

VIÐAUKI I
SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

1. HEITI LYFS

ADCETRIS 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af brentuximabvedotini.

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur hver ml 5 mg af brentuximabvedotini.

ADCETRIS er mótefni samtengt lyfi, myndað úr einstofna mótefni sem beinist gegn CD30 (endurraðað immúnóglóbúlín G1 [IgG1] úr vefjum af ólíkum erfðafraðilegum uppruna (chimeric), framleitt með DNA endurröðunartækni í eggjastokkafrumum kínerskra hamstra) sem er tengt með samgildu tengi við örþípluhemilinn mónómetylauristatin E (MMAE).

Hjálparefni með þekkta verkun:

Hvert hettuglas inniheldur u.þ.b. 13,2 mg af natríum.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít til beinhvít kaka eða duft.

4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

4.1 Ábendingar

Hodgkins eitlaæxli

ADCETRIS er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD30+ Hodgkins eitlaæxli (HL) af stigi IV sem ekki hefur áður verið meðhöndlað, í samsettri meðferð með doxórúbisíni, vinblastíni og dacarbazíni (AVD) (sjá kafla 4.2 og 5.1).

ADCETRIS er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD30+ Hodgkins eitlaæxli (HL) þar sem aukin hætta er á bakslagi eða versnun sjúkdóms eftir samgena stofnfrumuígræðslu (ASCT) (sjá kafla 5.1).

ADCETRIS er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD30+ Hodgkins eitlaæxli (HL) sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð:

1. eftir ASCT eða
2. eftir að minnsta kosti tvær fyrri meðferðir og þegar ASCT eða fjöllyfja krabbameinsmeðferð kemur ekki til greina.

Altæk villivaxtar stóreitolfrumuæxli

ADCETRIS samhliða cyklófosfamíði, doxórúbisíni og prednisóni (CHP) er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með altæk villivaxtar- stóreitolfrumuæxli (sALCL) sem ekki hafa fengið meðferð áður (sjá kafla 5.1).

ADCETRIS er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með sALCL sem hefur tekið sig upp aftur eða svarar ekki meðferð.

T-eitolfrumnaæxli í húð

ADCETRIS er ætlað til meðferðar hjá fullorðnum sjúklingum með CD30+ T-eitolfrumnaæxli í húð (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) eftir að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð (sjá kafla 5.1).

4.2 Skammtar og lyfjagjöf

ADCETRIS skal gefa undir eftirliti læknis sem hefur reynslu af notkun krabbameinslyfja.

Skammtar

Sjúklingar með Hodgkins eitlaæxli sem ekki hafa fengið meðferð áður

Ráðlagður skammtur samhliða krabbameinslyfjameðferð (doxórúbisín [A], vinblastín [V] og dacarbazín [D] [AVD]) er 1,2 mg/kg sem gefinn er með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 1. og 15. degi hvernar 28 daga meðferðarlostu í 6 meðferðarlotur (sjá kafla 5.1).

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF, growth factor support), strax við fyrsta skammt, hjá öllum sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem ekki hafa fengið meðferð áður og fá samsetta meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir krabbameinslyf sem gefin eru í samsettri meðferð með ADCETRIS hjá sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Hodgkins eitlaæxli þar sem aukin hættu er á bakslagi eða versnun sjúkdóms

Ráðlagður skammtur er 1,8 mg/kg gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

Hefja skal meðferð með ADCETRIS í kjölfar endurbata eftir samgena stofnfrumuúgræðslu, byggt á klínísku mati. Þessir sjúklingar ættu að fá allt að 16 meðferðarlotur (sjá kafla 5.1).

Hodgkins eitlaæxli sem svarar ekki meðferð eða þar sem bakslag á sér stað

Ráðlagður skammtur er 1,8 mg/kg gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir endurtekna meðferð hjá sjúklingum sem höfðu áður svarað meðferð með ADCETRIS er 1,8 mg/kg gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Að öðrum kosti má hefja meðferð með seinasta skammti sem þoldist (sjá kafla 5.1).

Meðferð skal haldið áfram þar til framgangur verður á sjúkdóminum eða óviðunandi eiturvekanir koma fram (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem ná sjúkdómsástandi sem er stöðugt eða betra skulu fá að lágmarki 8 meðferðarlotur og að hámarki allt að 16 lotur (u.þ.b. 1 ár) (sjá kafla 5.1). *Sjúklingar með sALCL sem ekki hafa fengið meðferð áður*

Ráðlagður skammtur samhliða krabbameinslyfjameðferð (cýklófosfamíð [C], doxórúbisín [H] og prednisón [P]; [CHP]) er 1,8 mg/kg sem gefinn er með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti í 6 til 8 meðferðarlotur (sjá kafla 5.1).

Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF, growth factor support), strax við fyrsta skammt, hjá öllum sjúklingum með sALCL sem ekki hafa fengið meðferð áður og fá samsetta meðferð (sjá kafla 4.4).

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir krabbameinslyf sem gefin eru í samsettri meðferð með ADCETRIS hjá sjúklingum með sALCL sem ekki hafa fengið meðferð áður.

Altæk villivaxtar- stóreitolfrumuæxli sem svara ekki meðferð eða þar sem bakslag á sér stað

Ráðlagður skammtur er 1,8 mg/kg gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

Ráðlagður upphafsskammtur fyrir endurtekna meðferð hjá sjúklingum sem höfðu áður svarað meðferð með ADCETRIS er 1,8 mg/kg gefið með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Að öðrum kosti má hefja meðferð með seinasta skammti sem þoldist (sjá kafla 5.1).

Meðferð skal haldið áfram þar til framgangur verður á sjúkdóminum eða óviðunandi eiturvekanir koma fram (sjá kafla 4.4).

Sjúklingar sem ná sjúkdómsástandi sem er stöðugt eða betra skulu fá að lágmarki 8 meðferðarlotur og að hámarki allt að 16 lotur (u.þ.b. 1 ár) (sjá kafla 5.1).

T-eitolfrumnaæxli í húð

Ráðlagður skammtur er 1,8 mg/kg gefinn með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

Sjúklingar með T-eitolfrumnaæxli í húð skulu fá allt að 16 meðferðarlotur (sjá kafla 5.1).

Almennt

Ef sjúklingur er þyngri en 100 kg skal miða skammtaútreikninga við 100 kg (sjá kafla 6.6).

Fyrir hvern skammt meðferðarinnar skal fylgjast með heildartalningu blóðkorna (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal með sjúklingum meðan á innrennsli stendur og á eftir (sjá kafla 4.4).

Aðlögun skammta

Daufkyrningafæð

Ef daufkyrningafæð kemur fram meðan á meðferð stendur skal bregðast við með frestun skammta. Sjá ráðleggingar varðandi viðeigandi skammta í töflu 1 fyrir einlyfjameðferð og töflu 2 fyrir samsetta meðferð (sjá einnig kafla 4.4).

Tafla 1: Skammtaráðleggingar fyrir einlyfjameðferð þegar daufkyrningafæð er til staðar

Alvarleikastig daufkyrningafæðar (merki og einkenni [stytt lýsing á CTCAE ^a])	Breyting á skammtafyrirkomulagi
Stig 1 (< eðlileg lægri mörk - 1.500/mm ³ < eðlileg lægri mörk - 1,5 x 10 ⁹ /l) eða Stig 2 (< 1.500 - 1.000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l)	Halda áfram með sama skammt og tímasetningu.
Stig 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) eða Stig 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Frestra skal skammti þar til eiturvekanir verða aftur ≤ stig 2 eða ná grunnildi, en hefja þá meðferð aftur með sama skammti og tímasetningu ^b . Íhugas G-CSF eða GM-CSF hjá sjúklingum sem þróa með sér daufkyrningafæð af stigi 3 eða 4 í síðari lotum.

^a. Stigagjöf byggð á skilgreiningu bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) fyrir meintilvik (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), útgáfa 3.0); sjá daufkyrningar/kyrningar.

^b. Sjúklingar sem fá eitilfrumnafeð af stigi 3 eða 4 geta haldið áfram meðferð án þess að gera hlé.

Tafla 2: Skammtaráðleggingar fyrir samsetta meðferð þegar daufkyrningafæð er til staðar

Alvarleikastig daufkyrningafæðar (merki og einkenni [stytt lýsing á CTCAE ^a])	Breyting á skammtafyrirkomulagi
Stig 1 (< eðlileg lægri mörk - 1.500/mm ³ < eðlileg lægri mörk - 1,5 x 10 ⁹ /l) eða Stig 2 (< 1.500 - 1.000/mm ³ < 1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /l) Stig 3 (< 1.000 - 500/mm ³ < 1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /l) eða Stig 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF, growth factor support), strax við fyrsta skammt, hjá öllum sjúklingum sem fá samsetta meðferð. Halda áfram með sama skammt og tímasetningu.

^a. Stigagjöf byggð á skilgreiningu bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) fyrir meintilvik (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), útgáfa 4.03); sjá daufkyrningar/kyrningar.

Úttaugakvilli

Ef útlægur skyn- eða hreyfitaugakvilli kemur fram eða versnar meðan á meðferð stendur, sjá ráðleggingar varðandi viðeigandi skammta í töflu 3 fyrir einlyfjameðferð og töflu 4 fyrir samsetta meðferð (sjá kafla 4.4).

Tafla 3: Ráðleggingar varðandi skammta fyrir einlyfjameðferð þegar útlægur skyn- eða hreyfitaugakvilli kemur fram eða versnar.

Alvarleiki skyn- eða hreyfitaugakvilla (merki og einkenni [stytt lýsing á CTCAE^a])	Breytingar á skammti og tímasetningu
Stig 1 (náladofi og/eða skortur á viðbrögðum, án þess að starfsemi minnki)	Halda áfram með sama skammt og tímasetningu.
Stig 2 (truflar starfsemi en ekki daglegt líf)	Fresta skal skammti þar til eiturverkanir verða aftur ≤ stig 1 eða ná grunnildi, en hefja þá meðferð aftur með minni skammti, 1,2 mg/kg upp að hámarki 120 mg á 3 vikna fresti.
Stig 3 (truflar daglegt líf)	Fresta skal skammti þar til eiturverkanir verða aftur ≤ stig 1 eða ná grunnildi, en hefja þá meðferð aftur með minni skammti, 1,2 mg/kg, að hámarki 120 mg, á 3 vikna fresti.
Stig 4 (skyntaugakvilli sem lamar starfsemi eða hreyfitaugakvilli sem er lífshættulegur eða leiðir til lömunar)	Hætta skal meðferð.

^{a.} Stigagjöf byggð á skilgreiningu bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) fyrir meintilvik (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), útgáfa 3.0); sjá hreyfitaugakvilla; skyntaugakvilla; og taugaverk.

Tafla 4: Ráðleggingar varðandi skammta fyrir samsetta meðferð þegar útlægur skyn- eða hreyfitaugakvilli kemur fram eða versnar.

	Samsett meðferð með AVD	Samsett meðferð með CHP
Alvarleiki skyn- eða hreyfitaugakvilla (merki og einkenni [stytt lýsing á CTCAE^a])	Breytingar á skammti og tímasetningu	Breytingar á skammti og tímasetningu
Stig 1 (náladofi og/eða skortur á viðbrögðum, án þess að starfsemi minnki)	Halda áfram með sama skammt og tímasetningu.	Halda áfram með sama skammt og tímasetningu.
Stig 2 (truflar starfsemi en ekki daglegt líf)	Minnka skal skammt í 0,9 mg/kg, að hámarki 90 mg, á 2 vikna fresti.	<u>Skyntaugakvilli:</u> Halda meðferð áfram með sömu skammtastærð. <u>Hreyfitaugakvilli:</u> Minnka skal skammt í 1,2 mg/kg, að hámarki 120 mg, á 3 vikna fresti.
Stig 3 (truflar daglegt líf)	Fresta skal meðferð með ADCETRIS þar til eiturverkanir verða ≤ stig 2, en hefja þá meðferð aftur með minni skammti 0,9 mg/kg, að hámarki 90 mg, á 2 vikna fresti.	<u>Skyntaugakvilli:</u> Minnka skal skammt í 1,2 mg/kg, að hámarki 120 mg, á 3 vikna fresti. <u>Hreyfitaugakvilli:</u> Hætta skal meðferð.
Stig 4 (skyntaugakvilli sem lamar starfsemi eða hreyfitaugakvilli sem er lífshættulegur eða leiðir til lömunar)	Hætta skal meðferð.	Hætta skal meðferð.

^{a.} Stigagjöf byggð á skilgreiningu bandarísku krabbameinsstofnunarinnar (National Cancer Institute, NCI) fyrir meintilvik (Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), útgáfa 4.03); sjá hreyfitaugakvilla; skyntaugakvilla; og taugaverk.

Sérstakir sjúklingahópar

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Samsett meðferð

Fylgjast skal vel með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi. Engin klínísk reynsla er af notkun ADCETRIS samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi þar sem kreatínín í sermi er $\geq 2,0$ mg/dl og/eða kreatínínúthreinsun eða reiknuð úthreinsun kreatíníns er ≤ 40 ml/mínútu. Forðast skal notkun ADCETRIS samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi.

Fylgjast skal vel með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi. Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem fá ADCETRIS samhliða AVD er 0,9 mg/kg gefinn sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á tveggja vikna fresti. Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með vægt skerta lifrarstarfsemi sem fá ADCETRIS samhliða CHP er 1,2 mg/kg, gefið sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Engin reynsla er til staðar úr klínískum rannsóknum á notkun ADCETRIS samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, þar sem heildarblírúbín er $> 1,5$ sinnum efri viðmiðunarmörk (nema ef um er að ræða Gilbert-heilkenni), eða þar sem aspartatamínótransferasi (ASAT) eða alanínámínótransferasi (ALAT) eru > 3 sinnum efri viðmiðunarmörk, eða > 5 sinnum efri viðmiðunarmörk ef hækkun þeirra má rekja til Hodgkins eitlaæxlis í lifur. Forðast skal notkun ADCETRIS samhliða krabbameinslyfjameðferð hjá sjúklingum með í meðallagi skerta og alvarlega skerta lifrarstarfsemi.

Einlyfjameðferð

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi er 1,2 mg/kg gefinn sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Fylgjast skal vel með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi (sjá kafla 5.2).

Ráðlagður upphafsskammtur hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi er 1,2 mg/kg gefinn sem innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Fylgjast skal vel með aukaverkunum hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi (sjá kafla 5.2).

Aldraðir

Ráðleggingar um skammta hjá sjúklingum 65 ára og eldri eru þær sömu og hjá fullorðnum. Fyrirliggjandi upplýsingar eru tilgreindar í köflum 4.8, 5.1 og 5.2.

Börn

Ekki hefur enn verið sýnt fram á öryggi og verkun ADCETRIS hjá börnum yngri en 18 ára. Fyrirliggjandi upplýsingum er lýst í kafla 4.8, 5.1 og 5.2 en ekki er hægt að gefa ráðleggingar um skammta.

Skærðing hóstarkirtils hefur komið fram í forklínískum rannsóknum (sjá kafla 5.3).

Lyfjagjöf

Ráðlagður skammtur af ADCETRIS er gefinn með innrennsli á 30 mínútum.

Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6 um blöndun og þynningu lyfsins fyrir gjöf.

ADCETRIS má ekki gefa með inndælingu (push) eða sem stakan skammt (bolus) í bláæð. ADCETRIS skal gefa í gegnum stakan bláæðalegg og því má ekki blanda saman við önnur lyf (sjá kafla 6.2).

4.3 Frábendingar

Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1

Samhliða notkun bleómýcíns og ADCETRIS veldur eiturverkunum á lungu (sjá kafla 4.5).

4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga

Endurvirkjun John Cunningham veiru (JCV) sem veldur ágengri fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (progressive multifocal leukoencephalopathy, (PML)) og dauða getur komið fram hjá sjúklingum sem fengið hafa meðferð með ADCETRIS. Greint hefur verið frá PML hjá sjúklingum sem fengu þessa meðferð eftir að hafa áður gengið í gegnum margskonar krabbameinslyfjameðferðir. PML er sjaldgæfur afmýlandi sjúkdómur í miðtaugakerfinu sem orsakast af endurvirkjun JCV og er oft banvænn.

Fylgjast skal vel með nýjum eða auknum tauga-, vitsmunalegum eða hegðunareinkennum hjá sjúklingum sem gætu bent til PML. Fresta skal gjöf ADCETRIS ef grunur er um PML. Meðal ráðlagðra leiða til að meta PML eru að leita áhlits taugasérfræðings, segulómun með gadólíni á heila og greining JCV DNA í heila- og mænuvökva með kjarnsýrumögnun (polymerase chain reaction) eða að taka vefjasýni úr heila með merkjum um JCV. Neikvæð JCV kjarnsýrumögnun útilokar ekki PML. Frekara eftirlit og mat getur verið réttlæt看legt ef engin önnur sjúkdómsgreining liggur fyrir. Hætta skal endanlega gjöf ADCETRIS ef PML greining er staðfest.

Læknirinn ætti einkum að vera á varðbergi gagnvart einkennum sem benda til PML sem sjúklingur tekur hugsanlega ekki eftir (t.d. vitsmunaleg, tauga- eða geðræn einkenni).

Brisbólga

Bráð brisbólga hefur komið fram hjá sjúklingum á meðferð með ADCETRIS. Greint hefur verið frá banvænum tilvikum.

Fylgjast skal náíð með sjúklingum með tilliti til nýtilkominna eða versnandi kviðverkja sem gætu bent til bráðrar brisbólgu. Mat á sjúklingum getur falist í líkamsskoðun, mælingu á amýlasa og lípasa í sermi og myndgreiningarrannsókn á kvið, svo sem með ómskoðun og öðrum aðgerðum til sjúkdómsgreiningar. Gera skal hlé á meðferð með ADCETRIS ef einhver grunur er um bráða brisbólgu. Hætta skal meðferð með ADCETRIS ef bráð brisbólga er staðfest.

Eiturverkun á lungu

Greint hefur verið frá eiturverkun á lungu, þar með talið lungnabólgu, millivefslungnasjúkdómi og bráðu andnauðarheilkenni, sem í einhverjum tilvikum leiddu til dauða, hjá sjúklingum á meðferð með ADCETRIS. Þó að orsakatengsl við ADCETRIS hafi ekki verið staðfest er ekki hægt að útiloka hættu á eiturverkun á lungu. Ef um nýtilkomin eða versnandi einkenni frá lungum (t.d. hósta, mæði) er að ræða skal gera sjúkdómsgreiningu tafarlaust og veita sjúklingi viðeigandi meðferð. Íhuga ætti að gera hlé á lyfjagjöf ADCETRIS á meðan mat fer fram og þar til einkenni lagast.

Alvarlegar sýkingar og tækifærissýkingar

Tilkynt hefur verið um alvarlegar sýkingar svo sem lungnabólgu, blóðsýkingu af völdum stafýlókokka, sýklasótt/sýklasóttarlost (þ.m.t. dauðsföll af þeirra völdum) og ristil, stórfrumuveirusýkingu (CMV) og tækifærissýkingar eins og lungnabólga af völdum *Pneumocystis jiroveci* og hvítsveppasýkingu í munnnum hjá sjúklingum sem hafa fengið meðferð með ADCETRIS. Fylgjast skal vandlega með framkomu hugsanlegra alvarlegra sýkinga og tækifærissýkinga hjá sjúklingum meðan á meðferð stendur.

Innrennslistengd viðbrögð

Tilkynnt hefur verið um bráð og síðkomin viðbrögð við innrennslisgjöf sem og bráðaofnæmisviðbrögð.

Fylgjast skal vandlega með sjúklingum meðan á innrennslinu stendur og að því loknu. Ef bráðaofnæmisviðbrögð koma fram, skal tafarlaust og endanlega hætta gjöf ADCETRIS og veita viðeigandi lækni meðferð.

Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram skal gera hlé á innrennslinu og hefja viðeigandi lækni meðferð. Hefja má innrennsli aftur, en hægar, eftir hjöðnun einkenna. Sjúklingar sem hafa áður fundið fyrir innrennslistengdum viðbrögðum skulu fá lyfjaforgjöf fyrir síðari innrennsli. Lyfjaforgjöf getur m.a. verið parasetamól, andhistamín eða barksteri.

Innrennslistengd viðbrögð eru tíðari og alvarlegri hjá sjúklingum með mótefni gegn brentuximabvedotini (sjá kafla 4.8).

Æxlislýsuheilkenni

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni í tengslum við ADCETRIS. Sjúklingar með æxli með hraðri frumfjölgun og mikið æxlisálag eiga á hættu að fá æxlislýsuheilkenni. Fylgjast skal náið með slíkum sjúklingum og veita þeim bestu hugsanlegu lækni meðferð. Meðferð við æxlislýsuheilkenni getur falið í sér mikla vökvagjöf, eftirlit með nýrnastarfsemi, leiðréttingu á blóðsaltatruflunum, meðferð við of miklu þvagefni í blóði og stuðningsmeðferð.

Úttaugakvilli

ADCETRIS getur valdið úttaugakvilla, bæði í í skyn- og hreyfitaugum. Úttaugakvilli af völdum ADCETRIS er oftast vegna uppsafnaðar útsetningar fyrir lyfinu og er afturkræfur í flestum tilvikum. Í klínískum rannsóknum gengu einkenni til baka eða hjöðnuðu hjá meirihluta sjúklinga (sjá kafla 4.8). Fylgjast skal með einkennum taugakvilla hjá sjúklingum, svo sem tilfinningarvannæmi, tilfinningarofnæmi, náladofa, óþægindum, sviðatilfinningu, taugaverk eða máttmínkun. Ef sjúklingar finna fyrir nýjum eða versnandi úttaugakvilla getur þurft að fresta lyfjagjöf og minnka skammta ADCETRIS eða hætta meðferð (sjá kafla 4.2).

Eiturverkanir í blóði

3. og 4. stigs blóðleysi, blóðflagnafæð og langvinn (≥ 1 vika) 3. stigs og 4. stigs daufkyrningafæð geta komið fram við notkun ADCETRIS. Gera skal heildartalningu blóðkorna áður en hver skammtur er gefinn. Ef 3. stigs eða 4. stigs daufkyrningafæð kemur fram er vísað til kafla 4.2.

