

I PRIEDAS

PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA

▼ Vykdoma papildoma šio vaistinio preparato stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas. Apie tai, kaip pranešti apie nepageidaujamas reakcijas, žr. 4.8 skyriuje.

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCETRIS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 50 mg brentuksimabo vedotino.

Ištirpinus (žr. 6.6 skyrių), kiekviename ml yra 5 mg brentuksimabo vedotino.

ADCETRIS – tai antikūno ir vaisto junginys, susidedantis iš monokloninio antikūno, nukreipto prieš CD30 (rekombinantinis chimerinis imunoglobulinas G1 [IgG1], išgautas rekombinantinės DNR technologijos būdu iš kininio žiurkėno kiaušidžių ląstelių linijos), kuris yra kovalentiškai sujungtas su antimikrotubuliniu vaistu monometilauristatinu E (MMAE).

Pagalbinė medžiaga, kurios poveikis žinomas

Kiekviename flakone yra apytikriai 13,2 mg natrio.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui.

Baltos arba baltos spalvos gumulėlis arba milteliai.

4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

4.1 Terapinės indikacijos

Hodžkino limfoma

ADCETRIS skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta CD30+ IV stadijos Hodžkino limfoma (HL), gydyti kartu su doksorubicinu, vinblastinu ir dakarbazinu (AVD) (žr. 4.2 ir 5.1 skyrius).

ADCETRIS skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems CD30+ HL, esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo po autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos (AKLT) rizikai, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

ADCETRIS skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia CD30+ Hodžkino limfoma (HL), gydyti:

1. po AKLT arba
2. po mažiausiai dviejų anksčiau taikytų gydymo metodų, kuomet AKLT arba chemoterapija daugeliu vaistinių preparatų nėra pasirinkimo galimybė.

Sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma

ADCETRIS kartu su ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu (CHP) yra skirtas gydyti suaugusiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo gydyta sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma (sADLL) (žr. 5.1 skyrių).

ADCETRIS skirtas suaugusiems pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia sADLL, gydyti.

Odos T ląstelių limfoma

ADCETRIS skirtas suaugusiems, CD30+ odos T ląstelių limfoma (OTLL) sergantiems pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas bent 1 sisteminio poveikio gydymo būdas, gydyti (žr. 5.1 skyrių).

4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

ADCETRIS turi būti skiriamas prižiūrint gydytojui, turinčiam patirties skiriant priešvėžinius preparatus.

Dozavimas

Anksčiau negydyta HL

Rekomenduojama dozė, skiriant kartu su chemoterapija (doksorubicinu [A], vinblastinu [V] ir dakarbazinu [D] [AVD]) yra 1,2 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kiekvieno 28 dienų ciklo 1-ą ir 15-ą dienomis 6 ciklus (žr. 5.1 skyrių).

Pradedant pirmąją dozę, visiems pacientams, sergantiems anksčiau negydyta HL ir kuriems taikomas gydymas kartu su kitais vaistiniais preparatais, rekomenduojama pirminė profilaktika kartu skiriant augimo faktorius (G-CSF) (žr. 4.4 skyrių).

Reikia perskaityti chemoterapinių vaistinių preparatų, skiriamų kartu su ADCETRIS anksčiau negydyta HL sergantiems pacientams, preparato charakteristikų santraukas (PCS).

HL esant padidėjusiai atkryčio ar progresavimo rizikai

Rekomenduojama dozė yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites.

Gydymas ADCETRIS turi būti pradėtas pasveikus po AKLT, remiantis klinikiniu įvertinimu. Šiems pacientams turi būti skiriama iki 16 ciklų (žr. 5.1 skyrių).

Recidyvuojanti arba gydymui nepasiduodanti HL

Rekomenduojama dozė yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites.

Rekomenduojama kartotinio gydymo pradinė dozė pacientams, kurie reagavo į ankstesnį gydymą ADCETRIS, yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Kita alternatyva yra gydymo paskutine toleruota doze pradėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Gydymą reikia tęsti, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems liga stabilizuojasi arba pagerėja, turi būti skiriami mažiausiai 8 ciklai, bet ne daugiau nei 16 ciklų (apytikriai 1 metai) (žr. 5.1 skyrių).

Anksčiau negydyta sADLL

Rekomenduojama dozė, skiriant kartu su chemoterapija (ciklofosfamidu [C], dokсорubicinu [H] ir prednizonu [P]; [CHP]), yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites nuo 6 iki 8 ciklų (žr. 5.1 skyrių).

Pirminė profilaktika naudojant G-CSF, pradedant nuo pirmosios dozės, rekomenduojama visiems pacientams su anksčiau negydyta sADLL, kuriems taikoma kombinuotoji terapija (žr. 4.4 skyrių).

Reikia perskaityti chemoterapinių vaistinių preparatų, skiriamų kartu su ADCETRIS anksčiau negydyta sADLL sergantiems pacientams, preparato charakteristikų santraukas.

Recidyvuojanti arba gydymui nepasiduodanti sADLL

Rekomenduojama dozė yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites.

Rekomenduojama kartotinio gydymo pradinė dozė pacientams, kurie reagavo į ankstesnį gydymą ADCETRIS, yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Kita alternatyva yra gydymo paskutine toleruota doze pradėjimas (žr. 5.1 skyrių).

Gydymą reikia tęsti, kol liga ima progresuoti arba pasireiškia nepriimtinas toksiškumas (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, kuriems liga stabilizuojasi arba pagerėja, turi būti skiriami mažiausiai 8 ciklai, bet ne daugiau nei 16 ciklų (apytikriai 1 metai) (žr. 5.1 skyrių).

OTLL

Rekomenduojama dozė yra 1,8 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites.

OTLL sergantiems pacientams turi būti skiriama iki 16 ciklų (žr. 5.1 skyrių).

Bendroji informacija

Jeigu paciento kūno svoris viršija 100 kg, apskaičiuojant dozę reikia taikyti 100 kg (žr. 6.6 skyrių).

Kiekvieną kartą prieš skiriant šio preparato dozę turi būti atliekamas bendrasis kraujo tyrimas (žr. 4.4 skyrių).

Infuzijos metu ir po jos pacientai turi būti stebimi (žr. 4.4 skyrių).

Dozės koregavimas

Neutropenija

Jeigu gydymo metu išsivysto neutropenija, dozė turi būti atidedama. Monoterapijos ir kombinuotosios terapijos atitinkamas dozavimo rekomendacijas žr. atitinkamai 1 ir 2 lentelėse (taip pat žr. 4.4 skyrių).

1 lentelė: monoterapijos dozavimo rekomendacijos esant neutropenijai

Neutropenijos sunkumo laipsnis (požymiai ir simptomai [sutrumpintas CTCAE ^a apibūdinimas])	Dozavimo schemas modifikacija-
1 laipsnis (< ANR-1500/mm ³ < ANR-1,5 x 10 ⁹ /L) arba 2 laipsnis (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /L)	Tęsti tą pačią dozę ir schemą.
3 laipsnis (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /L) arba 4 laipsnis (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L)	Nutraukite vaisto skyrimą iki toksiškumas sumažės iki ≤ 2 laipsnio arba pradinės reikšmės, po to atnaujinkite gydymą, taikydami tą pačią dozę ir schemą ^b . Apsvarstykite G-CSF arba GM-CSF skyrimo galimybę vėlesnių ciklų metu pacientams, kuriems pasireiškia 3 ar 4 laipsnio neutropenija.

^{a.} Suskirstymas laipsniais paremtas nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų bendros terminologijos kriterijais (*angl. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (CTCAE) v. 3.0; žr. Neutrofilai / granulocitai; ANR = apatinė normos riba.

^{b.} Pacientai, kuriems pasireiškia 3 ar 4 laipsnio limfopenija, gali tęsti gydymą be nutraukimų.

2 lentelė: kombinuotojo gydymo dozavimo rekomendacijos esant neutropenijai

Neutropenijos sunkumo laipsnis (požymiai ir simptomai [sutrumpintas CTCAE ^a apibūdinimas])	Dozavimo schemas modifikacija
1 laipsnis (< ANR-1500/mm ³ < ANR-1,5 x 10 ⁹ /L) arba 2 laipsnis (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /L) 3 laipsnis (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /L) arba 4 laipsnis (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /L)	Pirminė profilaktika naudojant G-CSF, pradedant nuo pirmosios dozės, rekomenduojama visiems pacientams, kuriems taikomas kombinuotasis gydymas. Tęsti tą pačią dozę ir schemą.

^{a.} Suskirstymas laipsniais paremtas Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinų bendrosios terminologijos kriterijais (*angl. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (CTCAE) v. 4.03; žr. neutrofilai / granulocitai; ANR = apatinė normos riba.

Periferinė neuropatija

Jeigu gydymo metu ūmiai pasireiškia arba pasunkėja periferinė sensorinė arba motorinė neuropatija, atitinkamas monoterapijos ir kombinuotojo gydymo dozavimo rekomendacijas žr. toliau pateiktose 3 ir 4 lentelėse (žr. 4.4 skyrių).

