao što su jaki i uporni bolovi u trbuhu, s ili bez mučnine i povraćanja (može se javiti u do 1 na 100 osoba).
- nedostatak zraka ili kašalj (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- simptomi nalik gripi praćeni bolnim crvenim ili ljubičastim osipom koji se širi, te mjehurima, uključujući i opsežno odvajanje kože (može se javiti u do 1 na 100 osoba)
- promjena osjeta ili osjetljivosti, osobito kože, utrnulost, trnci, nelagoda, osjećaj žarenja, slabost ili bol u šakama i stopalima (neuropatija; može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- osjećaj slabosti (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- zatvor (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- proljev, povraćanje (može se javiti u više od 1 na 10 osoba)
- zimica ili drhtanje (može se javiti u do 1 na 10 osoba)
- umor, učestalo mokrenje, pojačana žeđ, pojačan apetit s nenamjernim gubitkom tjelesne težine i razdražljivost (ovo mogu biti znakovi hiperglikemije, koja se može javiti u do 1 na 10 osoba)
- neuobičajeno krvarenje ili modrice pod kožom, krvarenje koje traje dulje no obično nakon vađenja krvi ili krvarenje iz desni (to mogu biti znakovi trombocitopenije koja se može javiti u do 1 na 10 osoba)
- glavobolje, osjećaj omaglice, bljedoća (to mogu biti znakovi anemije, koja se može javiti u do 1 na 10 osoba)

Možete osjetiti sljedeće nuspojave:

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri korištenju lijeka Adcetris kao samostalne terapije

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- snižena razina bijelih krvnih stanica
- upala gornjih dišnih puteva
- gubitak težine
- infekcija
- mučnina
- bol u trbuhu
- svrbež
- bol u mišićima
- bolovi u zglobovima ili bolni, otečeni zglobovi

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- upala pluća
- bolne, krem-žute, odignute naslage u ustima (gljivična infekcija kandidom, soor)
- snižena razina krvnih pločica
- omaglica
- mjehurići koji se mogu sušiti i pretvarati u kraste
- povišena razina šećera u krvi
- povišene vrijednosti jetrenih enzima
- neuobičajen gubitak ili stanjivanje kose

Manje česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 100 osoba)

- sindrom lize tumora – potencijalno životno opasno stanje kod kojeg možete imati omaglicu, smanjeno mokrenje, smetenost, povraćanje, mučninu, oticanje, nedostatak zraka ili poremećaj srčanog ritma
- nova ili ponovljena infekcija citomegalovirusom (CMV)
- infekcija u krvi (sepsa) i/ili septički šok (po život opasan oblik sepse)
- Stevens-Johnsonov sindrom i toksična epidermalna nekroliza – rijedak, ozbiljan poremećaj kod kojeg možete osjećati simptome nalik gripi praćene bolnim crvenim ili ljubičastim osipom koji se širi, te mjehurićima, uključujući i opsežno odvajanje kože
- snižena razina bijelih krvnih stanica s vrućicom
- oštećenje živaca i omotača živaca (demijelinizirajuća polineuropatija)

Nepoznate nuspojave (učestalost se ne može procijeniti iz dostupnih podataka)

- curenje lijeka izvan vene u okolno tkivo (naziva se još i ekstravazacija). Na mjestu primjene infuzije mogu se pojaviti nuspojave povezane s ekstravazacijom kao što su crvenilo kože, bol, oticanje, pojava mjehurića ili ljuštenje.

Sljedeće nuspojave su prijavljene pri korištenju lijeka Adcetris u kombinaciji s kemoterapijskim lijekovima:

Vrlo česte nuspojave (mogu se javiti u više od 1 na 10 osoba)

- snižena razina bijelih krvnih stanica
- snižena razina trombocita
- snižena razina bijelih krvnih stanica s vrućicom
- infekcija gornjih dišnih puteva
- gubitak težine
- infekcija
- mučnina
- bol u trbuhu
- neuobičajeni gubitak ili prorjeđivanje kose
- bol u mišićima
- bolovi u zglobovima ili bolni, otečeni zglobovi
- omaglica
- smanjen apetit
- nesanica
- kostobolja
- mjehuri na kojima se može stvoriti kora ili kraste