Daufkyrningafæð með hita

Greint hefur verið frá daufkyrningafæð með hita (hiti af óþekktum uppruna án sýkingar sem staðfest hefur verið á klínískan eða örverufræðilegan hátt, þar sem raunfjöldi daufkyrninga er $< 1,0 \times 10^9/l$, hiti $\geq 38,5$ °C; skv. CTCAE útgáfu 3) við meðferð með ADCETRIS. Fyrir hvern skammt skal gera heildartalningu á blóðkornum. Fylgjast skal náið með hvort sjúklingar fá hita og veita bestu hugsanlegu lækni meðferð ef daufkyrningafæð með hita kemur fram.

Í samsettri meðferð með AVD eða CHP var hár aldur áhættuþáttur fyrir daufkyrningafæð með hita. Mælt er með fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF), strax við fyrsta skammt, hjá öllum sjúklingum sem fá meðferð með ADCETRIS samhliða AVD eða CHP, óháð aldri.

Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju

Tilkynnt hefur verið um Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju við notkun ADCETRIS. Tilkynnt hefur verið um banvæn tilvik. Ef Stevens-Johnson heilkenni eða eitrunardreplos húðþekju koma fram, skal tafarlaust hætta gjöf með ADCETRIS og veita viðeigandi læknismeðferð.

Fylgikvillar í meltingarfærum

Tilkynnt hefur verið um fylgikvilla í meltingarfærum, þ.m.t. garnateppu, garnastíflu, garnar- og ristilbólgu, ristilbólgu með daufkyrningafæð, fleiður, sár, gat og blæðingu, sem sumir leiddu til dauða, hjá sjúklingum í meðferð með ADCETRIS. Ef ný einkenni í meltingarfærum koma fram, eða einkenni versna, skal tafarlaust meta sjúkling og hefja viðeigandi meðferð.

Eiturverkun á lifur

Greint hefur verið frá eiturverkun á lifur með ADCETRIS sem lýsir sér í hækkuðum gildum alanínamínótransferasa (ALAT) og aspartatamínótransferasa (ASAT). Alvarleg tilvik eiturverkunar á lifur, þar á meðal sem leiddu til dauða, hafa einnig komið fyrir. Lifrarsjúkdómar sem þegar eru fyrir hendi, samhliða sjúkdómar og samhliða notkun lyfja geta einnig aukið áhættuna. Athuga skal lifrarstarfsemi sjúklinga áður en meðferð er hafin og fylgjast reglulega með henni hjá sjúklingum sem eru á meðferð með ADCETRIS. Ef eiturverkun á lifur kemur fram kann að vera nauðsynlegt að fresta meðferð, breyta skammti eða hætta meðferð með ADCETRIS.

Blóðsykurshækkun

Tilkynnt hefur verið um blóðsykurshækkun í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með háan líkamsþyngdarstuðul (BMI), með eða án sögu um sykursýki. Hins vegar ætti að fylgjast náið með glúkósa í sermi hjá öllum sjúklingum sem blóðsykurshækkun kemur fram hjá. Veita skal meðferð við sykursýki eftir því sem við á.

Skert nýrna- og lifrarstarfsemi

Reynsla hjá sjúklingum með skerta nýrna- og lifrarstarfsemi er takmörkuð. Fyrirliggjandi gögn benda til að úthreinsun MMAE gæti orðið fyrir áhrifum af alvarlegri skerðingu á nýrnastarfsemi, skerðingu á lifrarstarfsemi og af lægri þéttni albúmíns í blóði (sjá kafla 5.2).

CD30+ T-eitilfrumnaæxli í húð (CTCL)

Umfang meðferðaráhrifa í CD30+ T-eitilfrumnaæxli í húð, öðrum undirflokkum en húð-eitilvefjaæxli (mycosis fungoides, MF) og frumkomnu villivaxtar-stóraitilfrumuæxli í húð (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, pcALCL), er ekki ljóst vegna skorts á upplýsingum um stóra skammta. Í tveimur 2. stigs rannsóknum með stökum armi þar sem sjúklingar fengu ADCETRIS var sýnt fram á virkni sjúkdóms í undirflokkunum Sézary-heilkenni (Sézary syndrome, SS), eitilfrumnalíkt nabbager (lymphomatoid papulosis, LyP) og blönduð CTCL-vefjagerð. Þessar upplýsingar benda til þess að hægt sé að yfirfæra niðurstöður varðandi verkun og öryggi yfir á aðra undirflokka CD30+ T-eitilfrumnaæxlis í húð. Engu að síður skal nota ADCETRIS með varúð hjá öðrum sjúklingum með CD30+ T-eitilfrumnaæxli í húð og aðeins eftir vandlega ígrundun á hugsanlegum ávinningi eða áhættu fyrir hvern og einn sjúkling (sjá kafla 5.1).

Natríuminnihald í hjálparefnum

Þetta lyf inniheldur 13,2 mg af natríum í hverju hettuglasi, sem jafngildir 0,7% af ráðlögðum hámarksdagskammti natríums fyrir fullorðinn einstakling, sem er 2 g samkvæmt ráðleggingum Alþjóða heilbrigðismálastofnunarinnar (WHO).

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika lífefnalyfja skulu heiti og lotunúmer gefins lyfs vera greinilega skráð.

4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir

Milliverkanir við lyf sem umbrotna fyrir tilstilli CYP3A4 (CYP3A4 hemlar/örvar)

Samhliða notkun brentuximabvedotins og ketókónazóls, sem er öflugur CYP3A4 og P-gp hemill, jók útsetningu fyrir örþípluhemlinum MMAE um u.þ.b. 73%, en breytti ekki útsetningu fyrir brentuximabvedotini í plasma. Þess vegna getur notkun brentuximabvedotins samhliða öflugum CYP3A4 og P-gp hemlum aukið tíðni daufkyrningafæðar. Ef daufkyrningafæð kemur fram, er vísað í töflu 1 og 2 varðandi skammtaráðleggingar þegar daufkyrningafæð er til staðar (sjá kafla 4.2).

Samhliða notkun brentuximabvedotins og rifampisíns, sem er öflugur CYP3A4 örvi, breytti ekki útsetningu fyrir brentuximabvedotini. Þrátt fyrir að upplýsingar um lyfjahvörf séu takmarkaðar virðist samhliða gjöf rifampisíns valda lækkun á plasmabéttni þeirra umbrotsefna MMAE sem hægt var að mæla.

Samhliða notkun mídazólams, sem er hvarfefni CYP3A4, og brentuximabvedotins breytti ekki umbrotum mídazólams; þess vegna er ekki búist við að brentuximabvedotin breyti útsetningu fyrir lyfjum sem eru umbrotin fyrir tilstilli CYP3A4 ensíma.

Doxórúbisín, vinblastín og dacarbazín (AVD)

Lyfjahvörf mótefnis sem er samtengt við lyf (antibody drug conjugate, ADC) og MMAE í sermi og plasma eftir gjöf brentuximabvedotins í samsettri meðferð með AVD voru svipuð og við einlyfjameðferð.

Samhliða gjöf brentuximabvedotins hafði ekki áhrif á útsetningu AVD í plasma.

Cýklófosfamíð, doxórúbisín og prednisón (CHP)

Lyfjahvörf ADC og MMAE í sermi og plasma eftir gjöf brentuximabvedotins í samsettri meðferð með CHP voru svipuð og við einlyfjameðferð.

Ekki er búist við að samhliða notkun brentuximabvedotins hafi áhrif á útsetningu CHP.

Bleómýcín

Engar formlegar rannsóknir á milliverkunum hafa verið gerðar með brentuximabvedotini og bleómýcín (B). Í 1. stigs rannsókn á skömmtum og öryggi (SGN35-009) komu fram óviðunandi eitúráhrif á lungu (þar á meðal 2 tilvik sem leiddu til dauða) hjá 11 af 25 sjúklingum (44%) sem fengu meðferð með brentuximabvedotini ásamt ABVD. Engar eiturvekanir á lungu eða dauðsföll voru tilkynnt fyrir brentuximabvedotin + AVD. Því má ekki nota ADCETRIS og bleómýcín samhliða (sjá kafla 4.3).

4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf

Konur á barneignaraldri

Konur á barneignaraldri skulu nota tvær öruggar aðferðir til getnaðarvarna meðan á meðferð með ADCETRIS stendur og í 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

Meðganga

Engar upplýsingar liggja fyrir um notkun ADCETRIS hjá konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturverkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

ADCETRIS skal ekki nota á meðgöngu nema ávinningurinn fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Ef barnshafandi kona þarfnast meðferðar skal upplýsa hana vel um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

Sjá kaflann um frjósemi hér að neðan varðandi ráðleggingar til kvenna sem eiga karlkyns maka sem fá meðferð með ADCETRIS.

Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um hvort brentuximabvedotin eða umbrotsefni þess skiljast út í brjóstamjól.

Ekki er hægt að útiloka áhættu fyrir nýbura/ungbörn sem eru á brjósti.

Vega þarf og meta kosti brjóstgjafar fyrir barnið og ávinning meðferðar fyrir konuna og ákveða á grundvelli matsins hvort hætta eigi brjóstgjöf eða hætta/stöðva meðferðina tímabundið.

Frjósemi

Í forklínískum rannsóknum hefur meðferð með brentuximabvedotini valdið eiturverkunum á eistu og getur breytt frjósemi karldýra. Í ljós hefur komið að MMAE hefur áhrif á fjölda litninga (sjá kafla 5.3). Þess vegna er körlum, sem fara í meðferð með þessu lyfi, ráðlagt að láta frysta og geyma sæði áður en meðferðin er hafin. Körlum sem fá meðferð með þessu lyfi, er ráðlagt að geta ekki börn meðan á meðferð stendur og í allt að 6 mánuði eftir að meðferð lýkur.

4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla

ADCETRIS getur haft væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla (t.d. sundl), sjá kafla 4.8.

4.8 Aukaverkanir

Samantekt á öryggi

Upplýsingar um öryggi ADCETRIS eru byggðar á tiltækum gögnum úr klínískum rannsóknum, undanþágunotkun (Named Patient Program, NPP) og á reynslu eftir markaðssetningu. Tíðni aukaverkana sem lýst er hér að neðan og í Töflu 5 hefur verið ákvörðuð út frá upplýsingum úr klínískum rannsóknum.

Einlyfjameðferð

Í samanlögðum upplýsingum um ADCETRIS sem einlyfjameðferð í rannsóknum á HL, sALCL og CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 og C25007, sjá kafla 5.1) voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) sýkingar, útlægur skyntaugakvilli, ógleði, þreyta, niðurgangur, hiti, sýking í efri hluta öndunarvegjar, daufkyrningafæð, útbrot, hósti, uppköst, liðverkur, útlægur hreyfitaugakvilli, innrennslistengd viðbrögð, kláði, hægðatregða, mæði, þyngdartap, vöðvaverkur og kviðverkir.

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 12% sjúklinga. Tíðni einstakra alvarlegra aukaverkana var $\leq 1\%$.

Aukaverkanir leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 24% sjúklinga sem fengu ADCETRIS.

Öryggisupplýsingar hjá sjúklingum sem fengu endurtekna meðferð með ADCETRIS (SGN35-006, sjá kafla 5.1) voru í samræmi við það sem kom fram í sameinuðu 2. stigs lykilrannsóknunum að undanskildum útlægum hreyfitaugakvilla þar sem tíðnin var hærri (28% miðað við 9% í 2. stigs lykilrannsóknunum) og var aðallega 2. stigs. Einnig var tíðni liðverkja, 3. stigs blóðleysis og bakverkja hærri samanborið við hjá sjúklingum í sameinuðu 2. stigs lykilrannsóknunum.

Upplýsingar um aukaverkanir hjá sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð og sem ekki höfðu gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu og fengu meðferð með ráðlögðum skammti, 1,8 mg/kg á þriggja vikna fresti í 4. stigs rannsókn með einum armi (n = 60), úr 1. stigs rannsóknunum á stökkandi skömmtum og klínískri lyfjafræði (n = 15 sjúklingar) og við undanþágunotkun (NPP) (n = 26 sjúklingar) (sjá kafla 5.1), voru í samræmi við aukaverkanamynstur úr klínísku lykilrannsóknunum.

Samsett meðferð

Sjá samantekt á eiginleikum lyfs fyrir öryggisupplýsingar krabbameinslyfja sem gefin eru í samsettri meðferð með ADCETRIS (doxórúbisín, vinblastín og dacarbazín (AVD) eða cýklófosfamíð, doxórúbisín og prednisón (CHP)).

Í rannsóknunum á ADCETRIS í samsettri meðferð hjá 662 sjúklingum með langt gengið Hodgkins eitlaæxli (C25003) og 223 sjúklingum með CD30+ útlægt T-frumu eitlaæxli (PTCL) (SGN35-014) sem höfðu ekki fengið meðferð áður voru algengustu aukaverkanirnar ($\geq 10\%$) eftirfarandi: sýkingar, daufkyrningafæð, útlægur skyntaugakvilli, ógleði, hægðatregða, uppköst, niðurgangur, þreyta, hiti, hárlós, blóðleysi, þyngdartap, munnbólga, daufkyrningafæð með hita, kviðverkur, minnkuð matarlyst, svefnleysi, verkur í beinum, útbrot, hósti, mæði, liðverkir, vöðvaverkir, bakverkir, útlægur skyntaugakvilli, sýking í efri hluta öndunarvegjar og sundl.

Alvarlegar aukaverkanir komu fram hjá 34% sjúklinga sem fengu ADCETRIS í samsettri meðferð. Alvarlegar aukaverkanir sem komu fram hjá $\geq 3\%$ sjúklinga voru m.a. daufkyrningafæð með hita (15%), hiti (5%) og daufkyrningafæð (3%).

Aukaverkanir leiddu til þess að meðferð var hætt hjá 10% sjúklinga. Aukaverkanir sem leiddu til þess að meðferð var hætt hjá $\geq 2\%$ sjúklinga voru m.a. útlægur skyntaugakvilli og úttaugakvilli.

Tafla yfir aukaverkanir

Aukaverkanir ADCETRIS eru taldar upp skv. MedDRA flokkun eftir líffærum og völdum skilgreiningum (preferred terms) (sjá töflu 5). Innan hvers líffæraflokks eru aukaverkanir flokkaðar eftir eftirtöldum tíðniflokkum: Mjög algengar ($\geq 1/10$); Algengar ($\geq 1/100$ til $< 1/10$); Sjaldgæfar ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$); Mjög sjaldgæfar ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Koma örsjaldan fyrir ($< 1/10.000$): tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirbyggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar upp fyrst.

Tafla 5: Aukaverkanir ADCETRIS

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (einlyfjameðferð)	Aukaverkanir (samsett meðferð)
Sýkingar af völdum sýkla og snikjudýra		
Mjög algengar:	Sýking ^a , sýking í efri hluta öndunarveggar	Sýking ^a , sýking í efri hluta öndunarveggar
Algengar:	Ristill, lungnabólga, áblástur, hvítsveppasýking í munni	Lungnabólga, hvítsveppasýking í munni, sýklasótt/sýklasóttarlost, ristill
Sjaldgæfar:	Lungnabólga af völdum Pneumocystis jiroveci, blóðsýking af völdum stafýlókokka, stórfrumuveirusýking eða -endurvirkjun, sýklasótt/sýklasóttarlost	Áblástur, lungnabólga af völdum Pneumocystis jiroveci
Tíðni ekki þekkt	Ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga	
Blóð og eitlar		
Mjög algengar:	Daufkyrningafæð	Daufkyrningafæð ^a , blóðleysi, daufkyrningafæð með hita
Algengar:	Blóðleysi, blóðflagnafæð	Blóðflagnafæð
Sjaldgæfar:	Daufkyrningafæð með hita	
Ónæmiskerfi		
Sjaldgæfar:	Bráðaofnæmisviðbrögð	Bráðaofnæmisviðbrögð við blóðgjöf
Efnaskipti og næring		
Mjög algengar:		Minnkuð matarlyst
Algengar:	Blóðsykurshækkun	Blóðsykurshækkun
Sjaldgæfar:	Æxlislýsuheilkenni	Æxlislýsuheilkenni
Geðræn vandamál		
Mjög algengar		Svefnleysi
Taugakerfi		
Mjög algengar:	Útlægur skyntaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli	Útlægur skyntaugakvilli, útlægur hreyfitaugakvilli ^a , sundl
Algengar:	Sundl	
Sjaldgæfar:	Afmýlandi fjöltaugakvilli	
Öndunarfæri, brjósthol og miðmæti		
Mjög algengar:	Hósti, mæði	Hósti, mæði
Meltingarfæri		
Mjög algengar:	Ógleði, niðurgangur, uppköst, hægðatregða, kviðverkir	Ógleði, hægðatregða, uppköst, niðurgangur, kviðverkur, munnbólga
Sjaldgæfar:	Bráð brisbólga	Bráð brisbólga
Lifur og gall		
Algengar:	Hækkuð gildi alanínamínótransferasa/ aspartatamínótransferasa (ALAT/ASAT)	Hækkuð gildi alanínamínótransferasa/ aspartatamínótransferasa (ALAT/ASAT)

Flokkun eftir líffærum	Aukaverkanir (einlyfjameðferð)	Aukaverkanir (samsett meðferð)
Húð og undirhúð		
Mjög algengar:	Útbrot ^a , kláði	Hárlos, útbrot ^a
Algengar:	Hárlos	Kláði
Sjaldgæfar:	Stevens-Johnson heilkenni/eitrunardreplos húðþekju	Stevens-Johnson heilkenni ^b
Stoðkerfi og bandvefur		
Mjög algengar:	Liðverkur, vöðvaverkur	Verkur í beinum, liðverkur, vöðvaverkur, bakverkur
Algengar:	Bakverkur	
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað		
Mjög algengar:	Þreyta, hiti, innrennslistengd viðbrögð ^a	Þreyta, hiti
Algengar:	Kuldahrollur	Innrennslistengd viðbrögð ^a , kuldahrollur
Rannsóknaniðurstöður		
Mjög algengar:	Þyngdartap	Þyngdartap

^a. Stendur fyrir safn staðalheita.

^b. Ekki var greint frá eitrunardreplosi húðþekju í samsettri meðferð

Lýsing á völdum aukaverkunum

Daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita

Einlyfjameðferð

Daufkyrningafæð leiddi til skammtaseinkunar hjá 14% sjúklinga í klínískum rannsóknum. Greint var frá 3. stigs daufkyrningafæð hjá 13% og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 5% sjúklinga. Ekki þurfti að draga úr eða hætta meðferð hjá neinum sjúklingum vegna daufkyrningafæðar.

Alvarleg og langvarandi (≥ 1 vika) daufkyrningafæð getur komið fram við þessa meðferð sem getur aukið hættu á alvarlegum sýkingum hjá sjúklingum. Greint hefur verið frá daufkyrningafæð með hita hjá $< 1\%$ sjúklinga (sjá kafla 4.2).

Í þýði 2. stigs lykilrannsókna (SG035-0003 og SG035-0004) stóð 3. stigs eða 4. stigs daufkyrningafæð stutt (miðgildi 1 vika); 2% sjúklinga fengu 4. stigs daufkyrningafæð sem varaði ≥ 7 daga. Minna en helmingur sjúklinga í þýði 2. stigs lykilrannsókna með 3. stigs eða 4. stigs daufkyrningafæð fengu tímabundnar sýkingar og meirihluti tímabundinna sýkinga voru 1. stigs og 2. stigs.

Samsett meðferð

Í klínískum rannsóknum á ADCETRIS í samsettri meðferð leiddi daufkyrningafæð til þess að skömmtum var frestað hjá 19% sjúklinga. Greint var frá 3. stigs daufkyrningafæð hjá 17% sjúklinga og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 41% sjúklinga. Hjá tveimur prósentum sjúklinga þurfti að minnka skammta, og hjá $< 1\%$ þurfti að hætta gjöf eins eða fleiri rannsóknarlyfja vegna daufkyrningafæðar.

Greint var frá daufkyrningafæð með hita hjá 20% sjúklinga sem fengu ekki fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF) (sjá kafla 4.2). Hjá sjúklingum sem fengu fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF) var tíðni daufkyrningafæðar með hita 13%.

Alvarlegar sýkingar og tækifærissýkingar

Einlyfjameðferð

Í klínískum rannsóknum komu fram alvarlegar sýkingar og tækifærissýkingar hjá 10% sjúklinga, sýklasótt eða sýklasóttarlost komu fram hjá < 1% sjúklinga. Algengustu tækifærissýkingarnar sem greint var frá voru ristill og áblástur.

Samsett meðferð

Í klínískum rannsóknum á ADCETRIS í samsettri meðferð komu alvarlegar sýkingar, þar á meðal tækifærissýkingar, fram hjá 15% sjúklinga; sýklasótt, sýklasótt með daufkyrningafæð, sýklasóttarlost eða blóðsýking kom fram hjá 4% sjúklinga. Algengustu tækifærissýkingarnar sem greint var frá voru herpesveirusýkingar.

Útlægur taugakvilli

Einlyfjameðferð

Í klínískum rannsóknum kom fram taugakvilli í tengslum við meðferðina hjá 59% þýðisins, útlægur hreyfitaugakvilli kom fram hjá 14% sjúklinga. Úttaugakvilli varð til þess að hætta þurfti meðferð hjá 15%, minnka skammta hjá 15% og að lyfjaskömmtum var frestað hjá 17% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fengu úttaugakvilla var miðgildi tíma þar til úttaugakvilli kom fram 12 vikur. Miðgildistími meðferðar hjá sjúklingum sem hættu í meðferð vegna úttaugakvilla var 12 lotur.

Hjá sjúklingum í 2. stigs lykilrannsóknunum (SG035-0003 og SG035-0004) og slembiröðuðu 3. stigs rannsóknunum á einlyfjameðferð (SGN35-005 og C25001) sem fengu úttaugakvilla var miðgildi eftirfylgnitíma frá lokum meðferðar fram að síðasta mati á bilinu 48,9 til 98 vikur. Við síðasta mat höfðu einkenni úttaugakvilla gengið til baka eða hjaðnað hjá flestum sjúklingum (82-85%) sem fundu fyrir úttaugakvilla. Miðgildi tímans frá því einkennin komu fram og þar til þau hjöðnuðu eða gengu til baka, í öllum tilvikum, var á bilinu 16 vikur til 23,4 vikur.

Hjá sjúklingum með bakslag eða þrálátt HL eða sALCL sem fengu endurtekna meðferð með ADCETRIS (SGN35-006) hafði meirihluti sjúklinga (80%) einnig einkenni úttaugakvilla sem hjöðnuðu eða gengu til baka við síðasta mat.