3 lentelė: monoterapijos dozavimo rekomendacijos esant naujai arba pasunkėjusiai periferinei sensorinei arba motorinei neuropatijai

Periferinės sensorinės ar motorinės neuropatijos sunkumo laipsnis (požymiai ir simptomai [sutrumpintas CTCAE ^a apibūdinimas])	Dozavimo ir schemos modifikacija
1 laipsnis (parestezija ir (arba) refleksų praradimas su arba be funkcijos praradimo)	Tęsti tą pačią dozę ir schemą.
2 laipsnis (veikia funkciją, bet ne kasdienę veiklą)	Nutraukti dozės skyrimą iki toksiškumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą sumažinus dozę iki 1,2 mg/kg arba iki daugiausia 120 mg kas 3 sav.
3 laipsnis (trukdo kasdieniui veiklai)	Nutraukti dozės skyrimą iki toksiškumas sumažės iki ≤ 1 laipsnio arba pradinio laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą sumažinus dozę iki 1,2 mg/kg arba iki daugiausia 120 mg kas 3 sav.
4 laipsnis (sensorinė neuropatija, kuri sukelia neįgalumą, arba motorinė neuropatija, kelianti pavojų gyvybei arba sukelianti paralyžių)	Nutraukti gydymą.

^{a.} Suskirstymas laipsniais paremtas nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendros terminologijos kriterijais (*angl. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (CTCAE) v. 3.0; žr. neuropatija: motorinė; neuropatija: sensorinė; ir neuropatinis skausmas.

4 lentelė: kombinuotojo gydymo dozavimo rekomendacijos esant naujai arba pasunkėjusiai periferinei sensorinei arba motorinei neuropatijai

	Kombinuotasis gydymas AVD	Kombinuotasis gydymas CHP
Periferinės sensorinės ar motorinės neuropatijos sunkumo laipsnis (požymiai ir simptomai [sutrumpintas CTCAE^a apibūdinimas])	Dozavimo ir schemos modifikacija	Dozavimo ir schemos modifikacija
1 laipsnis (parestezija ir (arba) refleksų praradimas su arba be funkcijos praradimo)	Tęsti tą pačią dozę ir schemą.	Tęsti tą pačią dozę ir schemą.
2 laipsnis (veikia funkciją, bet ne kasdienę veiklą)	Sumažinti dozę iki 0,9 mg/kg arba iki daugiausia 90 mg kas 2 savaites.	Sensorinė neuropatija: tęsti gydymą ta pačia doze. Motorinė neuropatija: sumažinti dozę iki 1,2 mg/kg arba iki daugiausia 120 mg kas 3 savaites.
3 laipsnis (trukdo kasdieniui veiklai)	Laikinais nutraukti gydymą ADCETRIS, kol toksiškumas sumažės iki ≤ 2 laipsnio, tuomet atnaujinti gydymą sumažinus dozę iki 0,9 mg/kg arba daugiausia iki 90 mg kas 2 savaites.	Sensorinė neuropatija: sumažinti dozę iki 1,2 mg/kg arba iki daugiausia 120 mg kas 3 savaites. Motorinė neuropatija: nutraukti gydymą.
4 laipsnis (sensorinė neuropatija, kuri sukelia neįgalumą, arba motorinė neuropatija, kelianti pavojų gyvybei arba sukelianti paralyžių)	Nutraukti gydymą.	Nutraukti gydymą.

^a Suskirstymas laipsniais parentas Nacionalinio vėžio instituto nepageidaujamų reiškinių bendrosios terminologijos kriterijais (*angl. National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events*) (CTCAE) v. 4.03; žr. neuropatija: motorinė; neuropatija: sensorinė; ir neuropatinis skausmas.

Specialios pacientų populiacijos

Inkstų ir kepenų veiklos sutrikimas

Kombinuotas gydymas

Pacientai, kuriems yra inkstų veiklos sutrikimas, turi būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių. Klinikinių tyrimų patirties, ADCETRIS vartojant kartu su chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams, kurių inkstų veikla sutrikusi ir kai kreatinino koncentracija kraujo serume yra $\geq 2,0$ mg/dl ir (arba) kreatinino klirensas arba apskaičiuotas kreatinino klirensas yra ≤ 40 ml/min., nėra. Pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, reikia vengti vartoti ADCETRIS kartu su chemoterapiniais vaistiniais preparatais.

Pacientai, kuriems yra kepenų veiklos sutrikimas, turi būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių. Rekomenduojama pradinė ADCETRIS kartu su AVD dozė pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, yra 0,9 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 2 savaites. Rekomenduojama pradinė ADCETRIS kartu su CHP dozė pacientams, kuriems yra lengvas kepenų veiklos sutrikimas, yra 1,2 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Klinikinių tyrimų patirties, ADCETRIS vartojant kartu su chemoterapiniais vaistiniais preparatais pacientams, kurių kepenų veikla yra sutrikusi ir kai bendrojo bilirubino koncentracija $> 1,5$ karto viršija viršutinę normos ribą (VNR) (išskyrus padidėjimą dėl Žilbero (*Gilbert*) sindromo) arba

aspartataminotransferazės (AST) ar alaninaminotransferazės (ALT) aktyvumas VNR viršija > 3 kartus arba > 5 kartus, jei šis padidėjimas gali būti pagrįstai susijęs su HL buvimu kepenyse, nėra. Pacientams, kuriems yra vidutinio sunkumo ar sunkus kepenų veiklos sutrikimas, reikia vengti vartoti ADCETRIS kartu su chemoterapiniais vaistiniais preparatais.

Monoterapija

Rekomenduojama pradinė dozė pacientams, kuriems yra sunkus inkstų veiklos sutrikimas, yra 1,2 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Pacientai, kurių inkstų veikla yra sutrikusi, turi būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių (žr. 5.2 skyrių).

Rekomenduojama pradinė dozė pacientams, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, yra 1,2 mg/kg, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Pacientai, kurių kepenų veikla yra sutrikusi, turi būti atidžiai stebimi dėl nepageidaujamų reiškinių (žr. 5.2 skyrių).

Senyviems pacientams

Rekomenduojamas dozavimas 65 metų ir vyresniems pacientams yra toks pat, kaip jaunesniems suaugusiesiems. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose.

Vaikų populiacija

ADCETRIS saugumas ir veiksmingumas vaikams iki 18 metų dar neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

Ikiklinikiniuose tyrimuose stebėtas užkrūčio liaukos sumažėjimas (žr. 5.3 skyrių).

Vartojimo metodas

Rekomenduojama ADCETRIS dozė skiriama infuzijos būdu per 30 minučių.

Vaistinio preparato ruošimo ir skiedimo prieš vartojant instrukciją žr. 6.6 skyriuje.

ADCETRIS negalima leisti smūginiu būdu (boliusu) į veną. ADCETRIS turi būti skiriama per tam skirtą veninę sistemą, jo negalima maišyti su kitais vaistiniais preparatais (žr. 6.2 skyrių).

4.3 Kontraindikacijos

Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.

Bleomicino ir ADCETRIS vartojimas tuo pačiu metu sukelia toksinį poveikį plaučiams (žr. 4.5 skyrių).

4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija

ADCETRIS gydomiems pacientams gali pasireikšti John Cunningham viruso (JCV) reaktyvacija, sukianti progresuojančią daugiažidininę leukoencefalopatiją (PDL) ir mirtį. Pranešta apie PDL pacientams, kuriems buvo taikytas šis gydymo būdas po daugybinių anksčiau taikytų chemoterapijos režimų. PDL yra reta demielinizuojanti centrinės nervų sistemos liga, kurią sukelia latentinio JCV reaktyvacija, liga dažnai baigiasi mirtimi.

Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl naujai atsiradusių arba pasunkėjusių neurologinių, kognityvinių ar elgesio požymių arba simptomų, dėl kurių galima įtarti PDL. ADCETRIS reikia sustabdyti kiekvienu atveju, kai įtariama PDL. Įtariamos PDL įvertinimą apima neurologo konsultacija, gadoliniu sustiprintas magnetinio branduolinio rezonanso smegenų tyrimas ir smegenų kanalo skysčio analizė,

polimerazių grandinės reakcijos būdu nustatant JCV DNR arba smegenų biopsija, įrodant JCV. Neigiamas JCV PGR tyrimas nepaneigia PDL. Jeigu kita alternatyvi diagnozė negali būti nustatyta, gali reikėti papildomo stebėjimo ir įvertinimo. Patvirtinus PDL diagnozę, ADCETRIS skyrimą reikia visiškai nutraukti.

Gydytojas turi būti itin budrus dėl galimų įtariamos PDL simptomų, kurių pacientas gali nepastebėti (pvz., kognityvinių, neurologinių ar psichiatrinių simptomų).

Pankreatitas

Pacientams, gydytiems ADCETRIS, stebėti ūminio pankreatito atvejai. Buvo pranešta apie atvejus, pasibaigusius mirtimi.

Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl naujai atsiradusio ar pasunkėjusio pilvo skausmo, kuris leidžia įtarti ūminį pankreatitą. Paciento būklės įvertinimas gali apimti medicininę apžiūrą, serumo amilazės ir serumo lipazės laboratorinių duomenų vertinimą, pilvo vaizdinį tyrimą tokį, kaip ultragarsas ir kitos atitinkamos diagnostinės priemonės. ADCETRIS skyrimą reikia sustabdyti, jei įtariamas ūminis pankreatitas. ADCETRIS vartojimas turi būti nutrauktas, jei patvirtinama ūminio pankreatito diagnozė.