Česte nuspojave (mogu se javiti u do 1 na 10 osoba)

- infekcija krvi (sepsa) i/ili septički šok (oblik sepse ozbiljan po život); upala pluća
- ranice ili upale u usnoj šupljini
- bolne, svijetle do žućkaste uzdignute naslage u ustima (uzrokovane gljivicom kandidom)
- svrbež
- povećana razina šećera u krvi
- povišene razine jetrenih enzima

- Manje česte nuspojave** (mogu se javiti u najviše 1 na 100 osoba)
- sindrom lize tumora – potencijalno po život opasno stanje koje može biti praćeno omaglicom, smanjenim mokrenjem, smetenosti, povraćanjem, mučninom, oticanjem, nedostatkom zraka ili poremećenim srčanim ritmom.
 - Stevens-Johnsonov sindrom - rijedak, ozbiljan poremećaj kod kojeg možete osjećati simptome nalik gripi praćene bolnim crvenim ili ljubičastim osipom koji se širi, te plikovima, uključujući i opsežno odvajanje kože
 - nastanak ili ponovna infekcija citomegalovirusom (CMV)

Ako ste starija osoba (≥ 65 godina) mogli biste češće razviti ozbiljne nuspojave.

Prijavljivanje nuspojava

Ako primijetite bilo koju nuspojavu, potrebno je obavijestiti liječnika. To uključuje i svaku moguću nuspojavu koja nije navedena u ovoj uputi. Nuspojave možete prijaviti izravno putem nacionalnog sustava za prijavu nuspojava: **navedenog u Dodatku V**. Prijavlivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka.

5. Kako čuvati Adcetris

Lijek čuvajte izvan pogleda i dohvata djece.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti nakon isteka roka valjanosti navedenog na naljepnici bočice i kutiji iza oznake „EXP”. Rok valjanosti odnosi se na zadnji dan navedenog mjeseca.

Neotvorena bočica: Čuvati u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Ne zamrzavati.

Bočicu čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Pripremljena/razrijeđena otopina: Primijeniti odmah ili čuvati u hladnjaku ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) i primijeniti u roku od 24 sata.

Ovaj lijek se ne smije upotrijebiti ako primijetite ikakve čestice ili promjenu boje prije primjene.

Nikada nemojte nikakve lijekove bacati u otpadne vode ili kućni otpad. Pitajte svog ljekarnika kako baciti lijekove koje više ne koristite. Ove će mjere pomoći u očuvanju okoliša.

6. Sadržaj pakiranja i druge informacije

Što Adcetris sadrži

- Djelatna tvar je brentuksimab vedotin. Jedna bočica sadrži 50 mg brentuksimab vedotina. Nakon pripreme, jedan ml otopine sadrži 5 mg lijeka Adcetris.
- Drugi sastojci su citratna kiselina hidrat, natrijev citrat dihidrat, α,α -trehaloza dihidrat i polisorbit 80. Vidjeti dio 2 za dodatne informacije o natriju.

Kako Adcetris izgleda i sadržaj pakiranja

Adcetris je bijeli do gotovo bijeli kolačić ili prašak za koncentrat za infuziju u staklenoj bočici.

Jedno pakiranje lijeka Adcetris sadrži jednu bočicu.

Nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Danska

Proizvođač

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

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

Za sve informacije o ovom lijeku obratite se lokalnom predstavniku nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Ova uputa je zadnji puta revidirana

Ovom lijeku izdano je 'uvjetno odobrenje'. To znači da će biti dostavljeno još dodatnih podataka o ovome lijeku.

Europska agencija za lijekove će barem jednom godišnje procjenjivati sve nove informacije o ovom lijeku te će se ova uputa obnavljati prema potrebi.

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove: <http://www.ema.europa.eu>

Sljedeće informacije namijenjene su samo zdravstvenim radnicima:

Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati.

Zbrinjavanje

Adcetris je namijenjen samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.

Upute za rekonstituciju

Jedna bočica za jednokratnu primjenu mora se rekonstituirati s 10,5 ml vode za injekcije do konačne koncentracije od 5 mg/ml. Svaka bočica sadrži 10% suviška što daje 55 mg lijeka Adcetris po bočici i ukupni rekonstituirani volumen od 11 ml.