Samsett meðferð

Í klínískri rannsókn á ADCETRIS í samsettri meðferð með AVD komu meðferðartengdir taugakvillar fram hjá 67% þýðisins; útlægur hreyfitaugakvilli kom fram hjá 11% sjúklinga. Úttaugakvilli varð til þess að hætta þurfti meðferð hjá 7% sjúklinga, minnka skammta hjá 21% sjúklinga og fresta skömmtum hjá 1% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fengu úttaugakvilla var miðgildi tíma þar til úttaugakvilli kom fram 8 vikur. Sjúklingar sem hættu meðferð vegna úttaugakvilla fengu að miðgildi 8 skammta af ADCETRIS+AVD (A+AVD) áður en gjöf eins eða fleiri lyfja var hætt.

Hjá sjúklingum sem fengu úttaugakvilla var miðgildi eftirfylgnitíma frá lokum meðferðar fram að síðasta mati u.þ.b. 91 vika. Við síðasta mat höfðu einkenni úttaugakvilla gengið til baka eða hjaðnað hjá flestum (76%) þeirra sjúklinga sem fundu fyrir úttaugakvilla. Miðgildi tímans frá því einkenni úttaugakvilla komu fram og þar til þau hjöðnuðu eða gengu til baka, var 10 vikur (á bilinu 0 til 139 vikur).

Í klínísku rannsókninni á ADCETRIS í samsettri meðferð með CHP komu meðferðartengdir taugakvillar fram hjá 52% þýðisins; útlægur hreyfitaugakvilli kom fram hjá 9% sjúklinga. Úttaugakvilli varð til þess að hætta þurfti meðferð hjá 1% sjúklinga, minnka skammta hjá 7% sjúklinga og fresta skömmtum hjá < 1% sjúklinga. Hjá sjúklingum sem fengu úttaugakvilla var miðgildi tíma þar til úttaugakvilli kom fram 9,1 vikur. Sjúklingar sem hættu meðferð vegna

úttaugakvilla fengu að miðgildi 5 skammta af ADCETRIS + CHP (A + CHP) áður en gjöf eins eða fleiri lyfja var hætt.

Hjá sjúklingum sem fengu úttaugakvilla var miðgildi eftirfylgnitíma frá lokum meðferðar fram að síðasta mati u.þ.b. 177 vikur. Við síðasta mat höfðu einkenni úttaugakvilla gengið til baka eða hjaðnað hjá 64% þeirra sem fundu fyrir úttaugakvilla. Miðgildi tímans frá því einkenni úttaugakvilla komu fram og þar til þau hjöðnuðu eða gengu til baka, var 19 vikur (á bilinu 0 til 205 vikur).

Innrennslistengd viðbrögð

Einlyfjameðferð

Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum (infusion related reactions, IRR) eins og höfuðverk, útbrotum, verki í baki, uppköstum, kuldahrolli, ógleði, mæði, kláða og hósta hjá 13% sjúklinga. Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4). Einkenni bráðaofnæmisviðbragða eru m.a., en takmarkast ekki við, ofsakláða, ofsabjúg, lágþrýsting og berkjukrampa.

Samsett meðferð

Greint var frá innrennslistengdum viðbrögðum á borð við höfuðverk, útbrot, bakverki, uppköst, hroll, ógleði, mæði, kláða, hósta, verk á innrennslistað og hita hjá 8% sjúklinga. Tilkynnt hefur verið um bráðaofnæmisviðbrögð (sjá kafla 4.4). Einkenni bráðaofnæmisviðbragða eru m.a., en takmarkast ekki við, ofsakláða, ofsabjúg, lágþrýsting og berkjukrampa.

Ónæmingargeta

Í klínískum rannsóknum voru sjúklingar prófaðir reglulega m.t.t. mótefna gegn brentuximabvedotini með notkun næmrar mótefnamælingar með rafefnaljómun (electrochemiluminescent immunoassay). Aukin tíðni innrennslistengdra viðbragða kom fram hjá sjúklingum sem fengu mótefni gegn brentuximabvedotini samanborið við sjúklinga sem voru tímabundið jákvæðir eða neikvæðir.

Tilvist mótefna gegn brentuximabvedotini tengdist ekki klínískt marktækri lækkun á þéttni brentuximabvedotins í sermi og olli ekki skerðingu á verkun brentuximabvedotins. Þótt tilvist mótefna gegn brentuximabvedotini spái ekki endilega fyrir um þróun innrennslistengdra viðbragða, var tíðni innrennslistengdra viðbragða hærri hjá sjúklingum sem voru viðvarandi ADA-jákvæðir samanborið við sjúklinga sem voru tímabundið ADA-jákvæðir (mótefni gegn lyfinu *anti-drug antibodies*) og aldrei ADA-jákvæðir.

Hjá börnum sem staðfest var að væru ADA-jákvæð var tilhneiging til aukinnar úthreinsunar á brentuximabvedotini. Enginn sjúklingur < 12 ára (0 af 11) og 2 sjúklingar ≥ 12 ára (2 af 23) urðu viðvarandi ADA-jákvæðir.

Börn

Öryggi var metið í 1/2. stigs rannsókn hjá börnum á aldrinum 7-17 ára (n = 36) með bakslag eða þrálátt HL eða sALCL (sjá kafla 5.1). Í þessari rannsókn hjá 36 sjúklingum var ekki greint frá neinum nýjum öryggisþáttum.

Aldraðir

Einlyfjameðferð

Öryggi lyfsins hjá öldruðum sjúklingum er almennt í samræmi við það sem sjá má hjá fullorðnum sjúklingum. Hins vegar geta aldraðir sjúklingar verið móttækilegri fyrir aukaverkunum eins og lungnabólgu, daufkyrningafæð og daufkyrningafæð með hita.

Samsett meðferð

Hjá eldri sjúklingum (≥ 60 ára; $n = 186$ [21%]) var tíðni aukaverkana svipuð milli meðferðarhópa. Greint var frá alvarlegri aukaverkunum og fleiri tilvikum skammtaaðlögunar (þ.m.t. seinkun skammta, minnkun skammta og stöðvun meðferðar) hjá öldruðum sjúklingum samanborið við rannsóknarþýðið í heild. Hærri aldur var áhættuþáttur fyrir daufkyrningafæð með hita hjá sjúklingum í báðum meðferðarhópum. Eldri sjúklingar sem höfðu fengið fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum (G-CSF) höfðu lægri tíðni daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita en þeir sem ekki fengu fyrirbyggjandi meðferð með vaxtarþáttum.

Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

4.9 Ofskömmun

Ekkert þekkt mótefni er til gegn ofskömmun ADCETRIS. Ef sjúklingur fær of stóran skammt skal fylgjast náið með aukaverkunum, einkum daufkyrningafæð og veita stuðningsmeðferð (sjá kafla 4.4).

5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

5.1 Lyfhrif

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi efni; önnur æxlishefjandi efni; einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC12.

Verkunarháttur

Brentuximabvedotin er mótefni samtengt við lyf (ADC) sem skilar æxlishefjandi efni er veldur stýrðum frumudauða á sértækan hátt í æxlisfrumum sem tjá CD30. Forklínískar upplýsingar benda til að líffræðileg virkni brentuximabvedotins stafi af fjölþrepa ferli. Þegar ADC binst CD30 á yfirborði frumunnar, hefst innlimun ADC-CD30 fléttunnar (complex) sem flyst síðan til leysiagna. Innan frumunnar er MMAE, stakt skilgreint virkt efni (single defined active species), losað með próteinsundrandi klofnun. Binding MMAE við túbúlín sundrar örpíplukerfinu innan frumunnar, stöðvar frumuhringrásina og veldur stýrðum dauða í æxlisfrumunni sem tjáir CD30.

Hefðbundin Hodgkins eitlaæxli (HL), altæk villivaxtar- stóreitolfrumuæxli (sALCL) og undirflokkar T-eitolfrumnaæxlis í húð (CTCL) (þ.m.t. húð-eitolvefjaæxli (MF) og frumkomið villivaxtar-stóreitolfrumuæxli í húð (pcALCL)) tjá CD30 sem mótefni á yfirborði illkynja frumna sinna. Þessi tjáning er óháð stigi sjúkdómsins, fyrri meðferðum eða hugsanlegri ígræðslu. Þessir eiginleikar gera CD30 að marksvæði fyrir meðferð. Vegna þessa verkunarháttar sem beinist að CD30, yfirstígur brentuximabvedotin mótstöðu gegn krabbameinslyfjum þar sem tjáning CD30 er stöðug hjá sjúklingum sem ekki svara fjöllyfjameðferð gegn krabbameini, óháð því hvort þeir hafa áður gengist undir ígræðslu eða ekki. Verkunarháttur brentuximabvedotins sem beinist að CD30, stöðug tjáning CD30 á öllum stigum HL, sALCL og CD30+ CTCL sjúkdóma óháð meðferðum og klínískar vísbendingar varðandi CD30-jákvæða illkynja sjúkdóma í kjölfar endurtekinna meðferða eru líffræðileg forsenda fyrir notkun hjá sjúklingum með HL, sALCL sem hafa tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð, hvort sem þeir hafa gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu eða ekki og CD30+ T-eitolfrumnaæxli í húð eftir að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð.

Þátttaka annarra mótefnatengdra ferla í verkunarháttinum hefur ekki verið útilokuð.

Lyfhrif

Hjartaraflífeðlisfræði

Fjörutíu og sex (46) sjúklinga með blóðmeinafræðileg illkynja æxli sem tjá CD30 var hægt að meta af þeim 52 sjúklingum sem fengu 1,8 mg/kg af brentuximabvedotini á 3 vikna fresti sem hluta af 1. stigs, fjölsetra, opinni rannsókn með stökum armi, á aukaverkunum á hjarta. Meginmarkmiðið var að meta áhrif brentuximabvedotins á endurskautun hjartaslegla og fyrirfram skilgreind aðalgreining var breyting á QTc frá upphafsgildi að mismunandi tímamarkum í lotu 1.

Hærra 90% öryggisbilið (CI) í kringum meðaláhrifin á QTc var < 10 msec á hverjum tímamarkum eftir upphafspunkt í lotu 1 og lotu 3. Þessar upplýsingar benda til að brentuximabvedotin, gefið í skammti sem er 1,8 mg/kg á 3 vikna fresti, valdi ekki lengingu á QT af klínískri þýðingu hjá sjúklingum með illkynja æxli sem tjá CD30.

Klínísk verkun og öryggi

Hodgkins eitlaæxli

Rannsókn C25003

Verkun og öryggi ADCETRIS var metið samhliða krabbameinslyfjameðferð (doxórúbicín [A], vinblastín [V] og dacarbazín [D] [AVD]) í slembiraðaðri, opinni, tveggja arma fjölsetra rannsókn með 1334 sjúklingum með langt gengið Hodgkins eitlaæxli sem höfðu ekki fengið meðferð áður. Allir sjúklingar voru með vefjafræðilega staðfestan sjúkdóm sem tjáði CD30. Sextíu og tvö prósent sjúklinganna voru með sjúkdómssvæði utan eitla. Af þessum 1334 sjúklingum var 664 sjúklingum slembiraðað í hópinn sem fékk ADCETRIS + AVD, og 670 sjúklingum slembiraðað í ABVD-hópinn (doxórúbisín [A], bleómýcín [B], vinblastín [V] og dacarbazín [D]), og lagskipt með hliðsjón af áhættuþáttum samkvæmt IPFP (International Prognostic Factor Project) og svæðum. Sjúklingar fengu 1,2 mg/kg af ADCETRIS sem innrennsli í bláæð gefið á 30 mínútum ásamt doxórúbisíni 25 mg/m², vinblastíni 6 mg/mg² og dacarbazíni 375 mg/m² á degi 1 og 15 í hverri 28 daga meðferðarlötu. Miðgildi fjölda meðferðarlota var 6 (á bilinu 1 til 6 lotur). Í töflu 6 er samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm. Enginn marktækur munur var á milli armanna tveggja hvað varðar sjúklinga og sjúkdómseinkenni.

Tafla 6: Samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm í 3. stigs rannsókninni á sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem hafa ekki fengið meðferð áður

Upplýsingar um sjúklinga	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Miðgildi aldurs (bil)	35 ár (18-82)	37 ár (18-83)
Sjúklingar ≥ 65 ára n (%)	60 (9)	62 (9)
Kyn, n (%)	378 kk (57) 286 kvk (43)	398 kk (59) 272 kvk (41)
ECOG stig, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Vantar	0	2
Upplýsingar um sjúkdóm		
Miðgildi tímalengdar frá greiningu HL að fyrsta skammti (bil)	0,92 mán. (0,1-21,4)	0,89 mán. (0,0-81,4)
Stigun ^a sjúkdóms við upphafsgreiningu HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Á ekki við	1 (< 1)	1 (< 1)
Vantar	0	2 (< 1)
Sjúkdómur utan eitla við greiningu, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b áhættuþættir, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Sjúkdómur í beinmerg við greiningu eða við skráningu í rannsóknina, n (%)	147(22)	151 (23)
B-einkenni ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Samkvæmt Ann Arbor stigun.

^b IPFP = International Prognostic Factor Project.

Aðal endapunktur í rannsókn C25003 var breyting á lifun án versnunar sjúkdóms (mPFS, modified PFS) samkvæmt óháðri matsnefnd (IRF), skilgreint sem tími frá slembiröðun fram að framrás sjúkdóms, dauða eða staðfestingu um ófullkomna svörun (non-CR, non-complete response) samkvæmt IRF eftir að fyrstu meðferð var lokið og krabbameinsmeðferð gefin í kjölfarið. Tími breytingar var skilgreind sem dagsetning fyrstu jáeindaskönnunar eftir að fyrstu meðferð var lokið þar sem sýnt var fram á að full svörun (CR, complete response) væri ekki til staðar, skilgreint sem Deauville-stig ≥ 3. Miðgildi breytingar á lifun án versnunar samkvæmt mati IRF náðist í hvorugum meðferðarhópnum. Niðurstöður hjá meðferðarþýði (ITT) sýndu fram á tölfræðilega marktæka bætingu á breytingu á lifun án versnunar fyrir ADCETRIS + AVD, með lagskiptu áhættuhlutfalli 0,770 (95% öryggisbil 0,603; 0,983, p = 0,035), sem gaf til kynna 23% lækkun á áhættu fyrir tilfelli breytingar á lifun án versnunar sjúkdóms fyrir ADCETRIS + AVD samanborið við ABVD.

Fyrirfram skilgreind greining á breytingu á lifun án versnunar sjúkdóms hjá undirhópum eftir stigi sjúkdóms sýndi fram á að meiri áhrif komu fram hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV samanborið við meðferðarþýðið í heild með ólagskiptu áhættuhlutfalli 0,71 (95% öryggisbil, 0,53; 0,96), sambærilegt við 29% lækkun á áhættu fyrir tilfelli breytingar á lifun án versnunar sjúkdóms fyrir ADCETRIS + AVD samanborið við ABVD. Af meðferðarþýðinu í heild voru 846 sjúklingar (64%) með sjúkdóm af stigi IV.

Tafla 7 sýnir verkunarniðurstöður fyrir breytingu á lifun án versnunar sjúkdóms og heildarlifun hjá meðferðarþýðinu og sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV.

Tafla 7: Verkunarniðurstöður fyrir sjúklinga með Hodgkins eitlaæxli sem hafa ekki fengið meðferð áður og fengu meðferð með 1,2 mg/kg af ADCETRIS + AVD á degi 1 og 15 í 28 daga meðferðarlotu (meðferðarþýði og sjúkdómur af stigi IV)

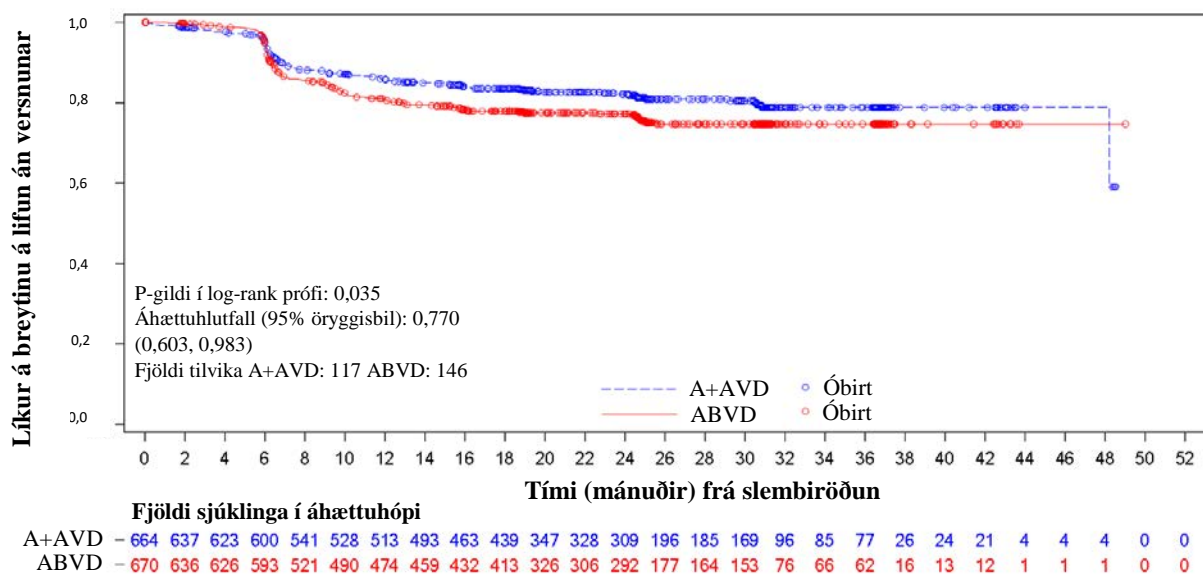
	Meðferðarþýði			Sjúklingar með sjúkdóm af stigi IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Lagskipt áhættuhlutfall og p-gildi	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Ólagskipt áhættuhlutfall og p-gildi ^c
Fjöldi tilvika (%)	117 (18)	146 (22)		77 (18)	102 (24)	
Áætluð breyting á lifun án versnunar sjúkdóms^a samkvæmt IRF eftir 2 ár (%)	82,1 (95% CI [78,8; 85,0])	77,2 (95% CI [73,7; 80,4])	0,77 (95% CI [0,60; 0,98]) p-gildi = 0,035	82,0 (95% CI [77,8; 85,5])	75,3 (95% CI [70,6; 79,3])	0,71 (95% CI [0,53; 0,96]) p-gildi = 0,023
Heildarlifun^b Fjöldi dauðsfalla (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% CI [0,45; 1,18]) p-gildi = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% CI [0,27; 0,97]) p-gildi = 0,037

a. Við greiningu var miðgildi eftirfylgnitíma vegna breytingar á lifun án versnunar sjúkdóms í báðum meðferðarhópum 24,6 mánuðir.

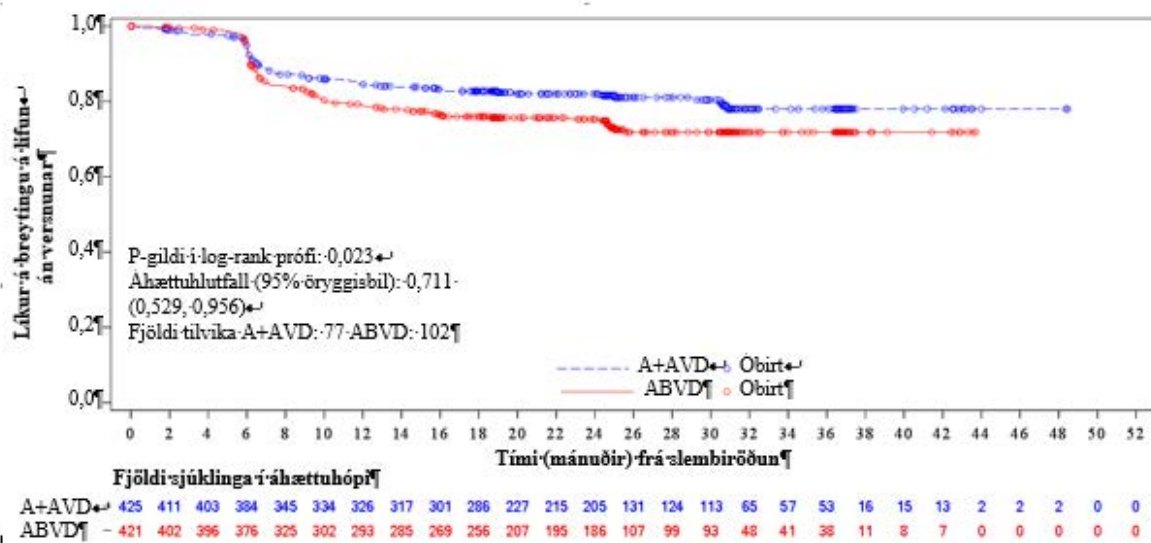
b. Gögn úr milligreiningu á heildarlifun.

c. p-gildi fyrir sjúkdóm á stigi IV er ekki leiðrétt fyrir margfeldni (multiplicity).

Mynd 1: Breyting á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati IRF hjá meðferðarþýðinu í heild (ADCETRIS + AVD samanborið við ABVD)



Mynd 2: Breyting á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt mati IRF hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV (ADCETRIS + AVD samanborið við ABVD)



Aðrir aukaendapunktur virkni, þar á meðal CR (algert sjúkdómshlé, complete remission) og ORR (hlutlægt svörunarhlutfall, objective response rate) við lok slembiraðaðrar skammtaáætlunar, hlutfall CR við lok fyrstu meðferðar og hlutfall neikvæðrar jáeindaskönnunar við lok meðferðarlotu 2, svörunarlengd (DOR, duration of response), lengd algers sjúkdómshlés (DOCR, duration of complete remission), lifun án sjúkdóms (DFS, disease free survival) og lifun án aukaverkana (EFS, event-free survival) voru allir ADCETRIS + AVD í vil, bæði hjá meðferðarþýðinu í heild og hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV.