Toksinis poveikis plaučiams

Buvo pranešta apie toksinio poveikio plaučiams, įskaitant pneumonitą, intersticinę plaučių ligą ir ūminį kvėpavimo sutrikimo sindromą (*acute respiratory distress syndrome, ARDS*), atvejus pacientams, vartojantiems ADCETRIS (kai kurie atvejai buvo mirtini). Toksinio poveikio plaučiams rizika negali būti atmesta, nors priežastinis ryšys su ADCETRIS vartojimu nebuvo nustatytas. Esant naujiems ar pasunkėjusiems plaučių simptomams (pvz., kosuliui, dusuliui), turi būti nedelsiant atliktas diagnostinis įvertinimas ir pacientams paskirtas atitinkamas gydymas. Ištyrimo metu bei laikotarpiu iki simptomų palengvėjimo būtina apsvarstyti gydymo ADCETRIS sustabdymo reikalingumą.

Sunkios infekcijos ir oportunistinės infekcijos

Buvo pranešta apie sunkias infekcijas, tokias kaip plaučių uždegimas, stafilokokinė bakteriemija, sepsis ir (arba) sepsinis šokas (taip pat mirtini) ir *herpes zoster*, citomegaloviruso (CMV) (reaktyvacija) bei oportunistines infekcijas, tokias kaip *Pneumocystis jiroveci* pneumonija ir burnos kandidozė pacientams, gydomiems ADCETRIS. Gydymo metu pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl galimų sunkių ir oportunistinių infekcijų pasireiškimo.

Su infuzija susijusios reakcijos

Pranešta apie nedelsiant pasireiškiančias ir uždelstas su infuzija susijusias reakcijas (ISR), įskaitant ir anafilaksines reakcijas.

Infuzijos metu ir po jos pacientai turi būti atidžiai stebimi. Jei pasireiškia anafilaksinė reakcija, ADCETRIS skyrimas turi būti nutrauktas nedelsiant visiems laikams bei turi būti paskirtas atitinkamas medicininis gydymas.

Jei pasireiškia ISR, infuzija turi būti nutraukta ir paskirtas atitinkamas medicininis gydymas. Simptomams išnykus, infuzija gali būti pratęsta mažesniu greičiu. Pacientams, kuriems anksčiau yra pasireiškusi ISR, prieš kitas infuzijas turi būti skirta premedikacija. Premedikacijai gali būti skiriamas paracetamolis, antihistamininis preparatas ir kortikosteroidas.

ISR dažniau pasireiškia ir būna sunkesnės tiems pacientams, kuriems yra susidarę antikūnų prieš brentuksimabo vedotinę (žr. 4.8 skyrių).

Tumoro lizės sindromas

Taikant gydymą ADCETRIS pranešta apie tumoro lizės sindromą (TLS). Pacientams, kuriems navikas greitai proliferuoja ir yra labai išvešėjęs, yra didesnė tumoro lizės sindromo rizika. Šie pacientai turi būti atidžiai stebimi ir gydomi remiantis geriausia medicinos praktika. TLS valdymas gali apimti masyvią skysčių terapiją, inkstų funkcijos stebėseną, elektrolitų pusiausvyros sutrikimo korekciją, antihiperureminę terapiją ir palaikomąjį gydymą.

Periferinė neuropatija

ADCETRIS gali sukelti periferinę neuropatiją (ir sensorinę, ir motorinę). ADCETRIS sukelta periferinė neuropatija paprastai yra suminės vaistinio preparato ekspozicijos efektas ir paprastai yra grįžtamas. Didžiajai daugumai klinikiniuose tyrimuose dalyvavusių pacientų jos simptomai išnyko arba pagerėjo (žr. 4.8 skyrių). Pacientai turi būti stebimi dėl neuropatijos simptomų, tokių kaip hipostezija, hiperstezija, paraestezija, diskomfortas, deginimo pojūtis, neuropatinis skausmas ar silpnumas pasireiškimo. Pacientams, kuriems pasireiškia nauji arba pasunkėję esami periferinės neuropatijos simptomai, gali reikėti atidėti ir sumažinti ADCETRIS dozę arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

Hematologinis toksiškumas

Skiriant ADCETRIS gali pasireikšti 3 ar 4 laipsnio anemija, trombocitopenija ir ilgesnės trukmės (≥ 1 sav.) 3 ar 4 laipsnio neutropenija. Prieš kiekvienos dozės skyrimą turi būti atliekamas pilnas kraujo ląstelių tyrimas. Jeigu stebima 3 ar 4 laipsnio neutropenija, žr. 4.2 skyrių.

Febrili neutropenija

Buvo pranešta apie febrilią neutropeniją (neaiškios kilmės karščiavimas nesant kliniškai ar mikrobiologiškai dokumentuotos infekcijos, kuomet absoliutus neutrofilų skaičius yra $< 1,0 \times 10^9/L$, kūno temperatūra $\geq 38,5$ °C; žr. CTCAE v3), susijusią su gydymu ADCETRIS. Prieš kiekvienos gydymo dozės skyrimą turi būti atliekamas pilnas kraujo ląstelių tyrimas. Pacientai turi būti atidžiai stebimi dėl karščiavimo ir, pasireiškus febriliai neutropenijai, gydomi laikantis geriausios medicinos praktikos.

Skiriant kartu su AVD ar CHP, febrilios neutropenijos rizikos faktoriumi buvo vyresnis amžius. Kai ADCETRIS skiriamas kartu su AVD ar CHP, pradedant pirmąja doze, visiems pacientams, nepriklausomai nuo jų amžiaus, rekomenduojama pirminė profilaktika kartu skiriant G-CSF.

Stivenso-Džonsono sindromas ir toksinė epidermio nekrolizė

Pranešta apie su ADCETRIS susijusį Stivenso-Džonsono sindromą (SDS) ir toksinę epidermio nekrolizę. Pranešta apie mirtinus atvejus. Jeigu pasireiškia SDS arba TEN, ADCETRIS vartojimas turi būti nutrauktas ir taikomas atitinkamas medicininis gydymas.

Virškinimo trakto komplikacijos

Pranešta apie virškinimo trakto (VT) komplikacijų, įskaitant žarnyno obstrukciją, žarnyno nepraeinamumą, enterokolitą, neutropeninį kolitą, erozijas, opas, prakiurimą ir kraujavimą, atvejus ADCETRIS gydytiems pacientams (kai kurie atvejai buvo mirtini). Jei atsiranda naujų VT simptomų ar pasunkėja esami, būtina pacientą nedelsiant ištirti ir tinkamai gydyti.

Hepatotoksinis poveikis

Buvo pranešta apie vartojant ADCETRIS atsiradusį hepatotoksinį poveikį, pasireiškiantį alaninaminotransferazės (ALT) ir aspartataminotransferazės (AST) aktyvumo padidėjimu. Buvo sunkaus hepatotoksinio poveikio, įskaitant mirtiną, atvejų. Riziką gali didinti jau esančios kepenų ligos, kitos ligos ir kartu vartojami vaistiniai preparatai. Pacientams, gydomiems ADCETRIS, kepenų

funkciją būtina tirti prieš gydymo pradžią bei reguliariai jo metu. Jei pasireiškia hepatotoksinis poveikis, gali reikėti atidėti ADCETRIS dozės vartojimą, sumažinti dozę arba nutraukti gydymą.

Hiperglikemija

Klinikinių tyrimų metu pranešta apie hiperglikemiją pacientams, sergantiems arba nesergantiems cukriniu diabetu, kurių kūno masės indeksas (KMI) yra padidėjęs. Tačiau visiems pacientams, kuriems pasireiškia hiperglikemija, turi būti atidžiai sekama gliukozės koncentracija kraujo serume. Atitinkamai turi būti skiriamas priešdiabetinis gydymas.

Inkstų ir kepenų pažeidimas

Patirtis su pacientais, kuriems yra inkstų ir kepenų pažeidimas, yra ribota. Turimi duomenys rodo, kad MMAE klirensas gali būti paveiktas esant sunkiam inkstų pažeidimui, kepenų pažeidimui ir esant žemai albumino koncentracijai kraujo serume (žr. 5.2 skyrių).

CD30+ OTLL

CD30+ OTLL potipių, išskyrus grybiškąją granuliomą (*mycosis fungoides* (MF)) ir pirminę odos anaplazinę didelių ląstelių limfomą (poADLL) gydymo veiksmingumo apimtis nėra aiški dėl aukšto lygio įrodymų trūkumo. Dviejuose vienos tiriamojo gydymo grupės II fazės tyrimuose su ADCETRIS, ligos aktyvumas nustatytas esant Sézary sindromo (SS) potipiams, limfomatoidinei papuliozei (LiP) ir mišrios histologijos OTLL. Remiantis šiais duomenimis, galima daryti prielaidą, kad veiksmingumas ir saugumas gali būti ekstrapoliuojami kitiems CD30+ OTLL potipiams. Vis dėlto, kitiems CD30+ OTLL sergantiems pacientams, ADCETRIS reikia vartoti atsargiai, atidžiai apsvarsčius galimos naudos ir rizikos santykį kiekvienam konkrečiam pacientui (žr. 5.1 skyrių).