1. Usmjerite mlaz prema stijenci bočice, a ne izravno u kolačić ili prašak.
2. Nježno vrtite bočicu kružnim pokretima da se sadržaj lakše otopi. NEMOJTE TRESTI.
3. Rekonstituirana otopina u bočici bistra je do blago opalescentna, bezbojna otopina s konačnim pH od 6,6.
4. Rekonstituiranu otopinu treba vizualno pregledati zbog prisutnosti stranih čestica i/ili promjene boje. U slučaju da opazite bilo što od navedenog, bacite lijek.

Priprema otopine za infuziju

Iz bočice(a) se mora izvući odgovarajuća količina rekonstituiranog lijeka Adcetris i dodati u infuzijsku vrećicu koja sadrži 0,9%-tnu (9 mg/ml) otopinu natrijeva klorida za injekciju da bi se dobila konačna koncentracija od 0,4-1,2 mg/ml lijeka Adcetris. Volumen preporučene otopine za razrjeđivanje je 150 ml. Već rekonstituirani Adcetris također se može razrijediti 5% otopinom glukoze za injekciju ili Ringerovom otopinom s laktatom za injekciju.

Nježno okrećite vrećicu kako biste promiješali otopinu koja sadrži Adcetris. NEMOJTE TRESTI.

Dio koji preostane u bočici, nakon što se izvuče volumen koji će se razrijediti, mora se zbrinuti sukladno lokalnim propisima.

Nemojte dodavati druge lijekove pripremljenoj otopini za infuziju lijeka Adcetris ili u komplet za intravensku infuziju. Infuzijsku liniju nakon primjene treba isprati 0,9%-tnom (9 mg/ml) otopinom natrijeva klorida za injekciju, 5% otopinom glukoze za injekciju ili Ringerovom otopinom s laktatom za injekciju.

Nakon razrjeđenja, infuziju otopine lijeka Adcetris primijenite odmah uz preporučenu brzinu infuzije.

Ukupno vrijeme čuvanja otopine od rekonstitucije do infuzije ne smije biti dulje od 24 sata.

PRILOG IV.

**ZNANSTVENI ZAKLJUČCI I RAZLOZI ZA IZMJENU UVJETA ODOBRENJA ZA
STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

Znanstveni zaključci

Uzimajući u obzir PRAC-ovo izvješće o ocjeni periodičkog(ih) izvješća o neškodljivosti lijeka (PSUR) za brentuksimab vedotin, znanstveni zaključci CHMP-a su sljedeći:

S obzirom na rizik od ekstravazacije, utvrđeno je 29 slučajeva nakon stavljanja lijeka u promet, od kojih je u većine vrijeme do nastupa događaja bilo istog dana kad i primjena infuzije. U 10 je slučajeva razlog ekstravazacije prijavljen, od kojih se u nekoliko njih radi o pogrešci pri primjeni, dok se kod ostalih radi o pogrešci nakon pravilne primjene u skladu sa sažetkom opisa svojstava lijeka. Na temelju informacija koje je omogućio nositelj odobrenja za stavljanje lijeka u promet, usuglašeno je mišljenje da se ekstravazacija koja dovodi do lokalnih reakcija može pojaviti nakon primjene brentuksimab vedotina te da je važno da zdravstveni radnici budu toga svjesni. Od nositelja odobrenja za stavljanje lijeka u promet zatraženo je da pojam „ekstravazacija na mjestu infuzije“ doda dijelu 4.8 sažetka opisa svojstava lijeka te dijelu 4 upute o lijeku.

CHMP je suglasan sa znanstvenim zaključcima koje je donio PRAC.

Razlozi za izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet

Na temelju znanstvenih zaključaka za brentuksimab vedotin, CHMP smatra da je omjer koristi i rizika lijeka(ova) koji sadrži(e) brentuksimab vedotin nepromijenjen, uz predložene izmjene informacija o lijeku.

CHMP predlaže izmjenu uvjeta odobrenja za stavljanje lijeka u promet.