Fyrirfram skilgreindar greiningar á breytingum á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt IRF hjá undirhópum voru framkvæmdar fyrir meðferðarþýðið í heild, þar á meðal með hliðsjón af aldri, svæði, stigun krabbameins við grunnildi, sjúkdómssvæðum utan eitla við grunnildi, fjölda áhættuþátta skv. IPFP, B-einkennum við grunnildi, mati á jáeindaskönnun í meðferðarlotu 2, Deauville-stigum við jáeindaskönnun í meðferðarlotu 2, og hvort beitt hefði verið annars konar fyrstu meðferð (AFM, alternative first-line medication). Greiningarnar leiddu í ljós að í flestum undirhópum reiddi sjúklingum sem fengu ADCETRIS + AVD almennt betur af en þeim sem fengu ABVD. Verkun hjá öldruðum sjúklingum (sjúklingar ≥ 60 ára [n = 186] [áhættuhlutfall = 1,00, 95% öryggisbil (0,58; 1,72)] og ≥ 65 ára [n = 122] [áhættuhlutfall = 1,01, 95% öryggisbil (0,53; 1,94)]) og hjá sjúklingum sem voru ekki með sjúkdóm utan eitla (n = 445) (áhættuhlutfall = 1,04, 95% öryggisbil [0,67; 1,62]) sýndi ekki fram á neinn klínískt marktækan mun milli meðferðarhópanna tveggja.

Eftir-á greiningar (post-hoc) á breytingum á lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt IRF hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV voru framkvæmdar, þar á meðal með hliðsjón af aldri, svæði, sjúkdómssvæðum utan eitla við grunnildi, fjölda áhættuþátta skv. IPFP, B-einkennum við grunnildi, ECOG-stigum við grunnildi og kyni. Greiningarnar leiddu í ljós að í flestum undirhópum reiddi sjúklingum sem fengu ADCETRIS + AVD almennt betur af en þeim sem fengu ABVD. Sjúklingar með sjúkdóm af stigi IV sem voru með tilkynnt sjúkdómssvæði utan eitla ([n = 722] [áhættuhlutfall = 0,69, 95% öryggisbil (0,50; 0,94)]) sýndu ábata fyrir breytingu á lifun án versnunar sjúkdóms (samkvæmt IRF). Hjá sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV án tilkynninga um sjúkdómssvæði utan eitla hefur ekki verið sýnt fram á neinn ábata á þeim tíma sem greiningin fór fram ([n = 85] [áhættuhlutfall = 1,49, 95% öryggisbil (0,51; 4,31)]). Mikilvægi þessarar niðurstöðu hjá sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli af stigi IV sem ekki voru með sjúkdómssvæði utan eitla er ekki staðfest vegna lítils fjölda sjúklinga og lágrar tíðni (14 tilvik). Verkun hjá öldruðum sjúklingum með sjúkdóm af stigi IV í A + AVD meðferðarhópnum (sjúklingar ≥ 60 ára [n = 118] [áhættuhlutfall = 0,80, 95% öryggisbil (0,42; 1,53)] og ≥ 65 ára [n = 78] [áhættuhlutfall = 0,78, 95% öryggisbil (0,36; 1,67)]) sýndi fram á meiri ábata samanborið við aldraða sjúklinga í heildarmeðferðarþýðinu.

Í heildarmeðferðarþýðinu fengu 33% færri sjúklingar sem fengu meðferð með ADCETRIS + AVD björgunarmeðferð (salvage chemotherapy) síðar meir (n = 66) og krabbameinslyfjameðferð með stórum skömmtum og mergskipti (n = 36) samanborið við þá sem fengu ABVD (n = 99 og n = 54, í sömu röð). Af þeim sem voru með sjúkdóm af stigi IV fengu 35% færri sjúklingar sem fengu meðferð með ADCETRIS + AVD björgunarmeðferð síðar meir (n = 45) samanborið við þá sem fengu meðferð með ABVD (n = 69) og 22% færri sjúklingar sem fengu meðferð með ADCETRIS + AVD fengu krabbameinslyfjameðferð með stórum skömmtum og mergskipti (n = 29) samanborið við þá sem fengu ABVD (n = 37).

EORTC-QLQ-C30 (30 atriða spurningalisti um lífsgæði frá evrópsku stofnuninni um rannsóknir og meðhöndlun krabbameins) sýndi ekki fram á klínískt marktækan mun á meðferðarhópunum tveimur, bæði meðferðarþýðinu í heild og hjá sjúklingum sem voru með sjúkdóm af stigi IV.

Rannsókn SGN35-005

Virgni og öryggi ADCETRIS var metið í slembiraðaðri, tvíblindri 2 arma fjölsetra samanburðarrannsókn með lyfleysu þar sem þátt tóku 329 sjúklingar með HL sem voru í aukinni áhættu á að fá bakslag eða versnun sjúkdóms eftir samgena stofnfrumuígræðslu. Sjúklingar með þekktan sjúkdóm í heila eða heilahimnum, þar með talið sögu um PML heilabólgu, voru útilokaðir frá þátttöku í rannsókninni. Sjá töflu 8 varðandi upplýsingar um sjúklinga. Af þessum 329 sjúklingum var 165 sjúklingum slembiraðað í meðferðarhópinn og 164 sjúklingum slembiraðað í lyfleysuhópinn. Í rannsókninni fengu sjúklingarnir fyrsta skammtinn eftir að þeir höfðu jafnað sig eftir samgena stofnfrumuígræðslu (á bilinu 30-45 dögum eftir hana). Sjúklingar voru meðhöndlaðir með 1,8 mg/kg af ADCETRIS eða lyfleysu sem gefið var í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti í allt að 16 meðferðarlotur.

Skilyrði fyrir þátttöku í rannsókninni voru að hafa að minnsta kosti einn af eftirtöldum áhættuþáttum:

- HL sem var þrálátt þrátt fyrir fyrstu (frontline) meðferð
- Bakslag eða versnun á HL < 12 mánuðum frá lokum fyrstu (frontline) meðferðar
- Sjúkdómur utan eitla (extranodal) við bakslag fyrir samgena stofnfrumuígræðslu, þar með talið eitlavef í aðliggjandi meginlíffærum

Tafla 8: Samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm í 3. stigs rannsókninni á HL eftir samgena stofnfrumuígræðslu

Upplýsingar um sjúklinga	ADCETRIS n = 165	Lyfleysa n = 164
Miðgildi aldurs, ár (bil)	33 ár (18-71)	32 ár (18-76)
Kyn	76 kk (46%)/ 89 kvk (54%)	97 kk (59%)/ 67 kvk (41%)
ECOG stig		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Upplýsingar um sjúkdóm		
Miðgildi fjölda fyrri krabbameinslyfjameðferða (bil)	2 (2-8)	2 (2-7)
Miðgildi tímalengdar frá greiningu HL að fyrsta skammti (bil)	18,7 mán. (6,1-204,0)	18,8 mán. (7,4-180,8)
Stigun sjúkdóms við upphafsgreiningu HL		
Stig I	1 (1%)	5 (3%)
Stig II	73 (44%)	61 (37%)
Stig III	48 (29%)	45 (27%)
Stig IV	43 (26%)	51 (31%)
Óþekkt	0	2 (1%)
Staða PET sneiðmynda fyrir samgena stofnfrumuígræðslu		
FDG-SÆKIN	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEIKVÆÐ	56 (34%)	57 (35%)
EKKI FRAMKVÆMT	45 (27%)	56 (34%)
Sjúkdómur utan eitla (extranodal) við bakslag fyrir samgena stofnfrumuígræðslu	54 (33%)	53 (32%)
B-einkenni ^a	47 (28%)	40 (24%)
Besta svörun við björgunarmeðferð (salvage therapy) fyrir samgena stofnfrumuígræðslu ^b		
Full svörun	61 (37%)	62 (38%)
Hlutasvörun	57 (35%)	56 (34%)
Stöðugur sjúkdómur	47 (28%)	46 (28%)
Staða HL eftir lok fyrstu hefðbundnu krabbameinslyfjameðferðar ^b		
Þrálátt	99 (60%)	97 (59%)
Bakslag átti sér stað eftir < 12 mánuði	53 (32%)	54 (33%)
Bakslag átti sér stað eftir ≥ 12 mánuði	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Fyrir þrálátan sjúkdóm eða við versnun eða bakslag eftir fyrstu meðferð (frontline therapy)

^{b.} Stuðlar fyrir lagskiptingu í slembun.

Niðurstöður varðandi verkun koma fram í töflu 9. Aðal endapunktur fyrir lifun án versunar sjúkdóms var náð og kom í ljós aukning á miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms um 18,8 mánuði í meðferðarhópnum.

Tafla 9: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með HL sem voru í aukinni hættu á að fá bakslag eða versnun á sjúkdómi eftir samgena stofnfrumuígræðslu og fengu 1,8 mg/kg af ADCETRIS á 3 vikna fresti

	ADCETRIS n = 165	Lyfleysa n = 164	Lagskipt áhættuhlutfall
Lifun án versnunar sjúkdóms^a	Miðgildi skv. IRF		
	42,9 mánuðir (95% CI [30,4; 42,9])	24,1 mánuður (95% CI [11,5; -])	0,57 (95% CI [0,40; 0,81]) Lagskipt log-rank próf p = 0,001
	Miðgildi skv. rannsakanda		
	Náðist ekki (95% CI [26,4; -])	15,8 mánuðir (95% CI [8,5; -])	0,5 (95% CI [0,36; 0,70]) ^b
Heildarlifun	Fjöldi dauðsfalla (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI [0,67; 1,97])

a. Við frumgreiningu var miðgildi tímans sem eftirfylgni fór fram hjá báðum rannsóknarhópunum 30 mánuðir [bil, 0 til 50].

b. Lagskipt log-rank próf var ekki gert fyrir lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt hverjum rannsakanda fyrir sig.

Fyrirfram skilgreind greining undirhópa á lifun án versnunar sjúkdóms skv. IRF var gerð með því að meta bestu svörun sjúklunga við björgunarmeðferð fyrir samgena stofnfrumuígræðslu, stöðu HL sjúkdómsins eftir fyrstu meðferð (frontline therapy), og með því að skoða aldur, kyn, upphafsþyngd, ECOG-frammistöðugildi (upphafsgildi), fjölda meðferða fyrir samgena stofnfrumuígræðslu, búsetu eftir landsvæði, PET-stöðu fyrir samgena stofnfrumuígræðslu, stöðu B-einkenna eftir að fyrsta meðferð hafði ekki skilað árangri, og stöðu sjúkdóms utan eitla fyrir samgena stofnfrumuígræðslu. Greiningin leiddi í ljós að sjúklingum sem fengu ADCETRIS reiddi betur af en þeim sem fengu lyfleysu, fyrir utan þá sem voru 65 ára eða eldri (n = 8).

Enginn munur á lífsgæðum kom fram milli meðferðar- og lyfleysuhópanna. Greining á nýtingu á lækningauðræðum (MRU, medical resource utilization) hjá sjúklingum með HL í aukinni hættu á bakslagi sýndi að bæði sjúkrahúsinnlagnir og heimsóknir á göngudeild ásamt fjarveru sjúklings eða umönnunaraðila hans frá vinnu eða öðrum störfum/athöfnum átti sér sjaldnar stað hjá þeim hópi sem fékk ADCETRIS í samanburði við hópinn sem fékk lyfleysu.

Uppfærð greining 3 árum eftir að eftirfylgni hófst leiddi í ljós áframhaldandi aukningu á lifun án versnunar sjúkdóms skv. IRF (HR = 0,58 [95% CI (0,41; 0,81)]).

Greining áhættuþátta eftir rannsóknina (post-hoc)

Eftir-á greiningar voru framkvæmdar til að meta áhrif aukinnar áhættu (fleiri áhættuþátta) á klínískan ávinning (tafla 10). Dæmigerðir áhættuþættir í þessum greiningum voru:

- HL sem var greint fyrir < 12 mánuðum eða HL sem var þrálátt þrátt fyrir fyrstu (frontline) meðferð
- Mesta hlutahjöðnun (partial response) eða stöðugleiki sjúkdóms (stable disease) eftir síðustu björgunarmedferð, metið með sneiðmyndatöku og/eða PET-skönnun
- Sjúkdómur utan eitla við bakslag fyrir samgena stofnfrumuígræðslu
- B-einkenni við bakslag fyrir samgena stofnfrumuígræðslu
- Tvær eða fleiri fyrri björgunarmedferðir (salvage therapies)

Niðurstöður þessarar eftir-á greininga bentu til þess að sjúklingar með tvo eða fleiri áhættuþætti nytu meiri klínískan ávinning, en þegar horft var á hvern áhættuþátt fyrir sig var enginn munur til staðar. Ekki hefur sést ávinningur með tilliti til lifunar án versunar sjúkdóms eða heildarlifunar hjá sjúklingum með einn áhættuþátt fyrir bakslagi eða framrás sjúkdóms.

Tafla 10: Samantekt á lifun án versunar sjúkdóms skv. IRF og heildarlifun með tilliti til fjölda áhættuþátta í 3. stigs rannsókninni á HL eftir samgena stofnfrumuígræðslu

Lifun án versunar skv. IRF						
	Fjöldi áhættuþátta = 1		Fjöldi áhættuþátta ≥ 2		Fjöldi áhættuþátta ≥ 3	
	ADCETRIS	Lyfleysa	ADCETRIS	Lyfleysa	ADCETRIS	Lyf-leysa
	n = 21	n = 28	n = 144	N = 136	n = 82	n = 84
Fjöldi sjúklinga þar sem sjúkdómur-inn versnaði eða dró þá til dauða ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Lagskipt áhættuhlutf all	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])	
Heildarlifun						
	Fjöldi áhættuþátta = 1		Fjöldi áhættuþátta ≥ 2		Fjöldi áhættuþátta ≥ 3	
	ADCETRIS	Lyfleysa	ADCETRIS	Lyfleysa	ADCETRIS	Lyf-leysa
	N = 21	N = 28	N = 144	N = 136	N = 82	N = 84
Fjöldi dauðsfalla ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Lagskipt áhættuhlutf all	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. Dauðsfall án fyrri framrásar og án þess að hafi fallið úr fleiri en ein eftirlitsheimsókn.

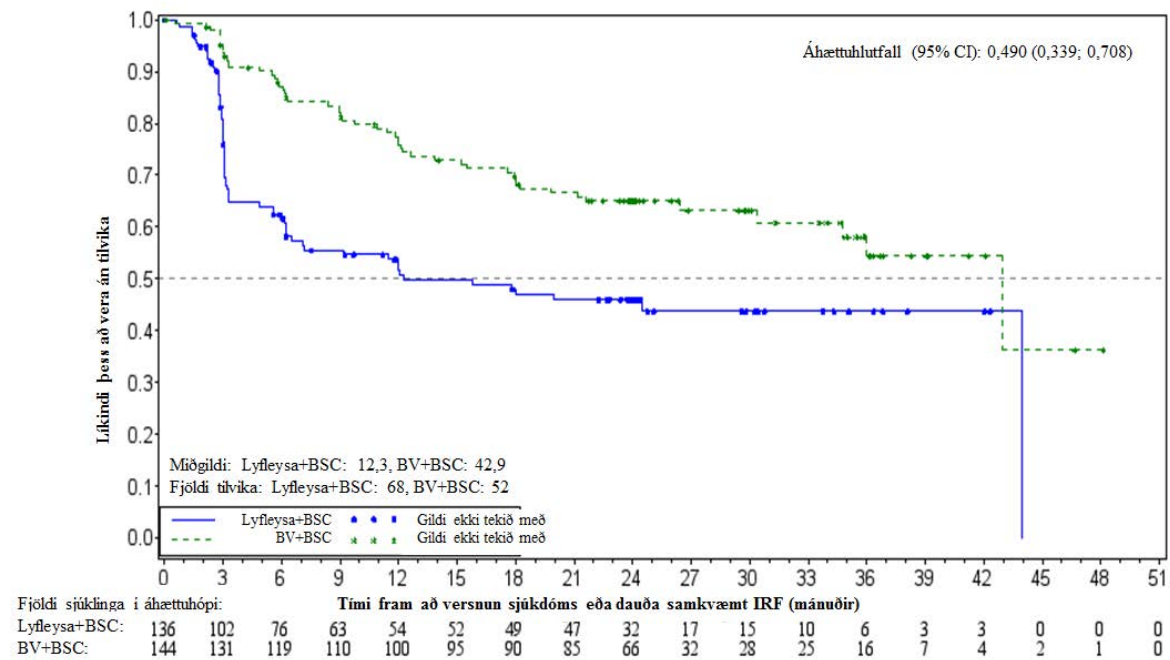
b. Gefur til kynna niðurstöðu úr ólagskiptri greiningu.

c. Tilvik dauðsfalla án tillits til orsaka.

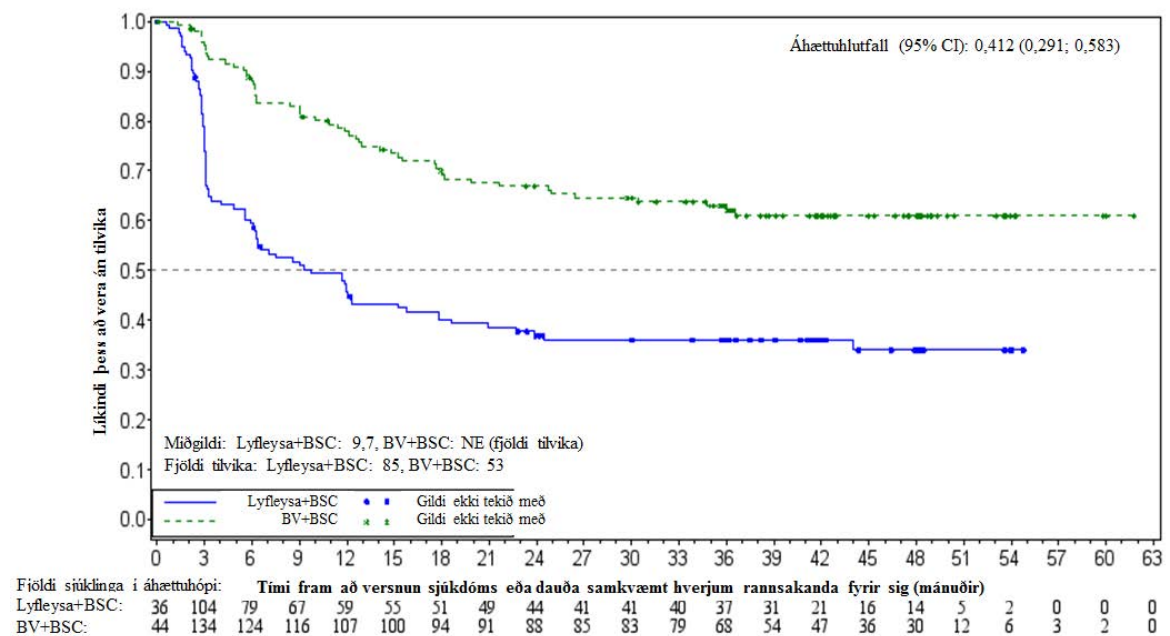
Við uppfærða greiningu (3 ár af eftirfylgni) hjá sjúklingum með 2 eða fleiri áhættuþætti var áhættuhlutfall fyrir lifun án versunar sjúkdóms skv. IRF 0,49 (95% öryggisbil [0,34; 0,71]) og

áhættuhlutfall fyrir lifun án versunar sjúkdóms hjá hverjum rannsakanda fyrir sig var 0,41 (95% öryggisbil [0,29; 0,58]) (sjá myndir 3 og 4).

Mynd 3: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versunar skv. IRF hjá sjúklingum með ≥ 2 áhættuþætti



Mynd 4: Kaplan-Meier graf yfir lifun án versunar sjúkdóms hjá hverjum rannsakanda fyrir sig hjá sjúklingum með ≥ 2 áhættuþætti



Rannsókn SG035-0003

Verkun og öryggi ADCETRIS sem eina krabbameinslyfsins voru metin í opinni, fjölsetra lykilrannsókn með stökum armi hjá 102 sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli (HL) sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð. Sjá töflu 11 hér að neðan varðandi samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm.

Tafla 11: Samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm í 2. stigs rannsókninni á HL sem hafði tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð.

Upplýsingar um sjúklinga	n = 102
Miðgildi aldurs, ár (bil)	31 ár (15-77)
Kyn	48 kk (47%)/54 kvk (53%)
ECOG stig	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Fyrri samgena stofnfrumuígræðsla (ASCT)	102 (100%)
Fyrri krabbameinslyfjameðferðir	3,5 (1-13)
Tími frá ASCT fram að fyrsta bakslagi eftir ígræðslu	6,7 mán. (0-131)
Vefjafræðilega staðfestur sjúkdómur sem tjáir CD30	102 (100%)
Upplýsingar um sjúkdóm	
Svarar ekki fyrstu (frontline) meðferð ^a	72 (71%)
Svaraði ekki síðustu meðferð	43 (42%)
B einkenni í upphafi	35 (33%)
Stig III við fyrstu greiningu	27 (26%)
Stig IV við fyrstu greiningu	20 (20%)

^a. HL sem ekki svara fyrstu meðferð (primary refractory HL) eru skilgreind þannig að ekki hefur náðst algert sjúkdómshlé eða framgangur verður innan 3 mánaða eftir fyrstu meðferð.

Átján (18) sjúklingar (18%) fengu 16 lotur af ADCETRIS; og miðgildi fjölda lotna sem gefnar voru var 9 (á bilinu 1 til 16).

Svörun við meðferð með ADCETRIS var metin af óháðri skoðunarstofu (Independent Review Facility, IRF) þar sem notuð voru endurskoðuð svörunarviðmið fyrir illkynja eitlaæxli (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson, 2007). Svörun við meðferð var metin með tölvusneiðmynd (spiral CT) af bringu, hálsi, kvið og mjaðmagrind; PET sneiðmyndum og klínískum upplýsingum. Mat á svörun var framkvæmt í lotum 2, 4, 7, 10, 13, og 16 með PET í lotum 4 og 7. Hlutlægt svörunarhlutfall (objective response rate) skv. mati óháðu skoðunarstöðvarinnar var 75% (76 af 102 sjúklingum sem ætlunin var að meðhöndla [ITT hópur]) og æxlshjöðnun náðist hjá 94% sjúklinga. Algjör hjöðnun (CR) var 33% (34 af 102 sjúklingum í ITT hópunum). Miðgildi heildarlifunar (OS = overall survival) er 40,5 mánuðir (miðgildi á eftirfylgnitíma (tími fram að andláti eða fram að síðustu samskiptum) frá fyrsta skammti var 35,1 mánuður (á bilinu 1,8 til 72,9+ mánuðir). Áætluð heildarlifun eftir 5 ár var 41% (95% öryggisbil [31%, 51%]). Mat rannsakanda var almennt í samræmi við óháða endurskoðun á sneiðmyndum. Af sjúklingum sem fengu meðferð héldu 8 sjúklingar sem svöruðu áfram í ósamgena stofnfrumuígræðslu. Sjá frekari niðurstöður varðandi verkun í töflu 12.