Natris pagalbinių medžiagų sudėtyje

Šio vaistinio preparato flakone yra 13,2 mg natrio, tai atitinka 0,7% didžiausios PSO rekomenduojamos paros normos suaugusiesiems, kuri yra 2 g natrio.

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai įrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

4.5 Sąveika su kitais vaistiniaisiais preparatais ir kitokia sąveika

Sąveika su vaistiniaisiais preparatais, metabolizuojamais CYP3A4 keliu (CYP3A4 inhibitoriai / induktoriai)

Brentuksimabo vedotino skiriant kartu su ketokonazolu, stipriu CYP3A4 ir P-gp inhibitoriumi, apytikriai 73% padidėja antimikrotubulių medžiagos MMAE ekspozicija ir nepaveikiama brentuksimabo vedotino plazmos ekspozicija. Todėl skiriant brentuksimabo vedotino kartu su stipriais CYP3A4 ir P-gp inhibitoriais gali padidėti neutropenijos pasireiškimo dažnis. Jeigu pasireiškia neutropenija, žr. 1 ir 2 lenteles dėl dozavimo rekomendacijų esant neutropenijai (žr. 4.2 skyrių).

Brentuksimabo vedotino skiriant kartu su rifampicinu, stipriu CYP3A4 induktoriumi, brentuksimabo vedotino ekspozicija kraujo plazmoje nepaveikiama. Nors farmakokinetikos duomenų yra nedaug, nustatyta, kad kartu vartojamas rifampicinas sumažina MMAE metabolitų koncentraciją plazmoje ir tai būtina įvertinti.

Kartu skiriant midazolamo, CYP3A4 substrato, brentuksimabas vedotinas neveikia midazolamo metabolizmo; dėl to nėra tikėtina, kad brentuksimabas vedotinas paveiks vaistinių preparatų, metabolizuojamų CYP3A4 fermentų, ekspoziciją.

Doksorubicinas, vinblastinas ir dakarbazinas (AVD)

Antikūno ir vaisto junginio (AVJ) bei MMAE farmakokinetinės savybės atitinkamai serume ir plazmoje, brentuksimabo vedotino skyrus kartu su AVD, buvo panašios kaip ir monoterapijos atveju.

Vartojant kartu brentuksimabo vedotiną, AVD ekspozicija plazmoje nepakito.

Ciklofosfamidą, doksorubicinas ir prednizonas (CHP)

AVJ ir MMAE farmakokinetinės savybės atitinkamai serume ir plazmoje, brentuksimabo vedotino skyrus kartu su CHP, buvo panašios kaip ir monoterapijos atveju.

Vartojant kartu brentuksimabo vedotiną, CHP ekspozicija neturėtų pakisti.

Bleomicinas

Oficialių vaistinių preparatų sąveikos tyrimų su brentuksimabu vedotinu ir bleomicinu (B) neatlikta. I fazės dozės nustatymo ir saugumo tyrimo (SGN35-009) metu 11 iš 25 pacientų (44%), gydytų brentuksimabu vedotinu ir ABVD, nustatytas nepriimtinas toksinis poveikis plaučiams (įskaitant 2 mirties atvejus). Brentuksimabo vedotino vartojant su AVD, pranešimų apie toksinį poveikį plaučiams ar mirties atvejus negauta. Todėl ADCETRIS vartojimas kartu su bleomicinu yra kontraindikuotinas (žr. 4.3 skyrių).

4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis

Vaisingo amžiaus moteris

Gydymo ADCETRIS metu ir 6 mėnesius po gydymo vaisingo amžiaus moteris turi taikyti du veiksmingos kontracepcijos metodus.

Nėštumas

Duomenų apie ADCETRIS vartojimą nėštumo metu nėra. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

ADCETRIS nėštumo metu vartoti negalima, nebent gydymo nauda motinai didesnė nei galima rizika vaisiui. Jeigu nėščia moteris turi būti gydoma, ją reikia aiškiai informuoti apie galimą riziką vaisiui.

Žiūrėkite toliau pateiktą vaisingumo skyrių, kuriame yra patarimai moterims, kurių partneriai vyrai gydomi ADCETRIS.

Žindymas

Nežinoma, ar brentuksimabas vedotinas ar jo metabolitai išsiskiria į motinos pieną.

Pavojaus žindomiems naujagimiams/kūdikiams negalima atmesti.

Atsižvelgiant į žindymo naudą kūdikiui ir gydymo naudą motinai, reikia nuspręsti, ar nutraukti žindymą ar nutraukti/susilaikyti nuo šio gydymo.

Vaisingumas

Ikiklinikiniuose tyrimuose gydymas brentuksimabu vedotinu turėjo toksinį poveikį sėklidėms ir gali pažeisti vyrų vaisingumą. MMAE pasižymi aneugeninėmis savybėmis (žr. 5.3 skyrių). Dėl to vyrams, kuriems numatytas gydymas šiuo preparatu, patariama turėti užšaldytus spermos mėginius, kurie turi būti išsaugomi prieš pradėdant gydymą. Šiuo preparatu gydomiems vyrams patariama nepradėti vaiko gydymo metu ir iki 6 mėnesių po paskutinės dozės pavartojimo.

4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus

ADCETRIS gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus veikia vidutiniškai (pvz., sukelia galvos svaigimą) (žr. 4.8 skyrių).

4.8 Nepageidaujamas poveikis

Saugumo duomenų santrauka

ADCETRIS saugumo duomenys gauti remiantis klinikinių tyrimų, pacientų aprūpinimo vardinais vaistinais preparatais programos (*Named Patient Program*, NPP) metu ir po vaistinio preparato patekimo į rinką iki šiol gautos patirties duomenimis. Toliau ir 5 lentelėje aprašytų nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo nustatytas remiantis duomenimis, gautais iš klinikinių tyrimų.

Monoterapija

Remiantis jungtiniais HL, sADLL ir OTLL tyrimų (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 ir C25007, žr. 5.1 skyrių) duomenimis, kai ADCETRIS buvo skiriamas kaip monoterapija, dažniausiai stebėtos nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) buvo infekcijos, periferinė sensorinė neuropatija, pykinimas, nuovargis, viduriavimas, karščiavimas, viršutinių kvėpavimo takų infekcija, neutropenija, išbėrimas, kosulys, vėmimas, sąnarių skausmas, periferinė motorinė neuropatija, su infuzija susijusios reakcijos, niežulys, vidurių užkietėjimas, dusulys, kūno svorio sumažėjimas, raumenų skausmas ir pilvo skausmas.

Sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 12% pacientų. Unikalių sunkių nepageidaujamų reakcijų dažnis buvo $\leq 1\%$.

Dėl nepageidaujamų reiškinų gydymas buvo nutrauktas 24% ADCETRIS vartojusių pacientų.

Saugumo duomenys, gauti iš tyrimų su ADCETRIS gydomais pacientais (SGN35-006, žr. 5.1 skyrių) atitiko gautus iš sujungtų pagrindinių II fazės tyrimų, išskyrus periferinę motorinę neuropatiją, kurios dažnis buvo didesnis (28%, palyginus su 9% pagrindiniuose II fazės tyrimuose) ir visų pirma buvo 2 laipsnio. Pacientams taip pat dažniau pasireiškė sąnarių skausmas, 3 laipsnio anemija ir nugaros skausmas, palyginus su pacientais, dalyvavusiais jungtiniuose pagrindiniuose II fazės tyrimuose.

Saugumo duomenys, gauti vienos tiriamojo gydymo grupės IV fazės tyrimo ($n = 60$), I fazės didinimo ir klinikinės farmakologijos tyrimų ($n = 15$ pacientų) metu tiriant pacientus, kurie sirgo recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia HL, kuriems nebuvo atlikta autologinė kamieninių ląstelių transplantacija ir kurie kas tris savaites vartojo rekomenduojamą 1,8 mg/kg kūno svorio dozę, bei NPP ($n = 26$ ligoniai) metu (žr. 5.1 skyrių), atitiko saugumo duomenis, gautus pagrindinių klinikinių tyrimų metu.

Kombinuotas gydymas

Chemoterapinių vaistinių preparatų, skiriamų kartu su ADCETRIS (doksorubicino, vinblastino ir dakarbazino (AVD) ar ciklofosfamido, doksorubicino ir prednizono (CHP)) saugumo duomenys pateikti jų preparato charakteristikų santraukose.

ADCETRIS tyrimų metu, kai jis buvo skiriamas kaip kombinuotas gydymas 662 pacientams, sergantiems anksčiau negydyta išplitusia HL (C25003) ir 223 pacientams, sergantiems anksčiau negydyta CD30+ periferinė T ląstelių limfoma (PTLL) (SGN35-014), dažniausiai pasireiškusios nepageidaujamos reakcijos ($\geq 10\%$) buvo infekcijos, neutropenija, periferinė sensorinė neuropatija, pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, viduriavimas, nuovargis, karščiavimas, alopecija, anemija, sumažėjęs svoris, stomatitas, febrili neutropenija, pilvo skausmas, apetito sumažėjimas, nemiga, kaulų skausmas, bėrimas, kosulys, dispnėja, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas, periferinė motorinė neuropatija, viršutinių kvėpavimo takų infekcija ir galvos svaigimas.

Pacientams, vartojusiems ADCETRIS kombinuotam gydymui, sunkios nepageidaujamos reakcijos pasireiškė 34% pacientų. Sunkios nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios $\geq 3\%$ pacientų, buvo febrili neutropenija (15%), karščiavimas (5%) ir neutropenija (3%).

Dėl nepageidaujamų reiškinių 10% pacientų teko nutraukti gydymą. Tarp nepageidaujamų reiškinių, dėl kurių gydymą teko nutraukti $\geq 2\%$ pacientų, buvo periferinė sensorinė neuropatija ir periferinė neuropatija.

Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

ADCETRIS nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal MedDRA organų sistemų klases ir siūlomus terminus (žr. 5 lentelę). Kiekvienoje organų sistemų klasėje nepageidaujamos reakcijos išvardytos pagal pasireiškimo dažnį: labai dažnas ($\geq 1/10$); dažnas (nuo $\geq 1/100$ iki $< 1/10$); nedažnas (nuo $\geq 1/1\ 000$ iki $< 1/100$); retas (nuo $\geq 1/10\ 000$ iki $< 1/1\ 000$); labai retas ($< 1/10\ 000$); dažnis nežinomas (negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

5 lentelė: ADCETRIS nepageidaujamos reakcijos

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (monoterapija)	Nepageidaujamos reakcijos (kombinuotas gydymas)
Infekcijos ir infestacijos		
Labai dažni:	Infekcija ^a , viršutinių kvėpavimo takų infekcija	Infekcija ^a , viršutinių kvėpavimo takų infekcija
Dažni:	<i>Herpes zoster</i> , pneumonija, <i>herpes simplex</i> , burnos kandidozė	Pneumonija, burnos kandidozė, sepsis / sepsinis šokas, <i>herpes zoster</i>
Nedažni:	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonija, stafilokokinė bakteriemija, citomegaloviruso infekcija arba reaktyvacija, sepsis / sepsinis šokas	<i>Herpes simplex</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneumonija
Dažnis nežinomas:	Progresuojanti daugiažidininė leukoencefalopatija	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai		
Labai dažni:	Neutropenija	Neutropenija ^a , anemija, febrili neutropenija
Dažni:	Anemija, trombocitopenija	Trombocitopenija
Nedažni:	Febrili neutropenija	
Imuninės sistemos sutrikimai		
Nedažni:	Anafilaksinė reakcija	Anafilaksinė transfuzijos reakcija
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai		
Labai dažni:		Apetito sumažėjimas
Dažni:	Hiperglikemija	Hiperglikemija
Nedažni:	Tumoro lizės sindromas	Tumoro lizės sindromas
Psichikos sutrikimai		
Labai dažni:		Nemiga
Nervų sistemos sutrikimai		
Labai dažni:	Periferinė sensorinė neuropatija, periferinė motorinė neuropatija	Periferinė sensorinė neuropatija ^a , periferinė motorinė neuropatija ^a , galvos svaigimas
Dažni:	Galvos svaigimas	
Nedažni:	Demielinizuojanti polineuropatija	

Organų sistemų klasė	Nepageidaujamos reakcijos (monoterapija)	Nepageidaujamos reakcijos (kombinuotas gydymas)
Kvėpavimo sistemos, krūtinės ląstos ir tarpuplaučio sutrikimai		
Labai dažni:	Kosulys, dusulys	Kosulys, dusulys
Virškinimo trakto sutrikimai		
Labai dažni:	Pykinimas, viduriavimas, vėmimas, vidurių užkietėjimas, pilvo skausmas	Pykinimas, vidurių užkietėjimas, vėmimas, viduriavimas, pilvo skausmas, stomatitas
Nedažni:	Ūmus pankreatitas	Ūmus pankreatitas
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai		
Dažni:	Alaninaminotransferazės / aspartataminotransferazės aktyvumo (ALT / AST) padidėjimas	Alaninaminotransferazės / aspartataminotransferazės aktyvumo (ALT / AST) padidėjimas
Odos ir poodinio audinio sutrikimai		
Labai dažni:	Išbėrimas ^a , niežulys	Alopecija, išbėrimas ^a
Dažni:	Alopecija	Niežulys
Nedažni:	Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas / toksinė epidermio nekrolizė	Stivenso-Džonsono (Stevens-Johnson) sindromas ^b
Skeleto, raumenų ir jungiamojo audinio sutrikimai		
Labai dažni:	Sąnarių skausmas, raumenų skausmas	Kaulų skausmas, sąnarių skausmas, raumenų skausmas, nugaros skausmas
Dažni:	Nugaros skausmas	
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai		
Labai dažni:	Nuovargis, karščiavimas, su infuzija susijusios reakcijos ^a	Nuovargis, karščiavimas
Dažni:	Šiurpulys	Su infuzija susijusios reakcijos ^a , šiurpulys
Dažnis nežinomas	Infuzijos vietos ekstravazacija	
Tyrimai		
Labai dažni:	Kūno svorio sumažėjimas	Kūno svorio sumažėjimas

^a. Apima apjungtus tinkamiausius terminus.

^b. Taikant kombinuotą gydymą, apie toksinę epiderminę nekrolizę nepranešta.

^c. Su ekstravazacija susijusios reakcijos apima odos paraudimą, skausmą, tinimą, pūslių susidarymą arba lupimąsi infuzijos vietoje.

Atrinktų nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

Neutropenija ir febrili neutropenija

Monoterapija

Klinikinių tyrimų metu, neutropenija, dėl kurios buvo atidėtas dozės skyrimas, pasireiškė 14% pacientų. 3 laipsnio neutropenija nustatyta 13% ir 4 laipsnio neutropenija nustatyta 5% pacientų. Pacientams neprireikė sumažinti dozės ar nutraukti gydymo dėl neutropenijos.

Taikant šį gydymą gali pasireikšti sunki ir ilgalaikė (≥ 1 savaitės) neutropenija, tai gali padidinti sunkios infekcijos išsivystymo riziką pacientams. Febrili neutropenija nustatyta $< 1\%$ pacientų (žr. 4.2 skyrių).

Pagrindinių II fazės tyrimų populiacijoje (SG035-0003 ir SG035-0004) 3 ar 4 laipsnio neutropenijos trukmės mediana buvo ribota (1 sav.); 2% pacientų 4 laipsnio neutropenija truko ≥ 7 paras. Mažiau nei pusei pacientų pagrindinių II fazės tyrimų populiacijoje, kuriems pasireiškė 3 ar 4 laipsnio neutropenija, tuo laikotarpiu buvo infekcijų, didžioji dalis tuo laikotarpiu atsiradusių infekcijų buvo 1 arba II laipsnio.

Kombinuotas gydymas

ADCETRIS klinikinių tyrimų metu, kai jis buvo skiriamas kaip kombinuotas gydymas, neutropenija, dėl kurios buvo atidėtas dozės skyrimas, pasireiškė 19% pacientų. 3 laipsnio neutropenija pasireiškė 17%, o 4 laipsnio neutropenija pasireiškė 41% pacientų. Dėl neutropenijos dviem procentams pacientų prireikė sumažinti dozę, o < 1% nutraukė vieno iš daugiau tiriamųjų vaistinių preparatų vartojimą.

Febrili neutropenija pasireiškė 20% pacientų, kuriems netaikyta pirminė profilaktika G-CSF (žr. 4.2 skyrių). Pacientams, kuriems taikyta pirminė profilaktika G-CSF, febrilios neutropenijos pasireiškimo dažnis buvo 13%.

Sunkios infekcijos ir oportunistinės infekcijos

Monoterapija

Klinikinių tyrimų metu 10% pacientų pasireiškė sunkios infekcijos ir oportunistinės infekcijos, < 1% pacientų pasireiškė sepsis ar sepsinis šokas. Dažniausiai nustatytos oportunistinės infekcijos buvo *herpes zoster* ir *herpes simplex*.

Kombinuotas gydymas

ADCETRIS klinikinių tyrimų metu, kai jis buvo skiriamas kaip kombinuotas gydymas, 15% pacientų pasireiškė sunkios infekcijos, įskaitant oportunistines; 4% pacientų pasireiškė sepsis, neutropeninis sepsis, sepsinis šokas ar bakteriemija. Dažniausiai nustatytos oportunistinės infekcijos buvo *herpes* virusinės infekcijos.

Periferinė neuropatija

Monoterapija

Atliekant klinikinius tyrimus, po gydymo reikalaujanti neuropatija pradžios pasireiškusi reiškinys 59% tyrimo populiacijos, periferinė motorinė neuropatija nustatyta 14% pacientų. Dėl periferinės neuropatijos 15% pacientų teko nutraukti gydymą, 15% pacientų teko sumažinti dozę ir 17% pacientų teko atidėti dozės skyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, periferinės neuropatijos pasireiškimo laiko mediana buvo 12 savaičių. Pacientams, kurie nutraukė gydymą dėl periferinės neuropatijos, gydymo trukmės mediana buvo 12 ciklų.

Tarp tų pacientų, kuriems pagrindinių II fazės tyrimų (SG035-0003 ir SG035-0004) ir atsitiktinių imčių III fazės monoterapijos tyrimų (SGN35-005 ir C25001) metu pasireiškė periferinė neuropatija, stebėjimo trukmės nuo gydymo pabaigos iki paskutinio įvertinimo mediana svyravo nuo 48,9 iki 98 savaičių. Paskutinio įvertinimo metu daugumai pacientų (82-85%), kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, ji išnyko arba pagerėjo jų periferinės neuropatijos simptomai. Trukmės nuo pasireiškimo iki simptomų išnykimo arba pagerėjimo mediana visais atvejais svyravo nuo 16 iki 23,4 savaitės.