Tafla 12: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð, sem fengu 1,8 mg/kg af ADCETRIS á 3 vikna fresti

Besta klíníska svörun (n = 102)	IRF n (%)	95% CI
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Algjör hjöðnun (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Hjöðnun að hluta (PR)	42 (41)	ÁEV
Árangurshlutfall (Disease control rate) (CR+PR+SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Varanleiki svörunar	Miðgildi skv. IRF	95% CI
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR + PR) ^a	6,7 mánuðir	3,6; 14,8
Algjör hjöðnun (CR)	27,9 mánuðir	10,8; NE ^b
Heildarlifun		95% CI
Miðgildi	40,5 mánuðir	28,7; 61,9
Áætlað 5 ára heildarlifunarhlutfall	41%	31%, 51%

a. Varanleiki svörunar var á bilinu 1,2+ til 43+ mánuðir og miðgildi eftirfylgnitíma frá fyrsta skammti sjúklinga, sem náðu hlutlægri svörun (OR) skv. IRF, var 9,0 mánuðir.

b. Ekki hægt að meta (NE).

Rannsóknargreining á sjúklingum sýndi að hjá u.þ.b. 64% HL sjúklinganna sem meðhöndlaðir voru með ADCETRIS sem hluta af SG035-0003 rannsókninni, kom fram klínískur ávinningur, mældur sem lifun án framgangs, samanborið við þá meðferð sem þeir fengu næst á undan.

Af sjúklingunum 35 (33%), sem voru með B einkenni í upphafi, fundu 27 sjúklingar (77%) fyrir hjöðnun allra B einkenna 0,7 mánuðum (miðgildi) frá því að meðferð með ADCETRIS var hafin.

Upplýsingar um sjúklinga með Hodgkins eitlaæxli sem hentar ekki stofnfrumuígræðsla (SCT)

Rannsókn C25007

Fjórða stigs rannsókn með einum armi var framkvæmd hjá sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð (n = 60), sem höfðu fengið a.m.k. eina fyrri krabbameinslyfjameðferð og sem ekki voru taldir henta til stofnfrumuígræðslu eða fjöllyfja krabbameinslyfjameðferðar við upphaf meðferðar með ADCETRIS. Miðgildi meðferðarlota var 7 (á bilinu 1 til 16 lotur). Sjúklingar fengu meðferð með 1,8 mg/kg af ADCETRIS á 3 vikna fresti. Samkvæmt mati óháðrar skoðunarstofu (IRF) var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) hjá sjúklingum í ITT hópnun 50% (95% CI, 37; 63%). Tilkynnt var um bestu heildarsvörun sem algjöra hjöðnun (CR) hjá 7 sjúklingum (12%); tilkynnt var um hjöðnun að hluta (PR) hjá 23 sjúklingum (38%). Hjá þessum 30 sjúklingum var miðgildi tímans fram að svörun, sem skilgreindur var sem tíminn frá fyrsta skammti til fyrstu merkja um hjöðnun að hluta eða algjöra hjöðnun, 6 vikur (á bilinu 5 til 39 vikur). Miðgildi tímans fram að bestu heildarsvörun, skilgreindur sem tíminn frá fyrsta skammti fram til bestu klínísku svörunar sem var algjör hjöðnun eða hjöðnun að hluta, var 11 vikur (á bilinu 5 til 60 vikur). Tuttugu og átta sjúklingar (47%) héldu áfram í stofnfrumuígræðslu eftir að miðgildi 7 lotur (á bilinu 4 til 16 lotur) af meðferð með ADCETRIS. Sjúklingarnir þrjátíu og tveir (53%) sem ekki fengu síðari stofnfrumuígræðslu fengu einnig ADCETRIS í að miðgildi 7 lotur (á bilinu 1 til 16 lotur).

Af sjúklingunum 60 sem þátt tóku í rannsókninni höfðu 49 sjúklingar (82%) fengið > 1 fyrri krabbameinstengda meðferð og 11 sjúklingar (18%) höfðu fengið 1 fyrri krabbameinstengda meðferð. Samkvæmt mati óháðrar skoðunarstofu var hlutlægt svörunarhlutfall 51% (95% CI [36%, 66%]) hjá sjúklingum sem höfðu fengið > 1 fyrri krabbameinstengda meðferð og 45% (95% CI [17%, 77%]) hjá sjúklingum sem höfðu fengið 1 fyrri krabbameinstengda meðferð. Hjá sjúklingum sem fengu > 1 fyrri krabbameinstengda meðferð var tilkynnt um bestu heildarsvörun sem var algjör hjöðnun hjá 6 sjúklingum (12%); tilkynnt var um hjöðnun að hluta hjá 19 sjúklingum (39%). Hjá sjúklingum sem fengu 1 fyrri krabbameinstengda meðferð var tilkynnt um algjöra hjöðnun hjá 1 sjúklingi (9%) og tilkynnt var um hjöðnun að hluta hjá 4 sjúklingum (36%). Af þeim 49 sjúklingum sem fengu > 1 fyrri

meðferð fengu 22 sjúklingar (45%) stofnfrumuígræðslu í framhaldi; af þeim 11 sjúklingum sem fengu 1 fyrri meðferð fengu 6 sjúklingar (55%) stofnfrumuígræðslu í framhaldi.

Upplýsingum var einnig safnað frá sjúklingum (n = 15) í 1. stigs rannsókn á stækkandi skömmtum og klínískri lyfjafræði rannsókn, og frá undanþágunotkun (named patient program) hjá sjúklingum (n = 26) með Hodgkins eitlaæxli sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð og sem ekki höfðu gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu og fengu meðferð með ADCETRIS, 1,8 mg/kg á 3 vikna fresti.

Upphafsupplýsingar um sjúklinga sýndu að margar fyrri krabbameinslyfjameðferðir höfðu brugðist (3 að miðgildi, á bilinu 1 til 7) áður en ADCETRIS var gefið í fyrsta sinn. Fimmtíu og níu prósent (59%) sjúklinga höfðu langt genginn sjúkdóm (stig III eða IV) við fyrstu greiningu.

Niðurstöður úr þessum 1. stigs rannsóknum og reynsla af undanþágunotkun sýndu að hægt var að ná klínískt marktækri svörum hjá sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð og sem ekki höfðu gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu, sem var staðfest með 54% hlutlægu svörunarhlutfalli og 22% hlutfalli algjör sjúkdómshlés, skv. mati rannsakenda, eftir 5 lotur (miðgildi) af ADCETRIS.

Rannsókn SGN35-006 (rannsókn á endurtekinni meðferð)

Áhrif endurtekinnar meðferðar hjá sjúklingum sem höfðu áður svarað (algjör hjöðnun eða hjöðnun að hluta) meðferð með ADCETRIS voru metin í 2. stigs opinni fjölsetra rannsókn. Tuttugu sjúklingar með Hodgkins eitlaæxli sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð fengu byrjunarskammt sem var 1,8 mg/kg og einn sjúklingur fékk byrjunarskammt sem var 1,2 mg/kg af ADCETRIS með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Miðgildi meðferðarlota var 7 (á bilinu 2 til 37 lotur). Af 20 sjúklingum með Hodgkins eitlaæxli sem hægt var að meta var algjör hjöðnun hjá 6 sjúklingum (30%) og hjöðnun að hluta hjá 6 sjúklingum (30%) með endurtekinni meðferð með ADCETRIS, þar sem hlutlægt svörunarhlutfall var 60%. Varanleiki svörunar (miðgildi) var 9,2 mánuðir hjá sjúklingum með hlutlæga svörum (algjör hjöðnun + hjöðnun að hluta) og 9,4 mánuðir hjá sjúklingum með algjöra hjöðnun.

Altæk villivaxtar stóreitolfrumuæxli

Rannsókn SGN35-014

Verkun og öryggi ADCETRIS var metið í slembiraðaðri, tvíblindri, tvílyfleysu, fjölsetra rannsókn með virkum samanburði hjá 452 sjúklingum með CD30+ PTCL sem ekki höfðu fengið meðferð áður samhliða cýklófosfamíði [C], doxórúbisíni [H] og prednisóni [P] (CHP). Þátttaka í rannsókninni krafðist tjáningar á CD30 \geq 10% fyrir hverja greiningu með mótefnalitun vefja. Eingöngu sjúklingar með CD30+ PTCL sem voru hæfir til að fá meðferð sem byggðist á cýklófosfamíði [C], doxórúbisíni [H], vinkristíni [O] og prednisóni [P] (CHOP) fengu að taka þátt í rannsókninni. Samsetning ADCETRIS + CHP hefur ekki verið rannsökuð í öllum undirflokkum PTCL. Sjá upplýsingar um undirflokka PTCL sem tóku þátt í rannsókninni í töflu 13. Af sjúklingunum 452 var 226 slembiraðað til að fá meðferð með ADCETRIS + CHP og 226 sjúklingum var slembiraðað til að fá meðferð með CHOP. Slembivalinu var lagskipt samkvæmt ALK-jákvæðum sALCL á móti öllum öðrum undirflokkum og samkvæmt IPI-stigi (International Prognostic Index). Sjúklingar fengu meðferð með ADCETRIS sem gefið var með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á fyrsta degi hverrar 21 dags lotu í 6 til 8 lotur + CHP. Miðgildisfjöldi meðferðarlotna var 6 (á bilinu 1 til 8 lotur); 70% sjúklinga fengu 6 meðferðarlotur og 18% fengu 8 meðferðarlotur. Tafla 13 sýnir yfirlit yfir upphafseinkenni sjúklinga og sjúkdóm.

Tafla 13: Samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm í 3. stigs rannsókninni á PTCL sem ekki höfðu fengið meðferð áður (meðferðarþýði, ITT og sALCL þýðinu).

Upplýsingar um sjúklinga	meðferðarþýði, ITT		sALCL þýði ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Miðgildi aldurs (bil)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Sjúklingar ≥ 65 ára (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Karlkyn, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG staða, 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)
Upplýsingar um sjúkdóm				
Greining, samkvæmt staðbundnu mati, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-jákvætt	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-neikvætt	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Útlægt T-frumu eitilæxli (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Ónæmiskímfrumu T-frumu eitilæxli (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
T-frumu hvítblæði/eitilæxli hjá fullorðnum (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
T-frumu eitilæxli tengt garnakvilla (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Miðgildistími frá greiningu til fyrsta skammts, mánuðir (bil)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Sjúkdómsstig við fyrstu greiningu á PTCL, n (%)				
Stig I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stig II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stig III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stig IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-stig				
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)
Sjúkdómur utan eitla við greiningu, n (%)				
≤ 1 staður	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 staður	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Vefjasýni úr beinmergi í upphafi-eitilæxli, n (%)				
Já	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nei	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Samkvæmt flokkun WHO frá 2008.

b. á sjúklingum með staðbundið greint sALCL.

Aðalendapunktur SGN35-014 var lifun án versunar (PFS) samkvæmt óháðri matsnefnd (IRF), skilgreint sem tími frá slembiröðun fram að dagsetningu fyrstu skráningar um versnandi sjúkdóm, dauða af einhverri orsök eða krabbameinslyfjameðferð sem gefin var í kjölfarið til að meðhöndla

sjúkdómsleifar eða versnandi sjúkdóm, hvort sem kemur fram fyrst. Ekki var litið á samhliða geislameðferð eftir meðferð, krabbameinslyfjameðferð í kjölfar meðferðar í þeim tilgangi að virkja blóðmyndandi stofnfrumur í útæðum eða meðfylgjandi sjálfgena eða ósamgena stofnfrumuígræðslu sem versnun sjúkdóms eða upphaf nýrrar krabbameinsmeðferðar.

Lykilaukaendapunktur voru lifun án versnunar samkvæmt IRF hjá einstaklingum með miðlæga staðfestingu á sALCL, hlutfall algerrar hjöðnunar (CR) samkvæmt IRF eftir lok rannsóknarmeðferðar, heildarlifun (OS) og hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt IRF eftir lok rannsóknarmeðferðar, sem voru prófuð eftir ferli fastrar prófunarraðar samkvæmt tölfræðilegu mikilvægi lifunar án versnunar samkvæmt IRF.

Aðalendapunktinum og alfa-vernduðu lykil aukaendapunktunum, sem voru metnir stigskipt, var náð. Miðgildi lifunar án versnunar samkvæmt IRF fyrir meðferðarþýðið var 48,2 mánuðir í ADCETRIS + CHP arminum samanborið við 20,8 mánuði í CHOP arminum. Lagskipt áhættuhlutfall var 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), sem bendir til 29% minnkaðrar áhættu á atburðum sem tengjast lifun án versnunar sjúkdóms fyrir ADCETRIS + CHP samanborið við CHOP. Fyrir heildarlifun var lagskipta áhættuhlutfallið 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), 34% minnkun áhættu á heildarlifunaratburðum hjá ADCETRIS + CHP samanborið við CHOP.

Lifun án versnunar sjúkdóms samkvæmt IRF hjá sjúklingum með miðlæga staðfestingu á sALCL var fyrirframskilgreindur lykil aukaendapunktur. Miðgildi lifunar án versnunar sjúkdóms samkvæmt IRF var 55,7 mánuðir í ADCETRIS + CHP arminum samanborið við 54,2 mánuði í CHOP arminum. Lagskipt áhættuhlutfall var 0,59 (95% CI: 0,42; 0,84) sem kemur heim og saman við tölfræðilega marktæka 41% minnkaða áhættu á atburðum sem tengjast lifun án versnunar sjúkdóms fyrir ADCETRIS + CHP samanborið við CHOP (p gildi = 0,003), sjá mynd 5 og töflu 14.

Undirhópagreiningar voru framkvæmdar á sjúklingum með staðbundið greint sALCL. Fyrir heildarlifun var lagskipt áhættuhlutfall 0,54 (95% CI: 0,34; 0,87), 46% minnkun áhættu á heildarlifunaratburðum fyrir ADCETRIS + CHP hópinn samanborið við CHOP hópinn, sjá mynd 6. Við lok meðferðar var tíðni fullrar hjöðnunar (CR) samkvæmt IRF-mati 71,0% hjá sjúklingum á ADCETRIS + CHP-arminum samanborið við 53,2% hjá sjúklingum í CHOP-arminum sem er 17,7% munur (95% CI: 7,2%; 28,3%). Við lok meðferðar var hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) samkvæmt IRF-mati 87,7% hjá sjúklingum í ADCETRIS + CHP-arminum samanborið við 70,8% hjá sjúklingum í CHOP-arminum sem er 16,9% munur (95% CI: 8,1%; 25,7%). Í undirhópi sjúklinga með ALK+ sALCL og ALK- sALCL var lagskipt áhættuhlutfall PFS samkvæmt IRF 0,29 (95% CI: 0,11; 0,79) fyrir ALK+ sALCL og 0,65 (95% CI: 0,44; 0,95) fyrir ALK- sALCL.

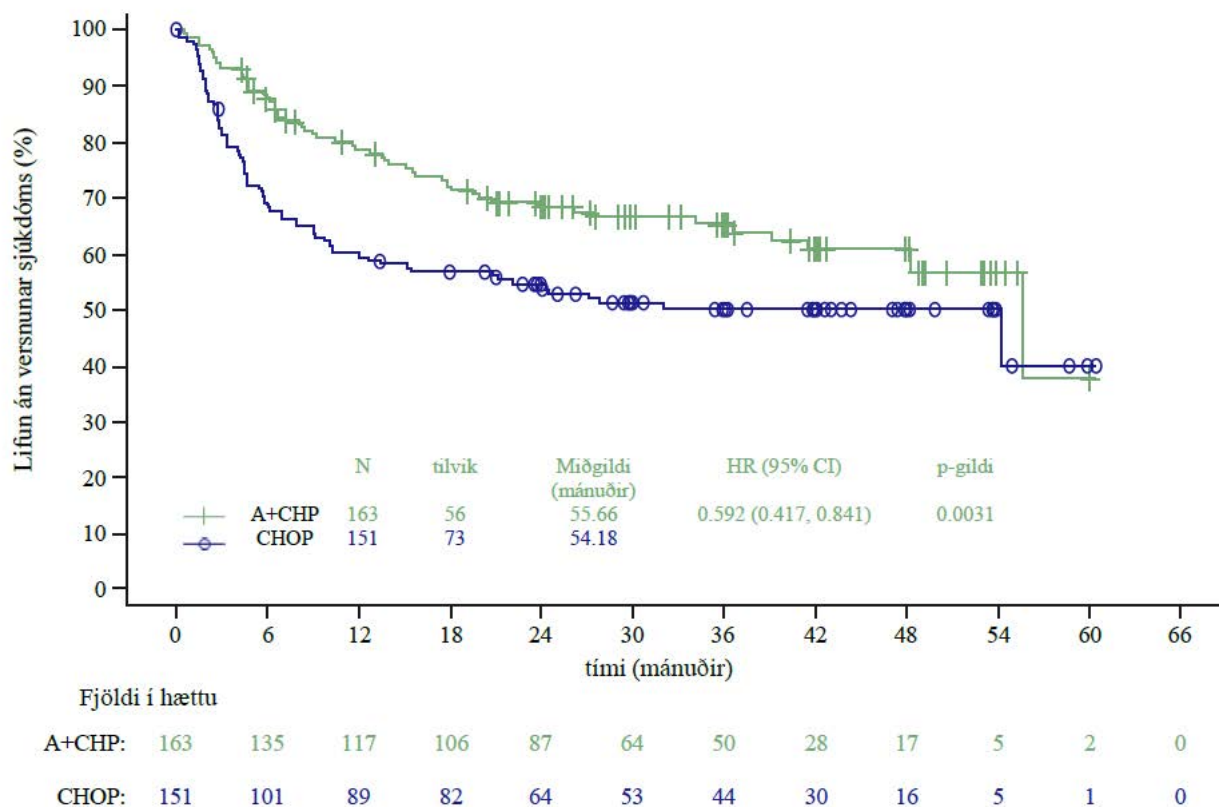
Tafla 14: Verkunarniðurstöður hjá sjúklingum með sALCL sem ekki höfðu fengið meðferð áður sem fengu 1,8 mg/kg af ADCETRIS á degi 1 í þriggja vikna lotu

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS samkvæmt IRF		
Fjöldi sjúklinga með atburð sem tengist lifun án versnunar sjúkdóms, n (%)	56 (34)	73 (48)
Miðgildi PFS, mánuðir (95% CI)	55,66 (48,20; NE)	54,18 (13,44; NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
p-gildi ^c	0,0031	
Áætluð PFS (95% CI)^d eftir:		
6 mánuði	88,0% (81,8%; 92,2%)	68,4% (60,3%; 75,2%)
12 mánuði	78,7% (71,4%; 84,4%)	60,3% (51,9%; 67,6%)
24 mánuði	68,4% (60,4%; 75,2%)	53,9% (45,5%; 61,5%)
36 mánuði	65,5% (57,1%; 72,7%)	50,2% (41,6%; 58,1%)
Heildarlifun^e		
Fjöldi dauðsfalla (%)	29 (18)	44 (29)
Miðgildi heildarlifunar, mánuðir (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Áhættuhlutfall (95% CI) ^a	0,54 (0,34; 0,87)	
p-gildi ^{c,f}	0,0096	
CR-hlutfall^g		
% (95% CI)	71% (63,3%; 77,8%)	53% (45,0%; 61,3%)
p-gildi ^{f,h}	0,0004	
ORR^c		
% (95% CI)	88% (81,6%; 92,3%)	71% (62,9%; 77,8%)
p-gildi ^{f,h}	< 0,0001	

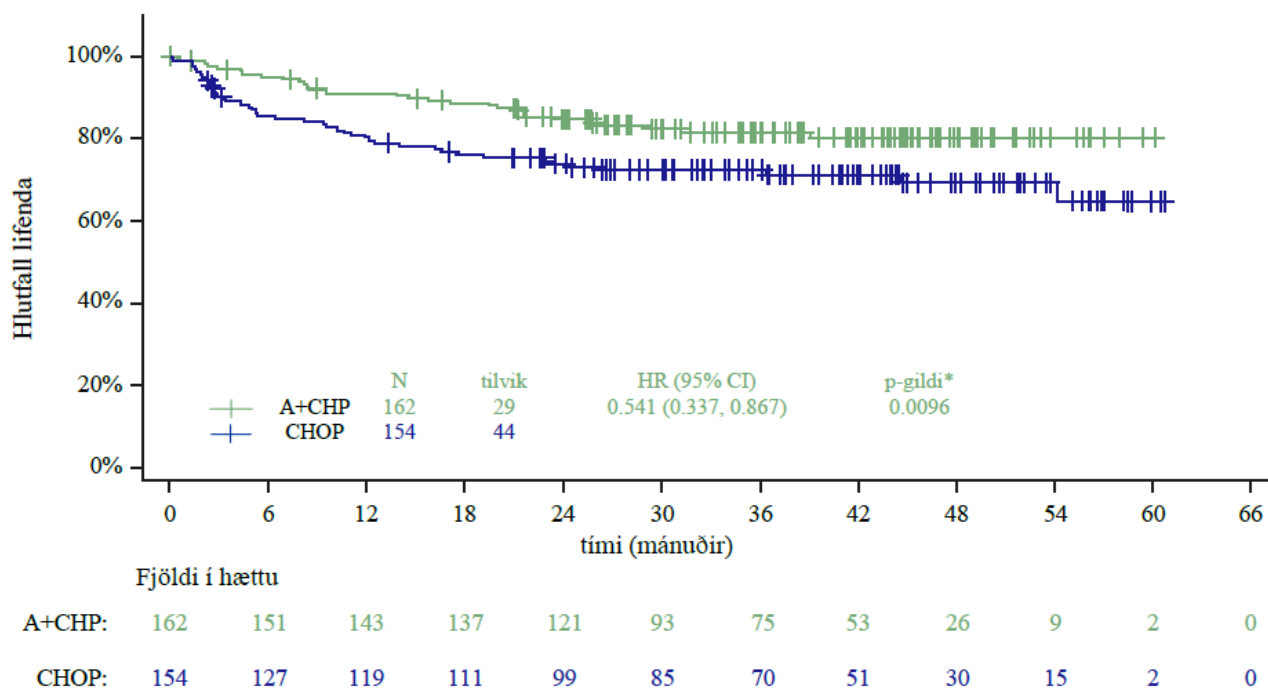
CR = algjör hjöðnun; IRF = óháð matsnefnd; NE: Ekki hægt að meta; ORR = hlutlægt svörunarhlutfall; PFS = lifun án versnunar.