Didžiajai daugumai (80%) ADCETRIS gydytų recidyvuojančia arba gydymui atsparia HL ar sADLL sergančių pacientų (SGN35-006), paskutinio įvertinimo metu periferinės neuropatijos simptomai taip pat buvo išnykę arba palengvėję.

Kombinuotas gydymas

ADCETRIS klinikinio tyrimo metu, kai jis buvo skiriamas kaip kombinuotas gydymas su AVD, po gydymo pradžios pasireiškusi neuropatija nustatyta 67% tyrimo populiacijos; periferinė motorinė neuropatija pasireiškė 11% pacientų. Dėl periferinės neuropatijos 7% pacientų teko nutraukti gydymą, 21% pacientų teko sumažinti dozę ir 1% pacientų teko atidėti dozės skyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, laiko iki periferinės neuropatijos pasireiškimo mediana buvo 8 savaitės. Pacientams, kurie nutraukė gydymą dėl periferinės neuropatijos, suvartojo vidutiniškai po

8 dozes ADCETRIS kartu su AVD (A+AVD), prieš nutraukdami vieno ar daugiau vaistinių preparatų vartojimą.

Tarp pacientų, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, stebėjimo trukmės nuo gydymo pabaigos iki paskutinio įvertinimo mediana buvo maždaug 91 savaitė. Paskutinio įvertinimo metu daugumai pacientų (76%), kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, jų periferinės neuropatijos simptomai išnyko arba pagerėjo. Trukmės nuo periferinės neuropatijos simptomų pasireiškimo iki išnykimo arba pagerėjimo mediana buvo 10 savaičių (svyravo nuo 0 savaičių iki 139 savaičių).

ADCETRIS klinikinio tyrimo metu, kai jis buvo skiriamas kaip kombinuotas gydymas su CHP, po gydymo pradžios pasireiškusi neuropatija nustatyta 52% tyrimo populiacijos; periferinė motorinė neuropatija pasireiškė 9% pacientų. Dėl periferinės neuropatijos 1% pacientų teko nutraukti gydymą, 7% pacientų teko sumažinti dozę ir < 1% pacientų teko atidėti dozės skyrimą. Pacientams, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, laiko iki periferinės neuropatijos pasireiškimo mediana buvo 9,1 savaitės. Pacientams, kurie nutraukė gydymą dėl periferinės neuropatijos, suvartojo vidutiniškai po 5 dozes ADCETRIS kartu su CHP (A + CHP), prieš nutraukdami vieno ar daugiau vaistinių preparatų vartojimą.

Pacientų, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, stebėjimo trukmės nuo gydymo pabaigos iki paskutinio įvertinimo mediana buvo maždaug 177 savaitės. Paskutinio įvertinimo metu 64% pacientų, kuriems pasireiškė periferinė neuropatija, jų periferinės neuropatijos simptomai išnyko arba pagerėjo. Trukmės nuo periferinės neuropatijos simptomų pasireiškimo iki išnykimo arba pagerėjimo mediana buvo 19,0 savaičių (svyravo nuo 0 savaičių iki 205 savaičių).

Su infuzija susijusios reakcijos

Monoterapija

ISR, tokios kaip galvos skausmas, išbėrimas, nugaros skausmas, vėmimas, šurpulys, pykinimas, dusulys, niežulys ir kosulys, buvo nustatytos 13% pacientų. Buvo pranešta apie anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių). Anafilaksinės reakcijos simptomai gali apimti, bet neapsiriboja dilgėline, angioneurozine edema, hipotenzija ir bronchospazmu.

Kombinuotas gydymas

ISR, tokios kaip galvos skausmas, išbėrimas, nugaros skausmas, vėmimas, šurpulys, pykinimas, dusulys, niežulys, kosulys, skausmas infuzijos vietoje ir karščiavimas, buvo nustatytos 8% pacientų. Buvo pranešta apie anafilaksines reakcijas (žr. 4.4 skyrių). Anafilaksinės reakcijos simptomai gali apimti, bet neapsiriboja dilgėline, angioneurozine edema, hipotenzija ir bronchospazmu.

Imunogeniškumas

Klinikinių tyrimų metu pacientai periodiškai buvo tiriama dėl antikūnų prieš brentuksimabo vedotiną susidarymo, naudojant jautrą elektrochemiliuminescencinį imuninės analizės metodą. Su infuzija susijusios reakcijos buvo dažniau nustatytos pacientams, kuriems išsivystė antikūnai prieš brentuksimabo vedotiną, lyginant su pacientais, kuriems nustatytas laikinai teigiamas ar neigiamas rezultatas.

Antikūnų prieš brentuksimabo vedotiną buvimas nebuvo tiesiogiai susijęs su kliniškai reikšmingu brentuksimabo vedotino kiekio sumažėjimu ir nesumažino brentuksimabo vedotino veiksmingumo. Nors antikūnų prieš brentuksimabo vedotiną buvimas nebūtinai sąlygoja ISR, stebėtas didesnis ISR dažnis pacientams, kurie yra nuolat teigiami vaistinio preparato antikūnų (angl. *anti-drug antibodies*, ADA) atžvilgiu, lyginant su pacientais, kurie ADA teigiami yra tik laikinai ir tais, kurie ADA atžvilgiu niekada nebuvo teigiami.

Brentuksimabo vedotino klirensa padidėjimo tendencija stebėta pacientams vaikams, kuriems nustatyti teigiami ADA. Nė vienam iš pacientų, kurių amžius < 12 metų (0 iš 11) nebuvo, o 2 pacientams, kurių amžius ≥ 12 metų (2 iš 23) buvo nustatyti nuolat teigiami ADA.

Vaikų populiacija

Saugumas buvo įvertintas 1/2 fazės tyrimo metu, kuriame dalyvavo 7-17 metų pacientai vaikai (n = 36), sergantys recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia (r/gn) HL ir sADLL (žr. 5.1 skyrių). Šiame tyrime, kuriame dalyvavo 36 pacientai, naujų saugumo problemų nenustatyta.

Senyviems pacientams

Monoterapija

Saugumo senyviems pacientams duomenys iš esmės atitiko saugumo suaugusiems pacientams duomenis. Vis dėlto senyvi pacientai gali būti labiau linkę į reiškinius, tokius kaip pneumonija, neutropenija ir febrili neutropenija.

Kombinuotas gydymas

Senyviems pacientams (≥ 60 metų amžiaus; n = 186 [21%]) nepageidaujamų reiškinių dažnis buvo panašus visose gydymo grupėse. Senyviems pacientams nustatyta daugiau sunkių nepageidaujamų reiškinių ir dozės keitimo atvejų (įskaitant dozių atidėjimą, sumažinimą ir nutraukimą), palyginti su visa tyrimo populiacija. Vyresnis amžius buvo febrilios neutropenijos rizikos faktorius abiejų gydymo grupių pacientams. Senyviems pacientams, kuriems buvo skirta pirminė profilaktika G-CSF, neutropenija ir febrili neutropenija pasireiškė rečiau negu tiems, kuriems pirminė profilaktika G-CSF nebuvo skirta.

Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

4.9 Perdozavimas

Nėra žinomo priešnuodžio perdozavus ADCETRIS. Perdozavimo atveju pacientas turi būti atidžiai stebimas dėl nepageidaujamų reakcijų, ypač neutropenijos, ir turi būti skiriamas palaikomasis gydymas (žr. 4.4 skyrių).

5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – priešnavikiniai vaistai; kiti priešnavikiniai vaistai; monokloniniai antikūnai, ATC kodas – L01XC12

Veikimo mechanizmas

Brentuksimabas vedotinas – tai AVJ, kuris perneša priešnavikinį vaistą, nulemiantį apoptotinę CD30 ekspresuojančių navikų ląstelių žūtį. Iki klinikiniai duomenys rodo, kad biologinis brentuksimabo vedotino aktyvumas sąlygotas daugiapakopio proceso. AVJ prijungimas prie CD30, esančio ant ląstelių paviršiaus, sukelia AVJ-CD30 komplekso internalizaciją, kuris vėliau pernešamas į lizosomų kompleksą. Ląstelės viduje vienintelis nustatytas veiklus komponentas, MMAE, išlaisvinamas proteolizinio skilimo būdu. MMAE prisijungimas prie tubulino sutrikdo mikrotubulių tinklo veiklą

ląstelės viduje, sustabdo ląstelės ciklą ir nulemia apoptotinę CD30 ekspresuojančių naviko ląstelių žūtį.

Klasikinei HL, sADLL ir OTLL potipiams (įskaitant MF ir poADLL) būdinga CD30 kaip antigeno ekspresija ant vėžinių ląstelių paviršiaus. Ši ekspresija nepriklauso nuo ligos būklės, terapijos pakopos ar transplantanto būklės. Tai CD30 daro terapinės intervencijos taikiniu. Į CD30 nukreipto veikimo mechanizmo dėka brentuksimabas vedotinas gali būti atsparus cheminiam rezistentiškumui, kadangi pacientams, kurie nereaguoja į chemoterapiją daugeliu vaistinių preparatų, būdinga nuolatinė CD30 ekspresija, ir tai nepriklauso nuo ankstesnio transplantanto būklės. Biologinis pacientų, kuriems yra recidyvuojanti arba gydymui nepasiduodanti klasikinė HL, sADLL ir kuriems AKLT anksčiau taikyta arba netaikyta ir CD30+ OTLL po bent 1 ankstesnio sisteminio poveikio gydymo būdo, gydymo šiuo vaistiniu preparatu pagrindimas remiasi į CD30 nukreiptu veikimo mechanizmu, nuolatinė CD30 ekspresija klasikinės HL, sADLL ir CD30+ OTLL metu, gydomojo poveikio spektru bei klinikiniais duomenimis, gautais gydant vėžines CD30 teigiamas ligas po ankstesnio daugiapakopio gydymo.

Kitų susijusių funkcijų antikūnų dalyvavimas mechanizme nebuvo atmestas.

Farmakodinaminis poveikis

Širdies elektrofiziologija

Keturiasdešimt šeši (46) pacientai, kuriems yra CD30 ekspresuojantys hematologiniai navikai buvo, buvo įvertinami iš 52 pacientų, kuriems buvo skirta 1,8 mg/kg brentuksimabo vedotino kas 3 savaites kaip I fazės, vienos tiriamojo gydymo grupės, atviro, daugiacentrio širdies saugumo tyrimo dalis. Pirminis tikslas buvo įvertinti brentuksimabo vedotino poveikį širdies skilvelių repoliarizacijai ir iš anksto numatyta pagrindinė vertinamoji baigtis buvo QTc pokytis nuo atskaitos taško prieš gydymą daugybiniuose laiko taškuose 1 ciklo metu.

Viršutinis vidutinio poveikį QTc 90% pasikliautinis intervalas (PI) buvo < 10 ms kiekviename 1 ciklo ir 3 ciklo po atskaitos laiko taške. Šie duomenys rodo, kad kliniškai reikšmingas QT pailgėjimas dėl brentuksimabo vedotino, skiriant jo 1,8 mg/kg doze kas 3 savaites pacientams, kuriems yra CD30 ekspresuojantys navikai, neįvyksta.

Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

Hodžkino limfoma

C25003 tyrimas

ADCETRIS veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atsitiktinių imčių, atvirame, 2 gydymo grupių daugiacentriniame tyrime, kuriame dalyvavo 1 334 pacientai, sergantys anksčiau negydyta išplitusia HL ir kuriems kartu buvo taikoma chemoterapija (doksorubicinu [A], vinblastinu [V] ir dakarbazinu [D] [AVD]). Visiems pacientams buvo histologiškai patvirtinta CD-30 ekspresuojanti liga. Šešiasdešimt du procentai pacientų turėjo židinių ne limfmazgiuose. Iš 1 334 pacientų 664 pacientai buvo atsitiktinai atrinkti į ADCETRIS + AVD gydymo grupę, o 670 pacientų buvo atsitiktinai atrinkti į ABVD (doksorubicino [A], bleomicino [B], vinblastino [V] ir dakarbazino [D]) gydymo grupę ir stratifikuoti pagal Tarptautinio prognozės veiksnių projekto (angl. *International Prognostic Factor Project (IPFP)*) patvirtintų rizikos faktorių skaičių ir regioną. Pacientai buvo gydomi 1-ą ir 15-ą kiekvieno 28 dienų ciklo dienomis 1,2 mg/kg ADCETRIS doze, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną, kartu su 25 mg/m² doksorubicino, 6 mg/m² vinblastino ir 375 mg/m² dakarbazino. Vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo 6 (ribos nuo 1 iki 6 ciklų). Pacientų charakteristikų prieš gydymą ir ligos ypatybių santrauka pateikta 6 lentelėje. Abejose grupėse reikšmingų pacientų ir ligos charakteristikų skirtumų nebuvo.

6 lentelė: Pacientų prieš gydymą ir ligos charakteristikų santrauka III fazės anksčiau negydytos HL tyrimo metu

Pacientų charakteristikos	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Amžiaus mediana (intervalas)	35 metai (18-82)	37 metai (18-83)
≥ 65 metų amžiaus pacientai, n (%)	60 (9)	62 (9)
Lytis, n (%)	378 V (57) 286 M (43)	398 V (59) 272 M (41)
ECOG įvertinimas, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Nežinoma	0	2
Ligos charakteristikos		
Laiko nuo HL diagnozės nustatymo iki pirmos dozės skyrimo mediana (intervalas)	0,92 mėn. (0,1-21,4)	0,89 mėn. (0,0-81,4)
Ligos stadija ^a pirminės HL diagnozės metu, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Netaikytina	1 (< 1)	1 (< 1)
Nežinoma	0	2 (< 1)
Išplitimas už limfmazgių ribų diagnozės nustatymo metu, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b rizikos faktoriai, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Išplitimas į kaulų čiulpus diagnozės metu ar tyrimo pradžioje, n (%)	147 (22)	151 (23)
B simptomai ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Stadija pagal Ann Arbor.

^b IPFP – Tarptautinis prognozės veiksnių projektas.

Pagrindinė C25003 tyrimo vertinamoji baigtis buvo modifikuotas IBP (mIBP), įvertintas nepriklausomos priežiūros organizacijos (angl. *Independent Review Facility*) (IRF) ir kuris apibrėžiamas kaip laikas nuo randomizacijos iki ligos progresavimo, mirties ar nustatyto nevisiško atsako (nVA) užbaigus pirmos eilės gydymą (pagal IRF įvertinimą), po kurio taikytas tolesnis priešvėžinis gydymas. Modifikuotas įvykio laikas buvo po pirmos eilės gydymo užbaigimo atlikto pirmojo PET skenavimo, rodančio visiško atsako (VA) nebuvimą, kuris apibrėžiamas kaip ≥ 3 balai pagal Deauville skalę, data. Modifikuoto IBP mediana pagal IRF vertinimą nebuvo pasiektas nei vienoje gydymo grupėje. Ketinimo gydyti (angl. *intent-to-treat* [ITT]) populiacijos rezultatai parodė statistiškai reikšmingą modifikuoto IBP rodiklio pagerėjimą ADCETRIS + AVD grupėje, esant 0,770 (95% PI, 0,603; 0,983, p = 0,035) stratifikuotam rizikos santykiui, rodančiam, kad modifikuoto IBP įvykių rizika ADCETRIS + AVD grupėje sumažėjo 23%, palyginti su ABVD.

Iš anksto numatyta mIBP rodmenų analizė pacientų pogrupiuose pagal ligos stadiją parodė, kad IV stadijos ligos pacientams buvo didesnis poveikis, palyginti su ITT populiacija, kai nestratifikuotas rizikos santykis buvo 0,71 (95% PI, 0,53; 0,96), atitinkantis IBP įvykių rizikos ADCETRIS + AVD grupėje sumažėjimą 29%, palyginti su ABVD. Iš ITT populiacijos 846 pacientai (64%) sirgo IV stadijos liga.

7 lentelėje pateikti modifikuoto IBP ir bendrojo išgyvenamumo (BI) rodmenų veiksmingumo rezultatai ITT populiacijoje ir pacientams, sergantiems IV stadijos liga.

7 lentelė: Anksčiau negydytos HL gydymo veiksmingumo rezultatai pacientams, gydytiems 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD 28 dienų ciklo 1-ą ir 15-ą dienomis (ITT ir IV stadija)

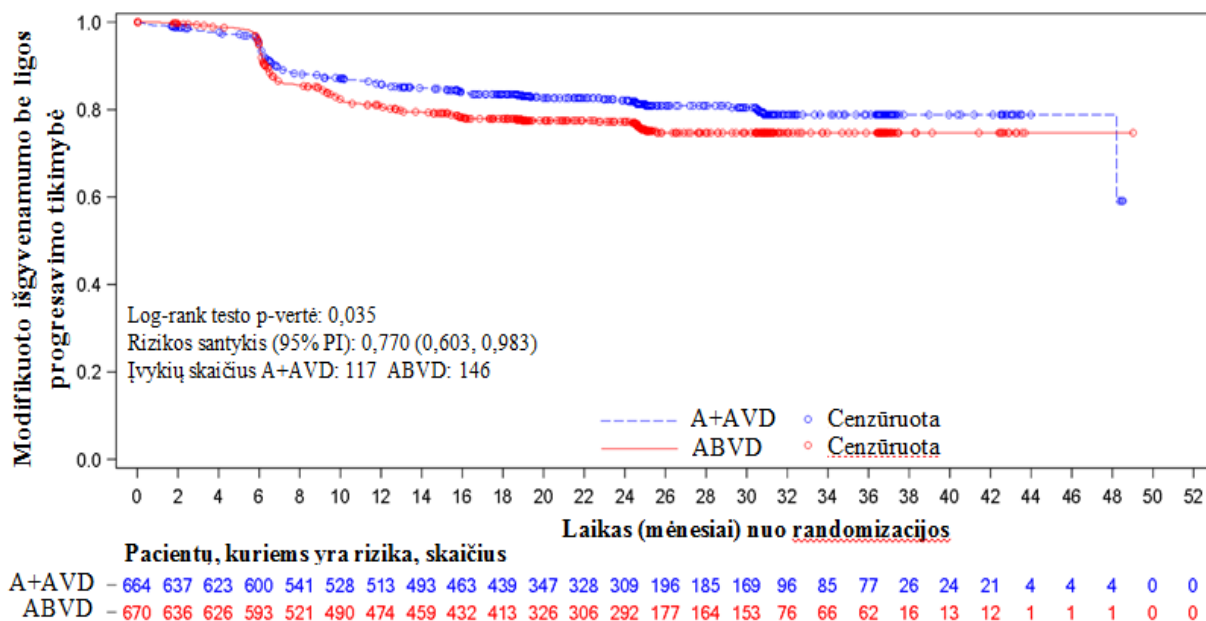
	Ketinimo gydyti (ITT) populiacija			Pacientai, sergantys IV stadijos liga		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratifikuotas rizikos santykis ir p-vertė	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Nestratifikuotas rizikos santykis ir p-vertė ^c
Įvykių skaičius (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% PI [0,60; 0,98]) p-vertė = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% PI [0,53; 0,96]) p-vertė = 0,023
IRF įvertintas apskaičiuotasis mIBP ^a 2-aisiais metais (%)	82,1 (95% PI [78,8; 85,0])	77,2 (95% PI [73,7; 80,4])		82,0 (95% PI [77,8; 85,5])	75,3 (95% PI [70,6; 79,3])	
Bendrasis išgyvenamumas ^b Mirčių skaičius (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% PI [0,45; 1,18]) p-vertė = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% PI [0,27; 0,97]) p-vertė = 0,037