- PFS samkvæmt IRF er reiknað með því að nota sjúklinga með miðlæga staðfestingu á sALCL með n = 163 sjúklinga á A + CHP-arminum og n = 151 á CHOP-arminum. Heildarlifun (OS), full hjöðnun (CR) og hlutlægt svörunarhlutfall (ORR) er reiknuð með því að nota sjúklinga með staðbundið greint sALCL.
- Áhættuhlutfall (A + CHP/CHOP) og 95% öryggisbil er byggt á lagskiptu Cox hlutfallslegu áhættulíkani með lagskiptingarþáttum (ALK-jákvætt sALCL samanborið við öll önnur og samkvæmt IPI-stigi (International Prognostic Index) við grunnildi). Áhættuhlutfall < 1 er A + CHP arminum í hag.
- p-gildi er reiknað með lagskiptu log-rank prófi.
- PFS-hlutfall er áætlað með Kaplan-Meier aðferðum og 95% CI er reiknað með því að nota viðbótar log-log umbreytingaraðferð.
- Miðgildi eftirfylgni heildarlifunar í A+CHP arminum var 38,5 mánuðir; í CHOP arminum var það 41,0 mánuðir.
- p-gildi er ekki leiðrétt fyrir margfeldni (multiplicity).
- Svörun samkvæmt viðmiðum International Working Group frá 2007 við lok meðferðar.
- p-gildi er reiknað með lagskiptu Cochran-Mantel-Haenszel prófi.

Mynd 5: Lifun án versunar samkvæmt IRF hjá sALCL þýðinu (ADCETRIS + CHP samanborið við CHOP)



Mynd 6: Heildarlifun hjá sALCL þýðinu (ADCETRIS + CHP samanborið við CHOP)



* p-gildi fyrir heildarlifun er ekki leiðrétt fyrir margfeldni (multiplicity).

Verkun og öryggi ADCETRIS sem eina lyfsins voru metin í opinni, fjölsetra rannsókn með stökum armi hjá 58 sjúklingum með sALCL sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð. Sjá töflu 15 hér að neðan varðandi samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm.

Tafla 15: Samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm í 2. stigs rannsókninni á sALCL sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð

Upplýsingar um sjúklinga	n = 58
Miðgildi aldurs, ár (bil)	52 ár (14-76)
Kyn	33 kk (57%)/25 kvk (43%)
ECOG stig ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Fyrri samgena stofnfrumuígræðsla (ASCT)	15 (26%)
Fyrri krabbameinslyfjameðferðir (bil)	2 (1-6)
Vefjafræðilega staðfestur sjúkdómur sem tjáir CD30	57 (98%)
ALK (Anaplastic lymphoma kinase) neikvæður sjúkdómur	42 (72%)
Upplýsingar um sjúkdóm	
Svarar ekki fyrstu (frontline) meðferð ^b	36 (62%)
Svaraði ekki síðustu meðferð	29 (50%)
Tók sig upp aftur eftir síðustu meðferð	29 (50%)
B einkenni í upphafi	17 (29%)
Stig III við fyrstu greiningu	8 (14%)
Stig IV við fyrstu greiningu	21 (36%)

^{a.} Einn sjúklingur var með ECOG stig 2 í upphafi sem var ekki leyft samkvæmt rannsóknaráætlun og uppfyllti því ekki skilyrði.

^{b.} sALCL sem ekki svara fyrstu meðferð (primary refractory sALCL) eru skilgreind þannig að ekki hefur náðst algert sjúkdómshlé eða framgangur verður innan 3 mánaða eftir fyrstu meðferð.

Miðgildi tíma frá upphaflegri greiningu á sALCL fram að fyrsta skammti ADCETRIS var 16,8 mánuðir.

Tíu (10) sjúklingar (17%) fengu 16 lotur af ADCETRIS; miðgildi fjölda lotna sem gefnar voru var 7 (á bilinu 1 til 16).

Svörun við meðferð með ADCETRIS var metin af óháðri skoðunarstofu (Independent Review Facility, IRF) þar sem notuð voru endurskoðuð svörunarviðmið fyrir illkynja æxli (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson 2007). Svörun við meðferð var metin með sneiðmynd (spiral CT) af bringu, hálsi, kvið og mjaðmagrind; PET sneiðmyndum og klínískum upplýsingum. Mat á svörun var framkvæmt í lotum 2, 4, 7, 10, 13, og 16 með PET í lotum 4 og 7.

Hlutlægt svörunarhlutfall skv. mati óháðu skoðunarstofunnar var 86% (50 af 58 sjúklingum í hópnum sem ætlunin var að meðhöndla [ITT hópur]). Alger hjöðnun (CR) var 59% (34 af 58 sjúklingum í ITT hópnum) og æxlisjöðnun (af einhverju stigi) náðist hjá 97% sjúklinga. Áætluð heildarlífun eftir 5 ár var 60% (95% CI [47%,73%]). Miðgildi eftirfylgnitíma (tími fram að andláti eða fram að síðustu samskiptum) frá fyrsta skammti var 71,4 mánuðir. Mat rannsakanda var almennt í samræmi við óháða endurskoðun á sneiðmyndum. Af sjúklingum sem fengu meðferð, héldu 9 sjúklingar sem svöruðu, áfram í ósamgena stofnfrumuígræðslu og aðrir 9 sem svöruðu, héldu áfram í samgena stofnfrumuígræðslu. Sjá frekari niðurstöður varðandi verkun í töflu 16 og á mynd 7.

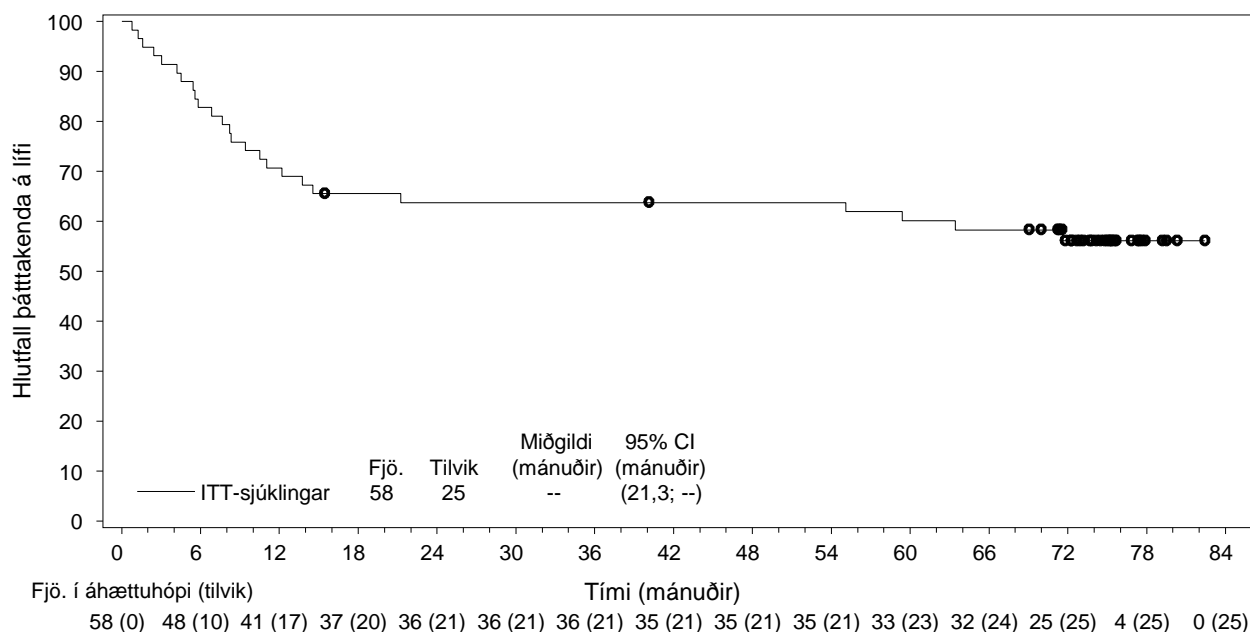
Tafla 16: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með sALCL sem höfðu tekið sig upp aftur eða ekki svarað meðferð sem fengu 1,8 mg/kg af ADCETRIS á 3 vikna fresti.

Besta klíníska svörun (n = 58)	IRF n (%)	95% CI
Hlutlægt svörunarhlutfall (CR+PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Algjör hjöðnun (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Hjöðnun að hluta (PR)	16 (28)	Á ekki við
Árangurshlutfall (Disease control rate) (CR+PR+SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Varanleiki svörunar	Miðgildi skv. IRF	95% CI
Hlutlægt svörun (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Algjör hjöðnun (CR)	26,3	13,2; NE ^b
Lifun án versunar	Miðgildi skv. IRF	95% CI
Miðgildi	14,6	6,9; 20,6
Heildarlifun	Miðgildi	95% CI
Miðgildi	Náðist ekki	21,3, NE ^b

a. Varanleiki svörunar var á bilinu 0,1 til 39,1+ mánuðir og miðgildi eftirfylgnitíma frá fyrsta skammti hjá sjúklingum sem náðu hlutlægri svörun skv. IRF, var 15,5 mánuðir.

b. Ekki hægt að meta.

Mynd 7: Kaplan-Meier graf yfir heildarlifun



Rannsóknargreining á sjúklingum sýndi að hjá u.þ.b. 69% sALCL sjúklinga, sem meðhöndlaðir voru með ADCETRIS sem hluta af SG035-004 rannsókninni, kom fram klínískur ávinningur sem var mældur sem lengri lifun án framgangs samanborið við þá meðferð sem þeir fengu næst á undan.

Af sjúklingunum 17 (29%), sem voru með B-einkenni í byrjun, fundu 14 sjúklingar (82%) fyrir hjöðnun allra B-einkenna 0,7 mánuðum (miðgildi) frá því að meðferð með ADCETRIS var hafin.

Rannsókn SGN35-006 (rannsókn á endurtekinni meðferð)

Áhrif endurtekinnar meðferðar hjá sjúklingum sem höfðu áður svarað (algjör hjöðnun eða hjöðnun að hluta) meðferð með ADCETRIS voru metin í 2.stigs opinni fjölsetra rannsókn. Sjö sjúklingar með altæk villivaxtar- stóretilfrumuæxli sem höfðu tekið sig upp aftur fengu upphafsskammt sem var 1,8 mg/kg og einn sjúklingur fékk upphafsskammt sem var 1,2 mg/kg af ADCETRIS með innrennsli í bláæð á 30 mínútum á þriggja vikna fresti. Miðgildi meðferðarlota var 8,5 (á bilinu 2 til 30 lotur). Af

8 sjúklingum með altæk villivaxtar- stóreitolfrumuæxli fengu 3 endurtekna meðferð tvisvar sinnum í alls 11 skipti. Endurtekin meðferð með ADCETRIS leiddi til algjörRAR hjöðnunar hjá 6 (55%) og hjöðnunar að hluta hjá 4 (36%) þar sem hlutlægt svörunarhlutfall var 91%. Varanleiki svörunar (miðgildi) var 8,8 mánuðir hjá sjúklingum með hlutlæga svörun (algjör hjöðnun + hjöðnun að hluta) og 12,3 mánuðir hjá sjúklingum með algjöra hjöðnun.

T-eitolfrumnaæxli í húð

Rannsókn C25001

Verkun og öryggi ADCETRIS sem eina lyfsins voru metin í opinni, slembiraðaðri fjölsetra 3. stigs lykilrannsókn hjá 128 sjúklingum með vefjafræðilega staðfest CD30+ T-eitolfrumnaæxli í húð. CD30-jákvæðni var skilgreind sem $\geq 10\%$ markeitolfrumur sem sýndu himnu-, umfrymis- og/eða Golgi-litunarmynstur byggt á greiningu með mótefnalitun vefja (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Sjúklingar með greint húð-eitolvefjaæxli [MF] eða frumkomið villivaxtar-stóreitolfrumuæxli í húð [pcALCL] voru metnir hæfir til þátttöku í rannsókninni. Sjúklingum var skipt eftir þessum sjúkdómstegundum og slembiraðað 1:1 til að fá ADCETRIS eða annaðhvort metótrexat eða bexaróten að vali læknisins. Sjúklingar með pcALCL fengu annaðhvort fyrri geislameðferð eða að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð og sjúklingar með MF fengu að minnsta kosti eina fyrri altæka meðferð. Sjúklingar með samhliða greiningu á altæku ALCL, Sézary-heilkenni og öðru eitolfrumkrabbameini sem ekki er af Hodgkins-gerð (fyrir utan eitolfrumnalíku nabbageri [LyP]) voru útilokaðir frá þessari rannsókn. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með 1,8 mg/kg af ADCETRIS sem gefið var í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti í allt að 16 meðferðarlotur eða með lyfi að vali læknis í allt að 48 vikur. Miðgildi meðferðarlota var um það bil 12 lotur í arminum sem fékk ADCETRIS. Í arminum þar sem læknir valdi lyf var miðgildistími meðferðar (fjöldi lota) hjá sjúklingum sem fengu bexaróten u.þ.b. 16 vikur (5,5 lotur) og 11 vikur (3 lotur) hjá sjúklingum sem fengu metótrexat. Í töflu 17 er samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm.

Tafla 17: Samantekt á upphafsupplýsingum um sjúklinga og sjúkdóm í 3. stigs rannsókninni á CTCL (ITT hópur)

Upplýsingar um sjúklinga	ADCETRIS n = 64	Val læknis (metótrexat eða bexaróten) n = 64
Miðgildi aldurs (bil)	62 ára (22-83)	58,5 ára (22-83)
Sjúklingar ≥ 65 ára n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Kyn n (%)	33 kk (52%)/31 kvk (48%)	37 kk (58%)/27 kvk (42%)
ECOG stig n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Upplýsingar um sjúkdóm		
Miðgildi fjölda fyrri meðferða (bil)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Miðgildi fjölda meðferða sem beindust að húð (bil)	1 (0-6)	1 (0-9)
Miðgildi fjölda altækra meðferða (bil)	2 (0-11)	2 (1-8)
Húð-eitolvefjaæxli, n (%)	48 (75)	49 (77)
Á fyrri stigum (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Langt gengið (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Eingöngu í húð	9 (56)	11 (73)
Sjúkdómur utan húðar	7 (44)	4 (27)

^a. Einn sjúklingur í hvorum armi var með ófullgerðar upplýsingar um stigun og þeir voru því ekki teknir með í tölflunni.

Algengustu fyrri meðferðir sem beindust að húð hjá ITT hópnum voru geislameðferð (64%), ljósmeðferð (48%) og staðbundnir sterar (17%). Algengustu fyrri altækar meðferðir hjá ITT hópnum voru krabbameinslyfjameðferð (71%), ónæmismeðferð (43%) og bexaróten (38%).

Aðalendapunkturinn var hlutlægt svörunarhlutfall sem varir að minnsta kosti í 4 mánuði (ORR4) (lengd frá fyrstu svörun til síðustu svörunar ≥ 4 mánuðir) eins og það er ákvarðað með sjálfstæðri endurskoðun á alþjóðlega svörunarkvarðanum (Global Response Score, GRS) sem samanstendur af mati á húð (matstæki sem breytt er eftir alvarleika [mSWAT] samkvæmt mati hvers rannsakanda), mati á eitlum og innyflum með röntgenmynd og greiningu á Sézary-frumum í blóðrás (Olsen 2011). Í töflu 18 eru meðal annars niðurstöðurnar fyrir ORR4 og aðra helstu aukaendapunkta.

Tafla 18: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum með CTCL sem fengu 1,8 mg/kg af ADCETRIS á 3 vikna fresti (ITT hópur)

ADCETRIS (n = 64)		Val læknis (metótrexat eða bexaróten) n = 64
Hlutlægt svörunarhlutfall sem varir að minnsta kosti í 4 mánuði (ORR4) samkvæmt IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Mismunur í prósentu (95% öryggisbil)		43,8 (29,1; 58,4)
p-gildi		< 0,001
Full svörun samkvæmt IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Mismunur í prósentu (95% öryggisbil)		14,1 (-4,0; 31,5)
Aðlagð p-gildi ^a		0,0046
Lifun án versunar samkvæmt IRF		
Miðgildi (mánuðir)	16,7	3,5
Áhættuhlutfall		0,270
95% öryggisbil		(0,17; 0,43)
Aðlagð p-gildi ^a		< 0,001

^a Reiknað út frá veginni Holm-aðferð.

Fyrirfram skilgreindar greiningar undirhópa á ORR4 samkvæmt IRF voru gerðar hjá sjúklingum og miðuðust við undirflokk CTCL, val læknis á meðferð, ECOG-upphafsgildi, aldur, kyn og landsvæði þeirra. Greiningarnar leiddu í ljós að sjúklingum sem fengu ADCETRIS reiddi almennt betur af en þeim sem fengu lyf að vali læknisins. ORR4 var 50% og 75% í arminum sem fékk ADCETRIS samanborið við 10,2% og 20% hjá sjúklingum með húð-eitilvefjaæxli og hjá sjúklingum með frumkomið villivaxtar-stóreitolfrumuæxli í húð sem fengu lyf að vali læknis í sömu röð.

Enginn marktækur munur á lífsgæðum (metið með EuroQol-spurningalistanum sem nær yfir fimm svið [EQ-5D] og almennu virknimati á krabbameinsmeðferð [FACT-G]) kom fram á milli meðferðararmanna.

Verkun og öryggi ADCETRIS voru metin í tveimur opnum viðbótarrannsóknum hjá 108 sjúklingum með bakslag í CD30+ T-eitolfrumnaæxli í húð (þar á meðal húð-eitilvefjaæxli og frumkomið villivaxtar-stóreitolfrumuæxli í húð auk þeirra sem höfðu Sézary-heilkenni, eitilfrumnalíkt nabbager og blandaða CTCL-vefjagerð), óháð tjáningarstigi CD30. Sjúklingar voru meðhöndlaðir með 1,8 mg/kg af ADCETRIS í bláæð á 30 mínútum á 3 vikna fresti í allt að 16 meðferðarlotur. Niðurstöður varðandi öryggi og verkun í þessum rannsóknum voru í samræmi við niðurstöðurnar í rannsókn C25001. Heildarsvörun hjá húð-eitilvefjaæxli var 54-66%, frumkomið villivaxtar-stóreitolfrumuæxli í húð 67%, Sézary-heilkenni 50%, eitilfrumnalíkt nabbager 92% og blandaða CTCL-vefjagerð 82-85%.

Börn

Öryggi, lyfjahvörf og virkni ADCETRIS gegn æxlum var metin hjá 36 börnum (7-17 ára) með bakslag/þrálátt HL og sALCL (börn á aldrinum 7-11 ára, $n = 12$ og unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, $n = 24$) í 1/2. stigs opinni, fjölsetra rannsókn með stökum armi og hækkandi skömmtum (C25002). Lagt var mat á öryggi í 1. stigi rannsóknarinnar (sjá kafla 4.8), hámarksskammtur sem þoldist fyrir börn ákvarðaður og/eða ráðlagður 2. stigs skammtur og lyfjahvörf ADCETRIS metin (sjá kafla 5.2). Í 1. stigi voru 3 sjúklingar með bakslag/þrálátt HL meðhöndlaðir með 1,4 mg/kg og 9 sjúklingar (7 með bakslag/þrálátt HL og 2 með sALCL) meðhöndlaðir með 1,8 mg/kg. Hámarksskammti sem þoldist var ekki náð. Ráðlagður 2. stigs skammtur var ákvarðaður 1,8 mg/kg. Í rannsókninni allri voru samtals 16 sjúklingar með bakslag/þrálátt HL og 17 sjúklingar með bakslag/þrálátt sALCL, þar af voru 10 í fyrsta bakslagi, meðhöndlaðir með 1,8 mg/kg af ADCETRIS. Besta heildarsvörun á hverri sjálfstæðri matsstöð var greind á báðum rannsóknarstigum við ráðlagðan 2. stigs skammt. Af þessum 33 sjúklingum sem fengu ráðlagðan 2. stigs skammt var hægt að meta 32 hvað varðar svörun. Heildarsvörunin var 47% hjá sjúklingum sem hægt var að meta svörun hjá sjúklingum með bakslag/þrálátt HL, 53% hjá sjúklingum með bakslag/þrálátt sALCL og 60% hjá sjúklingum með sALCL í fyrsta bakslagi. Átta sjúklingar með HL og 9 sjúklingar með sALCL héldu áfram í stofnfrumuígæðslu eftir meðferð með ADCETRIS.

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á ADCETRIS hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við Hodgkins eitlaæxlum og meðferð við altækum villivaxtar- stóretilfrumuæxlum (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“. Það þýðir að beðið er eftir frekari gögnum um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og uppfærir samantekt á eiginleikum lyfsins eftir því sem þörf krefur.

5.2 Lyfjahvörf

Einlyfjameðferð

Lyfjahvörf brentuximabvedotins voru metin í 1. stigs rannsóknum og þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 314 sjúklingum. Brentuximabvedotin var gefið með innrennsli í bláæð í öllum klínískum rannsóknum.

Hámarksþéttni brentuximabvedotins ADC mældist yfirleitt við lok innrennslis eða í því sýni sem var tekið á þeim tímapunkti sem næstur var lokum innrennslis. Þéttni ADC í sermi lækkaði skv. fjölveldisfalli með u.þ.b. 4-6 daga lokahelmingunartíma. Útsetning var u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammtastærð. Mjög lítil eða engin uppsöfnun á ADC kom fram eftir endurtekna skammta á 3 vikna fresti, sem var í samræmi við áætlaðan helmingunartíma. Yfirleitt voru C_{max} og AUC fyrir ADC annars vegar u.þ.b. 31,98 $\mu\text{g/ml}$ og hins vegar u.þ.b. 79,41 $\mu\text{g/ml} \times \text{dagur}$ eftir stakan 1,8 mg/kg skammt í 1. stigs rannsókn.

MMAE er aðalumbrotsefni brentuximabvedotins. Miðgildi C_{max} , AUC og T_{max} fyrir MMAE voru u.þ.b. 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml \times dagur og 2,09 dagar eftir stakan 1,8 mg/kg skammt af ADC í 1. stigs rannsókn. Útsetning fyrir MMAE minnkaði eftir marga skammta af brentuximabvedotini en um u.þ.b. 50% til 80% af útsetningunni eftir fyrsta skammt kom fram eftir seinni skammta. MMAE er brotið frekar niður, aðallega í jafnvirkt umbrotsefni; útsetning þess er hins vegar einni stærðargráðu minni en MMAE. Því er ekki líklegt að það gegni nokkru hlutverki sem máli skiptir í altækum áhrifum MMAE.

Í fyrstu lotunni tengdist hærri útsetning fyrir MMAE beinni fækkun daufkyrninga.

Samsett meðferð

Lyfjahlvörf ADCETRIS í samsettri meðferð með AVD voru metin í stakri 3. stigs rannsókn hjá 661 sjúklingi. Lyfjahlvarfagreining á þýði gaf til kynna að lyfjahlvörf ADCETRIS í samsettri meðferð með AVD væru í samræmi við þau sem sjá má við einlyfjameðferð.

Eftir endurtekna skammta af brentuximabvedotini 1,2 mg/kg sem gefnir voru sem innrennsli í bláæð á tveggja vikna fresti mátti sjá hámarkssemisþéttni ADC þegar innrennsli var um það bil að ljúka, og brotthvarf samkvæmt fjölveldisfalli með helmingunartímann $t_{1/2z}$ um það bil 4 til 5 daga. Hámarksplasmáþéttni MMAE mátti sjá um það bil tveimur dögum eftir lok innrennslis, og brotthvarf samkvæmt einveldisfalli með helmingunartímann $t_{1/2z}$ um það bil 3 til 4 daga.

Eftir endurtekna skammta af brentuximabvedotini 0,2 mg/kg sem gefnir voru sem innrennsli í bláæð á tveggja vikna fresti var lágstyrk ADC og MMAE í jafnvægi náð eftir þriðju meðferðarlothu. Þegar jafnvægi var náð, virtust lyfjahlvörf ADC ekki breytast með tímanum. Uppsöfnun ADC (samkvæmt AUC_{14D} á milli meðferðarlothu 1 og meðferðarlothu 3 var 1,27-föld. Útsetning MMAE (samkvæmt AUC_{14D} á milli meðferðarlothu 1 og meðferðarlothu 3 virtist minnka með tímanum um um það bil 50%.

Lyfjahlvörf ADCETRIS í samsettri meðferð með CHP voru metin í stakri 3. stigs rannsókn hjá 223 sjúklingum (SGN35 014). Eftir gjöf á endurteknum skömmtum í bláæð, 1,8 mg/kg ADCETRIS á 3 vikna fresti, voru lyfjahlvörf ADC og MMAE svipuð þeim sem sjá má við einlyfjameðferð.

Dreifing

Binding MMAE *in vitro* við plasmaprótein í sermi manna var frá 68-82%. MMAE er hvorki líklegt til að ryðja burt lyfjum með mikla próteinbindingu né láta þau ryðja sér burt. *In vitro* var MMAE hvarfefni P-gp en ekki hemill P-gp við klíniska þéttni.

Hjá mönnum var meðaldreifingarrúmál við stöðuga þéttni um 6-10 l fyrir ADC. Yfirleitt var dreifingarrúmál fyrir MMAE 35,5 l skv. þýðismati á lyfjahlvörfum.

Umbrot

Búið er við að ADC sundrist sem prótein og amínósýrupættirnir séu endurunnir eða hverfi brott.

In vivo upplýsingar frá dýrum og mönnum benda til að aðeins lítið brott af MMAE sem losnar frá brentuximabvedotini sé umbrotið. Ekki er búið að mæla þéttni umbrotsefna MMAE í plasma manna. A.m.k. eitt umbrotsefni MMAE hefur reynst virkt *in vitro*.

MMAE er hvarfefni CYP3A4 og hugsanlega CYP2D6. *In vitro* gögn benda til að umbrot MMAE sem eiga sér stað séu fyrst og fremst oxun fyrir tilstilli CYP3A4/5. *In vitro* rannsóknir með lifrarfrýmisögnum úr mönnum sýna að MMAE hindrar aðeins CYP3A4/5 við þéttni sem er mun hærri en náðist við klíniska notkun. MMAE hindrar ekki önnur ísóform.

MMAE örvaði ekki CYP450 ensím í frumræktun (primary culture) með lifrarþekjufrumum úr mönnum.

Brotthvarf

ADC hverfur brott með sundrun með dæmigerða áætlaða úthreinsun 1,5 l/dag og helmingunartíma 4-6 daga.

Brotthvarf MMAE takmarkaðist af þeim hraða sem það losnaði frá ADC, en dæmigerð áætluð úthreinsun MMAE var 19,99 l/dag og helmingunartími 3-4 dagar.

Rannsókn á útskilnaði var gerð hjá sjúklingum sem fengu 1,8 mg/kg af brentuximabvedotini. U.þ.b. 24% af heildarmagni MMAE, sem gefið var sem hluti af ADC meðan á innrennsli

brentuximabvedotins stóð, var endurheimt bæði í þvagi og hægðum á 1 viku. Af því MMAE sem endurheimtist voru u.þ.b. 72% í hægðum. Minna magn af MMAE (28%) var skilið út í þvagi.

Lyfjahlvörf hjá sérstökum sjúklingahópum

Þýðisgreining á lyfjahlvörfum sýndi að þéttni albúmíns í plasma í upphafi var mikilvæg óháð breyta fyrir úthreinsun MMAE. Greiningin benti til að úthreinsun MMAE væri 2 sinnum minni hjá sjúklingum með lága þéttu albúmíns í sermi, < 3,0 g/dl, samanborið við sjúklinga með eðlilega þéttu albúmíns í sermi.

Skert lifrarstarfsemi

Í rannsókn voru lyfjahlvörf brentuximabvedotins og MMAE metin eftir gjöf á 1,2 mg/kg af ADCETRIS hjá sjúklingum með væga (Child-Pugh A; n = 1), miðlungsmikla (Child-Pugh B; n = 5) og alvarlega (Child-Pugh C; n = 1) skerta lifrarstarfsemi. Samanborið við sjúklinga með eðlilega lifrarstarfsemi jókst útsetning fyrir MMAE u.þ.b. 2,3-falt (90% öryggisbil 1,27–4,12-föld) hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Skert nýrnastarfsemi

Í rannsókn voru lyfjahlvörf brentuximabvedotins og MMAE metin eftir gjöf á 1,2 mg/kg af ADCETRIS hjá sjúklingum með væga (n = 4), miðlungsmikla (n = 3) og alvarlega (n = 3) skerta nýrnastarfsemi. Samanborið við sjúklinga með eðlilega nýrnastarfsemi jókst útsetning fyrir MMAE u.þ.b. 1,9-falt (90% öryggisbil 0,85–4,21-föld) hjá sjúklingum með alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun < 30 ml/mín.). Engin áhrif komu fram hjá sjúklingum með vægt skerta eða miðlungsskerta nýrnastarfsemi.

Aldraðir

Lyfjahlvörf hjá sjúklingaþýðinu sem fékk brentuximabvedotin voru rannsökuð í nokkrum rannsóknum, þar á meðal eru upplýsingar frá 380 sjúklingum allt upp í 87 ára (34 sjúklingar ≥ 65- < 75 og 17 sjúklingar ≥ 75 ára). Þessu til viðbótar voru lyfjahlvörf hjá þýðinu sem fékk brentuximabvedotin samhliða AVD rannsökuð, þar á meðal voru upplýsingar frá 661 sjúklingi allt upp í 82 ára (42 sjúklingar ≥ 65- < 75 ára og 17 sjúklingar ≥ 75 ára). Áhrif aldurs á lyfjahlvörf voru rannsökuð í hverri greiningu en voru ekki marktæk skýribreyta.

Börn

Lyfjahlvörf brentuximabvedotins ADC og MMAE eftir 30-mínútna innrennsli í bláæð af BV gefið sem 1,4 mg/kg eða 1,8 mg/kg á 3 vikna fresti voru metin í 1/2. stigs rannsókn hjá 36 börnum (7-17 ára) með bakslag/prálátt HL og sALCL (börn á aldrinum 7-11 ára, n = 12 og unglingar á aldrinum 12 til 17 ára, n = 24) (sjá kafla 5.1). C_{max} fyrir ADC mældist yfirleitt við lok innrennslis eða í því sýni sem var tekið á þeim tímapunkti sem næstur var lokum innrennslis. Þéttu ADC í sermi lækkaði skv. fjölveldisfalli með u.þ.b. 4-5 daga lokahelmingunartíma. Útsetning var u.þ.b. í réttu hlutfalli við skammtastærð og sást tilhneiging til lægri útsetningar fyrir ADC við lægri aldur/ líkamsþyngd hjá rannsóknarþýðinu. Miðgildi AUC fyrir ADC hjá börnum og unglungum úr þessari rannsókn var u.þ.b. 14% og 3% lægra, tilgreint í sömu röð, en hjá fullorðnum sjúklingum, en útsetning fyrir MMAE var 53% minni og 13% meiri, tilgreint í sömu röð, en hjá fullorðnu sjúklingum. Miðgildi C_{max} og AUC fyrir ADC eftir stakan 1,8 mg/kg skammt voru 29,8 µg/ml og 67,9 µg*dagur/ml, tilgreint í sömu röð, hjá sjúklingum < 12 ára og 34,4 µg/ml og 77,8 µg*dagur/ml, tilgreint í sömu röð, hjá sjúklingum ≥ 12 ára. Miðgildi C_{max}, AUC, og T_{max} fyrir MMAE eftir stakan 1,8 mg/kg skammt voru 3,73 ng/ml, 17,3 ng*dagur/ml, og 1,92 dagar, tilgreint í sömu röð, hjá sjúklingum < 12 ára og 6,33 ng/ml, 42,3 ng*dagur/ml, og 1,82 dagar, tilgreint í sömu röð, hjá sjúklingum ≥ 12 ára. Hjá börnum sem staðfest var að væru ADA-jákvæð var tilhneiging til aukinnar úthreinsunar á brentuximabvedotini. Enginn sjúklingur < 12 ára (0 af 11) og 2 sjúklingar ≥ 12 ára (2 af 23) urðu viðvarandi ADA-jákvæðir.

5.3 Forklínískar upplýsingar

Sýnt hefur verið fram á að MMAE hefur áhrif á litningafjölda í *in vivo* rannsókn á smákjörnum í beinmerg rottna. Þessar niðurstöður voru í samræmi við lyfjafræðileg áhrif MMAE á mítósu (sundrun á örpíplukerfinu) í frumunum.

Áhrif brentuximabvedotins á frjósemi karla og kvenna hafa ekki verið rannsökuð. Rannsóknir á eiturverkunum eftir endurtekna skammta hjá rottum benda hins vegar til að brentuximabvedotin geti skert starfsemi æxlunarfæra og frjósemi karldýra. Rýrnun og hrönnun eistna gekk að hluta til baka eftir 16 vikna tímabil án meðferðar.

Brentuximabvedotin olli fósturvísis-fósturdaða hjá kvenrottum með fangi.

Í forklínískum rannsóknum varð vart við eitileyðingu (lymphoid depletion) og þyngdarskerðingu hóstarkirtils, sem var í samræmi við lyfjafræðilega sundrun örpípla af völdum MMAE úr brentuximabvedotini.

6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

6.1 Hjálparefni

Sítrónusýrueinhýdrat (til að stilla sýrustig)
Natríumsítrattvíhýdrat (til að stilla sýrustig)
 α , α -trehalósatvíhýdrat
Pólýsorbit 80

6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem eru nefnd í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

6.3 Geymsluþol

4 ár.

Eftir blöndun/þynningu skal út frá örverufræðilegu sjónarmiði, nota lyfið strax. Hins vegar hefur verið sýnt fram á efnafræðilegan og eðlisfræðilegan stöðugleika við notkun í 24 klst. við 2 °C-8 °C.

6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2 °C-8 °C).

Má ekki frjósa.

Geymið hettuglasið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Geymsluskiyrði eftir blöndun og þynningu lyfsins, sjá kafla 6.3.

6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gleri af gerð I með bútýlgúmmítappa og afrífanlegu innsigli úr áli/plasti, sem inniheldur 50 mg af dufti.

Pakkning með 1 hettuglasi.

6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

Almennar varúðarráðstafanir

Hafa skal í huga verklag fyrir meðhöndlun og förgun krabbameinslyfja.

Viðhafa skal smitgát við alla meðhöndlun lyfsins.

Leiðbeiningar um blöndun

Hvert einnota hettuglas skal blanda með 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf í endanlegan styrk, 5 mg/ml. Hvert hettuglas inniheldur 10% yfirmagn með 55 mg af ADCETRIS í hverju hettuglasi og er heildarrúmmál blöndunar 11 ml.

1. Beinið straumnum að vegg hettuglassins en ekki beint á kökuna eða duftið.
2. Sveiflið glasinu varlega til að auðvelda upplausn. EKKI HRISTA.
3. Blönduð lausnin í hettuglasinu er tær til svolítið ópallýsandi, litlaus lausn með endanlegt pH 6,6.
4. Blönduðu lausnina skal skyggna m.t.t. utanaðkomandi agna og/eða litarbreytinga. Ef slíkt kemur í ljós skal farga lyfinu.

Þynning innrennslislausnar

Draga skal rétt magn af blönduðu ADCETRIS úr hettuglasinu(-glösunum) og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar til að fá endanlegan styrkleika sem er 0,4-1,2 mg/ml af ADCETRIS. Ráðlagt magn af þynningarlausn er 150 ml. ADCETRIS sem þegar hefur verið blandað er einnig hægt að þynna með 5% glúkósalausn til inndælingar eða Ringer-laktatlausn til inndælingar.

Hvolfið pokanum varlega til að blanda ADCETRIS lausnina. EKKI HRISTA.

Farga skal því sem eftir verður í hettuglasinu, eftir að rúmmálið sem á að þynna hefur verið dregið upp, í samræmi við gildandi reglur.

Hvorki skal bæta öðrum lyfjum við fullbúna ADCETRIS innrennslislausn né í innrennslislönguna inn í bláæðina. Innrennslislönguna skal skola með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, 5% glúkósa til inndælingar eða Ringer-laktatlausn til inndælingar eftir lyfjagjöf.

Eftir þynningu skal gefa ADCETRIS lausnina strax með innrennsli á ráðlögðum innrennslishraða.

Heildargeymslutími lausnarinnar frá blöndun fram að innrennsli skal ekki vera lengri en 24 klst.

Ákvörðun skammtastærðar:

Útreikningar til að ákvarða heildarskammt (ml) af ADCETRIS sem þynna á frekar (sjá kafla 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS skammtur (mg/kg)} \times \text{þyngd sjúklings (kg)}}{\text{Styrkur blandaðrar lausnar í hettuglasi (5 mg/ml)}} = \text{Heildarskammtur af ADCETRIS (ml) til frekari þynningar}$$

Ath: Ef sjúklingur er þyngri en 100 kg skal miða skammtaútreikninga við 100 kg. Hæsti ráðlagður skammtur er 180 mg.

Útreikningur á heildarfjölda hettuglása af ADCETRIS sem nota þarf:

$$\frac{\text{Heildarskammtur af ADCETRIS sem gefa skal (ml)}}{\text{Heildarrúmmál í hverju hettuglasi (10 ml/hettuglas)}} = \text{Fjöldi ADCETRIS hettuglása sem nota þarf}$$

Tafla 19: Dæmi um útreikninga hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan skammt 1,8 mg/kg af ADCETRIS fyrir þyngd á bilinu 60 kg til 120 kg

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarskammtur = þyngd sjúklings margfölduð með ráðlögðum skammti [1,8 mg/kg ^a]	Heildarrúmmál til þynningar ^b = heildarskammtur deilt með styrk blöndu í hettuglasi [5 mg/ml]	Nauðsynlegur fjöldi hettuglása = heildarrúmmál sem þynna á deilt með heildarrúmmáli í hverju hettuglasi [10 ml/hettuglas]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 hettuglös
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 hettuglös
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 hettuglös
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 hettuglös

a. Við útreikning á minni skammti skal nota 1,2 mg/kg.

b. Skal þynna með 150 ml af þynningarlausn og gefa með innrennsli á 30 mínútum á 3 vikna fresti.

c. Ef sjúklingur er þyngri en 100 kg skal miða skammtaútreikninga við 100 kg.

d. Hæsti ráðlagður skammtur er 180 mg.

Tafla 20: Dæmi um útreikninga hjá sjúklingum sem fá ráðlagðan skammt 1,2 mg/kg af ADCETRIS fyrir þyngd á bilinu 60 kg til 120 kg sem samsetta meðferð eða þegar þörf er á minnkuðum skammti

Þyngd sjúklings (kg)	Heildarskammtur = þyngd sjúklings margfölduð með ráðlögðum skammti (1,2 mg/kg ^a)	Heildarrúmmál til þynningar ^b = heildarskammtur deilt með styrk blöndu í hettuglasi (5 mg/ml)	Nauðsynlegur fjöldi hettuglása = heildarrúmmál sem þynna á deilt með heildarrúmmáli í hverju hettuglasi (10 ml/hettuglas)
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 hettuglös
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 hettuglös
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 hettuglös
120 kg ^c	120 mg ^d	24 ml	2,4 hettuglös

a. Við útreikning á minni skammti skal nota 0,9 mg/kg.

b. Skal þynna með 150 ml af þynningarlausn og gefa með innrennsli á 30 mínútum á 2 vikna fresti sem samsetta meðferð eða á 3 vikna fresti þegar þörf er á minni skammti í einlyfjameðferð.

c. Ef sjúklingur er þyngri en 100 kg skal miða skammtaútreikninga við 100 kg.

d. Hæsti ráðlagður skammtur í samsettri meðferð er 120 mg.

Förgun

ADCETRIS er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

7. MARKAÐSLEYFISHAFI

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/12/794/001

**9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS/ENDURNÝJUNAR
MARKAÐSLEYFIS**

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 25. október 2012

Nýjasta dagsetning endurnýjunar markaðsleyfis: 19. september 2019

10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

VIÐAUKI II

- A. **FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR
LOKASAMÞYKKT**
- B. **FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG
NOTKUN**
- C. **AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. **FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG
VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**
- E. **SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU
SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS**

**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG
FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Sviss

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

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

Heiti og heimilisfang framleiðanda sem er ábyrgur fyrir lokasamþykkt viðkomandi lotu skal koma fram í prentuðum fylgiseðli.

B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

C AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ
NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

E. SÉRSTÖK SKYLDA TIL AÐ LJÚKA AÐGERÐUM EFTIR ÚTGÁFU SKILYRTS MARKAÐSLEYFIS

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með skilyrtu samþykki og í samræmi við grein 14a(4) í reglugerð (EB) nr. 726/2004 skal markaðsleyfishafi ljúka eftirfarandi innan tilgreindra tímamarka:

Lýsing	Tímamörk
Að framkvæma rannsókn með einum armi, hjá þýði sjúklinga sem líkist sALCL-þýðinu sem metur svörunarhlutfall, endingu svörunar, hlutfall (annarrar) samgena stofnfrumuígræðslu og upplýsingar varðandi undirhópa (þ.m.t. en ekki endilega takmarkaðar við ALK stöðu og aldur) samkvæmt rannsóknaráætlunar sem samþykkt er af CHMP (rannsókn C25006)	Lokaskýrsla rannsóknar: 1. ársfjórðungur 2021

VIÐAUKI III
ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL

A. ÁLETRANIR

UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM

YTRI ASKJA

1. HEITI LYFS

ADCETRIS 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
brentuximabvedotin

2. VIRK(T) EFNI

Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af brentuximabvedotini

Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 5 mg/ml af brentuximabvedotini

3. HJÁLPAFENI

Hjálparefni: Sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrattvíhýdrat, α,α -trehalósatvíhýdrat, pólýsorbit 80
Sjá nánari upplýsingar í fylgiseðli

4. LYFJAFORM OG INNIHALD

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn
1 hettuglas

5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu
Lesið fylgiseðilinn.

6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ EF MEÐ ÞARF

8. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI

Geymið í kæli
Má ekki frjósa
Geymið hettuglasið í ytri öskju til varnar gegn ljósi.

10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á

Eingöngu einnota

11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

12. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/01/12/794/001

13. LOTUNÚMER

Lot

14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN

Lyfseðilsskylt lyf

15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR

16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur

17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ

PC
SN
NN

LÁGMARKS UPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA

MÍÐI Á HETTUGLAS

1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)

ADCETRIS 50 mg stofn fyrir innrennslisþykki, lausn
brentuximabvedotin
Til notkunar i.v.

2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF

Til notkunar í bláæð eftir blöndun og þynningu

3. FYRNINGARDAGSETNING

EXP

4. LOTUNÚMER

Lot

5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA

50 mg

6. ANNAÐ

B. FYLGISEDILL

Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir sjúkling

Adcetris 50 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn brentuximabvedotín

- ▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækninn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um Adcetris og við hverju það er notað.
2. Áður en byrjað er að nota Adcetris
3. Hvernig Adcetris verður gefið
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á Adcetris
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

1. Upplýsingar um Adcetris og við hverju það er notað.

Adcetris inniheldur virka efnið **brentuximabvedotín**, krabbameinslyf, sem er gert úr einstofna mótefni tengdu efnasambandi sem ætlað er að drepa krabbameinsfrumur. Einstofna mótefnið flytur efnasambandið til krabbameinsfrumnanna. Einstofna mótefni er prótein sem ber kennsl á vissar krabbameinsfrumur.

Hodgkins eitlaæxli, altækt villivaxtar-stóreitolfrumuæxli og T-eitolfrumnaæxli í húð eru tegundir krabbameins í hvítum blóðkornum.

Hefðbundin Hodgkins eitlaæxli tjá sérstök prótein á yfirborði frumunnar sem eru frábrugðin óhefðbundnum Hodgkins eitlaæxlum.

Adcetris er notað til meðferðar hjá sjúklingum með langt gengið hefðbundið Hodgkins eitlaæxli sem hafa ekki fengið meðferð áður. Þér verður gefið Adcetris samhliða doxórúbisíni, vinblastíni og dacarbazíni, sem eru önnur krabbameinslyf sem notuð eru til meðferðar við Hodgkins eitlaæxli.

Adcetris er notað eitt sér til að minnka líkur á því að hefðbundið Hodgkins eitlaæxli komi upp aftur eftir samgena stofnfrumuígræðslu hjá sjúklingum með tiltekna áhættuþætti.

Adcetris er einnig notað eitt sér til meðferðar við hefðbundnum Hodgkins eitlaæxlum sem hafa:

- tekið sig upp aftur eða ekki svarað innrennslis með heilbrigðum eigin stofnfrumum í líkamann (samgena stofnfrumuígræðslu) eða
- tekið sig upp aftur eða aldrei svarað að minnsta kosti tveimur fyrri meðferðum og ekki liggur fyrir að þú getir fengið samsetta krabbameinsmeðferð til viðbótar eða gengist undir samgena stofnfrumuígræðslu.

Altækt villivaxtar-stóreitolfrumuæxli er tegund eitlaæxlis sem ekki er af Hodgkins-gerð sem er að finna í eitlum og/eða öðrum líkamshlutum.

Adcetris er notað til meðferðar hjá sjúklingum með altækt villivaxtar-stóreitolfrumuæxli sem hafa ekki fengið meðferð áður. Þér verður gefið Adcetris samhliða cýklófosfamíði, doxórúbisíni og prednisóni, sem eru önnur krabbameinslyf sem notuð eru til meðferðar við þessum sjúkdómi.

Adcetris er einnig notað til meðferðar við altækum villivaxtar- stóreitolfrumuæxlum sem hafa:

- ekki svarað öðrum tegundum krabbameinsmeðferða eða
- komið aftur eftir fyrri krabbameinsmeðferð.

T-eitolfrumuæxli í húð er krabbamein í ákveðinni gerð hvítra blóðkorna sem kallast „T-frumur“ og hefur aðallega áhrif á húðina. Adcetris er notað til að meðhöndla T-eitolfrumuæxli í húð þar sem tiltekin gerð próteins er til staðar á yfirborði frumanna.

Adcetris er notað til að meðhöndla T-eitolfrumuæxli í húð hjá sjúklingum sem áður hafa fengið að minnsta kosti eitt lyf sem fer um blóðrásina.

2. Áður en byrjað er að nota Adcetris

EKKI má nota Adcetris

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir brentuximabvedotini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú notar bleómýcín krabbameinslyf.

Varnaðarorð og varúðarreglur

Þegar þú færð lyfið í fyrsta sinn og meðan á meðferð stendur skal þú láta lækninn vita ef:

- um er að ræða ruglástand, erfiðleika með hugsun, minnistap, óskýra sjón eða sjóntap, máttleysi, minnkaða stjórn eða tilfinningu í öðrum hand- eða fótlegg, breytt göngulag, jafnvægisskort, þar sem þetta geta verið einkenni alvarlegs og lífshættulegs heilasjúkdóms, sem þekktur er undir heitinu ágeng fjölhreiðra innlyksuheilabólga. Ef þú hefur þessi einkenni fyrir meðferð með þessu lyfi skalt þú láta lækninn samstundis vita um allar breytingar á einkennum. Látið einnig maka eða umönnunaraðila vita um meðferðina, því þeir kunna að taka eftir einkennum sem þú tekur ekki eftir.
- þú ert með slæman og þrálátan verk í kvið, með eða án ógleði og uppkasta, þar sem þetta geta verið einkenni alvarlegs, hugsanlega banvæns sjúkdóms sem nefnist brisbólga (bólga í briskirtli).
- ef þú ert með vaxandi mæði eða hósta þar sem það kunna að vera einkenni alvarlegra og hugsanlega banvænna fylgikvilla í lungum (eiturvekanir á lungu).
- þú tekur eða hefur áður tekið lyf sem geta haft áhrif á ónæmiskerfið, svo sem krabbameinslyf eða ónæmisbælandi lyf.
- þú ert með eða heldur að þú sért með sýkingu. Sumar sýkingar geta verið alvarlegar og geta stafað af veirum, sýklum eða öðrum orsökum sem geta verið lífshættulegar.
- þú tekur eftir blísturshljóðum við öndun/öndunarerfiðleikum, ofsakláða, kláða eða þrota (merki um innrennslisviðbrögð). Varðandi frekari upplýsingar, sjá „Innrennslisviðbrögð“ í kafla 4.
- breytingar á tilfinningum í húð valda þér vandræðum, einkum í höndum eða fótum, svo sem dofi, náladofi, brunaatilfinning, verkur, óþægindi eða máttleysi (taugakvilli).
- þú ert með höfuðverk, finnur fyrir þreytu, sundli, ert föl/fölur (blóðleysi), ert með óvenjulegar blæðingar eða mar undir húð, lengri blæðingu en venjulega eftir blóðsýnatöku, eða blæðir úr tannholdi (blóðflagnafæð)
- þú færð kuldahroll eða skjálfta eða þér er heitt; mæla ætti líkamshita þar sem þú gætir verið með hita. Hiti ásamt fækkun hvítra blóðkorna getur verið merki um alvarlega sýkingu.
- þú finnur fyrir sundli, minnkuðum þvaglátum, ruglástandi, uppköstum, ógleði, bólgu, mæði eða hjartsláttartruflunum (þetta getur verið lífshættulegur fylgikvilli sem er þekktur sem æxlislýsuheilkenni)
- þú færð flensulík einkenni ásamt sársaukafullum rauðum eða fjólubláum útbrotum sem dreifa sér og mynda blöðrur þ.m.t. umfangsmikið húðlos sem getur verið lífshættulegt (þetta getur

- verið alvarleg aukaverkun á húð, þekkt sem Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju)
- þú finnur fyrir nýjum eða versnandi magaverk, ógleði, uppköstum eða hægðatregðu, þar sem það kann að vera einkenni alvarlegra og hugsanlega banvænna fylgikvilla í maga eða þörmum (fylgikvillar í meltingarfærum)
 - niðurstöður lifrarprófa eru óeðlilegar þar sem það kann að tengjast alvarlegri og hugsanlega banvænni lifrarskemmd (eiturverkun á lifur). Lifrarsjúkdómar og aðrir sjúkdómar sem kunna að vera til staðar áður en byrjað er að taka Adcetris og sum lyf sem þú tekur kunna að auka hættuna á lifrarskemmd.
 - þú finnur fyrir þreytu, hefur tíð þvaglát, finnur fyrir auknum þorsta, aukinni matarlyst með óvæntu þyngdartapi, eða þirringi (blóðsykurshækkun)
 - þú ert með nýrna- eða lifrarvandamál.

Læknirinn mun taka blóðsýni reglulega til að tryggja að þér sé óhætt að fá lyfið.

Notkun annarra lyfja samhliða Adcetris

Látið lækninn vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Þetta á líka við um náttúrulyf og önnur lyf sem hægt er að fá án lyfseðils.

Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi

Þú og maki þinn verðið að nota tvær öruggar aðferðir til getnaðarvarna meðan á meðferð stendur. Konur verða að halda áfram að nota getnaðarvarnir í 6 mánuði eftir síðasta skammt af Adcetris.

Þú skalt ekki nota lyfið ef þú ert þunguð nema þú og læknirinn teljið að ávinningurinn fyrir þig vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir ófætt barnið.

Mikilvægt er að láta lækninn vita fyrir og meðan á meðferð stendur ef um er að ræða þungun, grun um þungun eða þungun er fyrirhuguð.

Við brjóstgjöf skal leita ráða hjá læknum um hvort óhætt sé að nota lyfið.

Körlum, sem fara í þessa lyfjameðferð, er ráðlagt að láta frysta og geyma sæði fyrir meðferð. Karl mönnum er ráðlagt að geta ekki börn meðan á meðferð með þessu lyfi stendur og í allt að 6 mánuði eftir síðasta skammt meðferðarinnar.

Akstur og notkun véla

Meðferðin getur haft áhrif á hæfni þína til aksturs og notkunar véla. Ef þér líður ekki vel meðan á meðferð stendur skalt þú forðast akstur og notkun véla.

Adcetris inniheldur natríum

Lyfið inniheldur 13,2 mg af natríum (sem er aðalinnihaldsefnið í matar-/borðsalti) í hverju hettuglasi. Þetta samsvarar 0,7% af ráðlögðum hámarksdagsskammti natríums fyrir fullorðna.

3. Hvernig Adcetris verður gefið

Leitið til læknisins eða hjúkrunarfræðingsins, sem gefur innrennslið, ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið.

Skammtur og tíðni

Skammtastærð lyfsins fer eftir líkamsþyngd þinni.

- Venjulegur skammtur af Adcetris sem gefið er samhliða doxórúbisíni, vinblastíni og dacarbazíni er 1,2 mg/kg, gefið á 2 vikna fresti í 6 mánuði.
- Venjulegur skammtur af Adcetris sem gefið er með cýklófosfamíði, doxórúbisíni og prednisóni er 1,8 mg/kg, gefið á 3 vikna fresti í u.þ.b. 4-6 mánuði.

Þú skalt lesa fylgiseðlana fyrir þau lyf sem gefin eru samhliða Adcetris til að fá frekari upplýsingar um notkun þeirra og áhrif. Eftir fyrsta skammtinn af Adcetris samhliða krabbameinslyfjameðferð getur læknirinn hugsanlega einnig gefið þér lyf sem hjálpar til við að fyrirbyggja daufkyrningafæð (fækkun hvítra blóðkorna) eða draga úr alvarleika hennar, en daufkyrningafæð getur aukið hættuna á sýkingum. Láttu lækninn vita ef þú er með nýrna- eða lifrarsjúkdóma, því að hann gæti minnkað upphafsskammtinn eða jafnvel ákveðið að ekki eigi að nota Adcetris.

- Venjulegur upphafsskammtur af Adcetris sem gefið er eitt og sér er 1,8 mg/kg, á 3 vikna fresti að hámarki í eitt ár. Læknirinn gæti minnkað upphafsskammtinn niður í 1,2 mg/kg ef þú ert með nýrna- eða lifrarsjúkdóm.

Adcetris skal aðeins gefa fullorðnum. Það er ekki ætlað börnum.

Hvernig gefa skal Adcetris

Þetta lyf er gefið í æð (bláæð) með innrennsli. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn gefur það á 30 mínútum. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn fylgist líka með þér á meðan innrennsli fer fram og eftir það.

Leitið til læknisins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

4. Hugsanlegar aukaverkanir

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum.

Innrennslisviðbrögð

Lyf af þessari tegund (einstofna mótEfni) geta valdið innrennslisviðbrögðum svo sem:

- útbrotum
- mæði
- öndunarerfiðleikum
- hósta
- þyngslum fyrir brjósti
- hita
- bakverk
- hrolli
- höfuðverk
- ógleði eða uppköstum

Innrennslisviðbrögð við lyfinu geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum.

Venjulega koma slík viðbrögð fram innan mínútna til nokkurra klukkustunda eftir að innrennslinu lýkur. Þau geta hins vegar komið fram mörgum klukkustundum eftir að innrennslinu lýkur en það er sjaldgæft. Innrennslisviðbrögð geta verið alvarleg, jafnvel lífshættuleg (þekkt sem bráðaofnæmisviðbrögð). Ekki er vitað um algengi alvarlegra eða banvænna innrennslisviðbragða þessa lyfs.

Hugsanlega færðu önnur lyf svo sem

- andhistamín, barkstera eða parasetamól

til að hjálpa við að draga úr ofanefndum viðbrögðum, ef þú hefur áður fundið fyrir þeim við töku lyfs af þessari tegund.

Látið lækninn vita ÁÐUR EN lyfið er gefið ef þú telur þú hafir áður fengið svipuð viðbrögð.

Læknirinn gæti hætt að gefa lyfið og hafið stuðningsmeðferð ef þú færð innrennslisviðbrögð (eins og lýst er hér að framan).

Ef innrennsli er hafið aftur getur læknirinn lengt tímann sem innrennslið tekur svo að þú þolir það betur.

Látið lækninn vita samstundis ef vart verður einhverra eftirfarandi einkenna af því að sum þeirra geta bent til alvarlegs eða jafnvel lífshættulegs ástands:

- einkenni ágengrar fjölhreiðra innlyksuheilabólgu (PML) svo sem rugl, erfiðleikar með hugsun, minnistap, óskýr sjón eða sjóntap, máttleysi, minnkuð stjórn eða tilfinning í öðrum hand- eða fótlegg, breytt göngulag, jafnvægisskortur (sjá frekari upplýsingar í kafla 2) (kemur fyrir hjá færri en 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- einkenni um bólgu í brisi (brísbólgu) svo sem þrálátan kviðverk, með eða án ógleði og uppkasta (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- mæði eða hósti (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- flensulík einkenni ásamt sársaukafullum rauðum eða fjólubláum útbrotum sem dreifa sér og mynda blóðrur þ.m.t. umfangsmikið húðlos (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)
- breyting á tilfinningum eða skynjun, einkum í húð, dofi, náladofi, óþægindi, brunatilfinning, máttleysi, verkir í höndum eða fótum (taugakvilli; getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- þróttleysi (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- hægðatregða (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- niðurgangur, uppköst (getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- kuldahrollur eða skjálfti (getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- þreytutilfinning, tíð þvaglát, aukinn þorsti, aukin matarlyst og óvænt þyngdartap og þirringur (þetta geta verið einkenni blóðsykurshækkunar sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- óvenjulegar blæðingar eða mar undir húð, lengri blæðing eftir að blóðprufa hefur verið tekin eða blæðing úr tannholdi (þetta geta verið einkenni blóðflagnafæðar sem getur komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)
- höfuðverkir, sundl, fölvi (þetta geta verið einkenni blóðleysis sem getur komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

Eftirfarandi aukaverkanir geta komið fram:

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við notkun á Adcetris sem notað er eitt og sér:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna
- sýking í efri hluta öndunarvegjar
- þyngdartap
- sýking
- ógleði
- kviðverkur
- kláði
- vöðvaverkir
- liðverkir eða aum, bólgin liðamót

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- lungnabólga
- aumir, rjómagulir, upphleyptir blettir í munni (þruska)
- fækkun blóðflagna
- sundl
- blöðrur sem geta myndað hrúður eða skán
- hækkaður blóðsykur
- hækkuð gildi lifrarensíma
- óvenjulegt hárlos eða hárþynning

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- æxlislýsuheilkenni - lífshættulegt ástand þar sem geta komið fram sundl, minnkuð þvaglát, rugl, uppköst, ógleði, þroti, mæði eða hjartsláttartruflanir.
- ný eða endurkomin stórfrumuveirusýking
- sýking í blóði (sýklasótt) og/eða sýklasóttarlost (lífshættuleg tegund blóðsýkingar)
- Stevens-Johnson heilkenni og eitrunardreplos húðþekju - mjög sjaldgæfur alvarlegur kvilli sem geta fylgt einkenni er líkjast flensu ásamt sársaukafullum rauðum eða fjólubláum útbrotum sem dreifast og mynda blöðrur þ.m.t. umfangsmikið húðlos.
- fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita
- skemmdir á taugum og taugaþekjum (afmýlandi fjóltaugakvilli)

Tilkynnt hefur verið um eftirfarandi aukaverkanir við notkun á Adcetris samhliða krabbameinslyfjameðferð:

Mjög algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- fækkun hvítra blóðkorna
- fækkun blóðflagna
- fækkun hvítra blóðkorna ásamt hita
- sýking í efri hluta öndunarvegjar
- þyngdartap
- sýking
- ógleði
- kviðverkur
- óvenjulegt hárlos eða hárþynning
- vöðvaverkir
- liðverkir eða aum, bólgin liðamót
- sundl
- minnkuð matarlyst
- svefnleysi
- beinverkir
- blöðrur sem geta myndað hrúður eða skán

Algengar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum)

- sýking í blóði (sýklasótt) og/eða sýklasóttarlost (lífshættuleg tegund sýklasóttar);
- lungnabólga
- sár eða bólga í munni
- aumir, rjómagulir, upphleyptir blettir í munni (þruska)
- kláði
- hækkaður blóðsykur
- hækkuð gildi lifrarensíma

Sjaldgæfar aukaverkanir (geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 100 einstaklingum)

- æxlislýsuheilkenni - lífshættulegt ástand þar sem getur komið fram sundl, minnkuð þvaglát, rugl, uppköst, ógleði, þroti, mæði eða hjartsláttartruflanir
- Stevens-Johnson heilkenni - mjög sjaldgæfur alvarlegur kvilli sem geta fylgt einkenni er líkjast flensu ásamt sársaukafullum rauðum eða fjólubláum útbrotum sem dreifast og mynda blöðrur þ.m.t. umfangsmikið húðlos
- ný eða endurtekin stórfrumuveirusýking (CMV)

Ef þú ert eldri sjúklingur (≥ 65 ára) getur verið að þú fái oftast alvarlegar aukaverkanir.

Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

5. Hvernig geyma á Adcetris

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á umbúðunum og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

Órofið hettuglas: Geymið í kæli ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Má ekki frjósa. Geymið hettuglasið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

Blönduð/þynnt lausn: Notið lausnina strax eða geymið í kæli ($2\text{ }^{\circ}\text{C}$ - $8\text{ }^{\circ}\text{C}$) og notið innan 24 klst.

Ekki nota lyfið ef vart verður við agnir eða óeðlilegan lit fyrir lyfjagjöf.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Læknirinn eða hjúkrunarfræðingurinn sjá um að farga lyfinu. Markmiðið er að vernda umhverfið.

6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

Adcetris inniheldur

- Virka innihaldsefnið er brentuximabvedotin. Hvert hettuglas inniheldur 50 mg af brentuximabvedotini. Eftir blöndun inniheldur hver ml af lausn 5 mg af Adcetris.
- Önnur hjálparefni eru sítrónusýrueinhýdrat, natríumsítrattvíhýdrat, α,α -trehalósatvíhýdrat og pólýsorbit 80. Sjá frekari upplýsingar um natríum í kafla 2.

Lýsing á útliti Adcetris og pakkningastærðir

Adcetris er hvít til beinhvít kaka eða stofn fyrir innrennislisþykki, lausn, í hettuglasi.

Í hverri Adcetris pakkningu er eitt hettuglas.

Markaðsleyfishafi

Takeda Pharma A/S
Dybendal Alle 10
2630 Taastrup
Danmörk

Framleiðandi

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

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Ελλάδα

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

España

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

France

Takeda France
Tél: +33 1 46 25 16 16

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +361 2707030

Malta

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

Nederland

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

Norge

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

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

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

Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

Þetta lyf hefur fengið markaðsleyfi með svokölluðu „skilyrtu samþykki“.

Það þýðir að beðið er frekari gagna um lyfið.

Lyfjastofnun Evrópu metur nýjar upplýsingar um lyfið að minnsta kosti árlega og fylgiseðillinn verður uppfærður eftir því sem þörf krefur.

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsfólki:

Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

Förgun

Adcetris er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

Leiðbeiningar um blöndun

Sérhvert einnota hettuglas skal blanda með 10,5 ml af vatni fyrir stungulyf í endanlegan styrk, 5 mg/ml. Hvert hettuglas inniheldur 10% yfirmagn með 55 mg af Adcetris í hverju hettuglasi og er heildarrúmmál blöndunnar 11 ml.

1. Beinið straumnum að vegg hettuglassins, en ekki beint á kökuna eða duftið.
2. Sveiflið glasinu varlega til að auðvelda upplausn. EKKI HRISTA.
3. Blönduð lausnin í hettuglasinu er tær til ópallýsandi, litlaus lausn með endanlegt pH 6,6.
4. Blönduðu lausnina skal skyggna m.t.t. utanaðkomandi agna eða litarbreytinga. Ef slíkt kemur í ljós skal farga lyfinu.

Þynning innrennslislausnar

Draga skal rétt magn af blönduðu Adcetris úr hettuglasinu(-glösunum) og bæta því í innrennslispoka sem inniheldur 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar til að fá endanlegan styrkleika sem er 0,4-1,2 mg/ml af Adcetris.

Ráðlagt magn af þynningalausn er 150 ml.

Adcetris sem þegar hefur verið blandað er einnig hægt að þynna í 5% glúkósalausn til inndælingar eða Ringer-laktatlausn til inndælingar.

Hvolfið pokanum varlega til að blanda Adcetris lausnina. EKKI HRISTA.

Farga skal því sem eftir verður í hettuglasinu, eftir að rúmmálið sem á að þynna hefur verið dregið upp, í samræmi við gildandi reglur.

Hvorki skal bæta öðrum lyfjum við fullbúna Adcetris innrennslislausn né í innrennslislönguna inn í bláæðina. Innrennslislönguna skal skola eftir lyfjagjöf með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, 5% glúkósalausn til inndælingar eða Ringer-laktatlausn til inndælingar.

Eftir þynningu skal gefa Adcetris lausnina strax með innrennsli á ráðlögðum hraða.

Heildargeymslutími lausnarinnar frá upphaflegri upplausn fram að innrennslisgjöf skal ekki vera lengri en 24 klst.

VIÐAUKI IV

VÍSINDALEGAR NIÐURSTÖÐUR OG ÁSTÆÐUR FYRIR BREYTINGUM Á SKILMÁLUM MARKAÐSLEYFISINS

Vísindalegar niðurstöður

Að teknu tilliti til matsskýrslu PRAC fyrir lokaskýrslu rannsóknar á öryggi lyfs, án inngríps, sem gerð var eftir veitingu markaðsleyfis (PASS) fyrir ofangreint lyf, eru vísindalegar niðurstöður CHMP svohljóðandi:

Eftirfarandi lýsingu hvað varðar öryggi hjá öldruðum sem fengu einlyfjameðferð með brentuximabvedotini er að finna í kafla 4.8: „Öryggi lyfsins hjá öldruðum sjúklingum var í samræmi við það sem sjá mátti hjá fullorðnum sjúklingum“. Á grundvelli upplýsinganna frá markaðsleyfishafa er þessi yfirlýsing ekki talin fullnægjandi. Sýnt var fram á að tíðni lungnabólgu, daufkyrningafæðar með hita og daufkyrningafæðar var talsvert frábrugðin hjá sjúklingum ≥ 65 ára samanborið við sjúklinga < 65 ára. Enn fremur, eins og markaðsleyfishafi tekur einnig fram, er hærri aldur mikilvægur áhættuþáttur, meðal annars hvað varðar tilvik daufkyrningafæðar og daufkyrningafæðar með hita. Af þessum sökum, í ljósi fyrirliggjandi gagna varðandi lokaskýrslu PASS rannsóknarinnar, ályktaði PRAC að breytingar á lyfjaupplýsingunum væru réttlætanlegar.

CHMP er sammála vísindalegum niðurstöðum PRAC.

Ástæður fyrir breytingum á skilmálum markaðsleyfisins

Á grundvelli vísindalegra niðurstaðna fyrir niðurstöður rannsóknarinnar á ofangreindu lyfi, telur CHMP að jafnvægið á milli ávinnings og áhættu af þessu lyfi sé óbreytt að því gefnu að áformaðar breytingar á lyfjaupplýsingunum séu gerðar.

CHMP telur að skilmálum markaðsleyfisins fyrir ofangreint lyf skuli breytt.