^a Analizės metu modifikuoto IBP stebėjimo trukmės mediana abiem gydymo grupėms buvo 24,6 mėnesio.

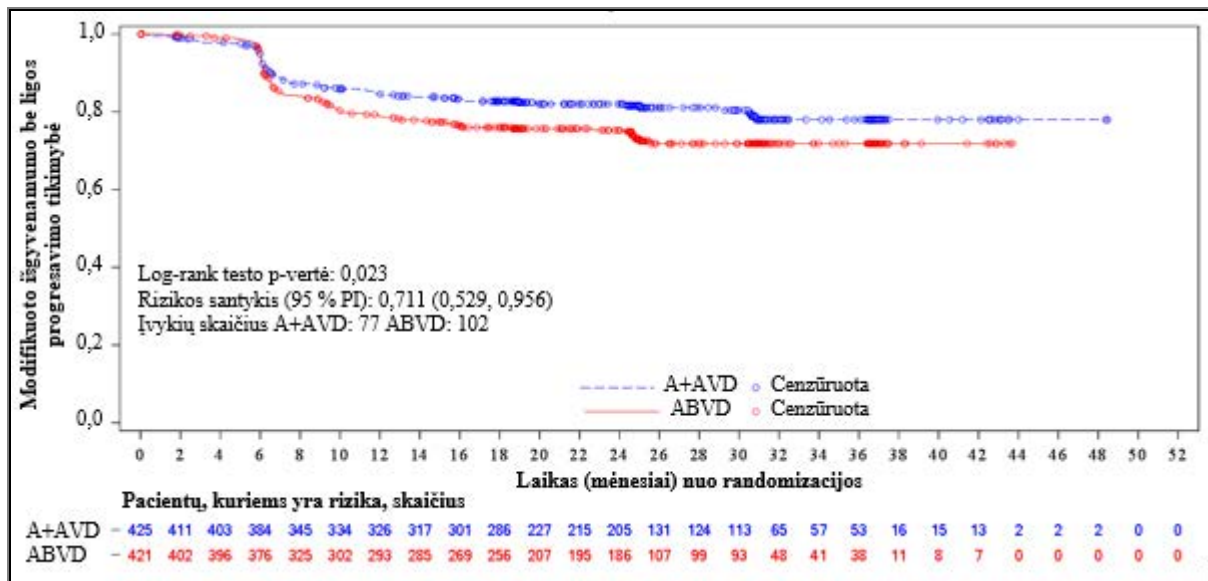
^b Išankstinės BI analizės duomenys.

^c p vertė IV stadijos ligai nekoreguojama dėl daugialypiškumo.

1 pav.: Modifikuotas išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRF ITT populiacijoje (ADCETRIS + AVD, palyginti su ABVD)



2 pav.: Modifikuotas išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRF pacientams, sergantiems IV stadijos liga (ADCETRIS + AVD, palyginti su ABVD)



Kitos antrinės veiksmingumo vertinamosios baigtys, įskaitant VA dažnį ir OAD randomizacijos režimo pabaigoje, VA dažnį pirmos eilės gydymo pabaigoje ir neigiamų PET tyrimų rezultatų dažnį 2 ciklo pabaigoje, atsako trukmę (AT), visiškos remisijos trukmę (VRT), išgyvenamumą be ligos pasireišimo (IBLP) ir išgyvenamumą be įvykių (IBĮ), buvo ADCETRIS + AVD naudai tiek ITT, tiek IV stadijos populiacijoje.

ITT populiacijoje buvo atliktos iš anksto numatytos modifikuoto IBP pagal IRF rodmenų analizės pacientų pogrupuose pagal amžių, regioną, vėžio stadiją prieš pradėdant gydymą, židinius ne limfmazgiuose prieš pradėdant gydymą, IPFP rizikos faktorių skaičių, B simptomus prieš pradėdant gydymą, 2 ciklo PET vertinimą, 2 ciklo PET balą pagal Deauville skalę ir pagal tai, ar buvo skirtas alternatyvus pirmos eilės gydymas (APEG). Analizės rezultatai buvo ADCETRIS + AVD vartojusių pacientų naudai, palyginti su pacientais, kurie daugumoje pogrupių vartojo ABVD. Lyginant veiksmingumą senyvų pacientų populiacijai (≥ 60 metų amžiaus pacientai [$n = 186$] [RS = 1,00, 95% PI (0,58; 1,72)] ir ≥ 65 metų amžiaus pacientai ($n = 122$) [RS = 1,01, 95% PI (0,53, 1,94)]) ir pacientams, neturintiems židinių ne limfmazgiuose ($n = 445$) (RS = 1,04, 95% PI [0,67, 1,62]) kliniškai reikšmingo skirtumo tarp abiejų grupių nebuvo.

Pacientams su IV stadijos liga buvo atliktos *Post-hoc* modifikuoto IBP pagal IRF rodmenų analizės pacientų pogrupuose pagal amžių, regioną, židinius ne limfmazgiuose prieš pradėdant gydymą, IPFP rizikos faktorių skaičių, B simptomus prieš pradėdant gydymą, ECOG būklę prieš pradėdant gydymą ir lytį. Analizės rezultatai buvo ADCETRIS + AVD vartojusių pacientų naudai, palyginti su pacientais, kurie daugumoje pogrupių vartojo ABVD. mIBP (pagal IRF) rodmenų rezultatai IV stadijos liga sergančių pacientų, kuriems buvo nustatytas išplitimas ne limfmazgiuose ($n = 722$) [RS = 0,69, 95% PI (0,50; 0,94)], grupėje parodė naudingą poveikį. Pacientams, sergantiems IV stadijos liga, kuriems nebuvo ligos išplitimo ne limfmazgiuose ($n = 85$) [RS = 1,49, 95% PI (0,51; 4,31)], analizės metu nauda nenustatyta. Šių duomenų reikšmė pacientams, sergantiems IV stadijos liga, kuriems nebuvo ligos išplitimo ne limfmazgiuose, dėl mažo pacientų skaičiaus ir žemo įvykių dažnio (14 įvykių) nėra nustatyta. Veiksmingumas buvo A + AVD grupės senyvų pacientų su IV stadijos liga (≥ 60 metų amžiaus pacientai [$n = 118$] [RS = 0,80, 95% PI (0,42; 1,53)] ir ≥ 65 metų amžiaus pacientams [$n = 78$] [RS = 0,78, 95% PI (0,36; 1,67)]) naudai, palyginti su senyvais pacientais ITT populiacijoje.

ITT populiacijoje 33% mažiau ITT populiacijos pacientų, gydytų ADCETRIS + AVD, buvo taikyta tolesnė gelbėjamoji chemoterapija ($n = 66$) ir didelių dozių chemoterapija bei transplantacija ($n = 36$), palyginti su gydytais ABVD (atitinkamai $n = 99$ ir $n = 54$). IV stadijos populiacijoje 35% mažiau ADCETRIS + AVD gydytų pacientų buvo taikyta tolesnė gelbėjamoji chemoterapija ($n = 45$),

palyginti su gydytais ABVD (n = 69), ir 22% mažiau ADCETRIS + AVD gydytų pacientų buvo taikyta didelių dozių chemoterapija ir transplantacija (n = 29), palyginti su gydytais ABVD (n = 37).

Pagal Europos vėžio tyrimų ir gydymo organizacijos Gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire* (EORTC-QLQ-C30)), kliniškai reikšmingas skirtumas tarp abiejų gydymo grupių tiek ITT, tiek IV stadijos populiacijose nenustatytas.

SGN35-005 tyrimas

ADCETRIS veiksmingumas ir saugumas buvo vertinami atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, placebo kontroliuojamame, 2 gydymo grupių daugiacentriniame tyrime, kuriame dalyvavo 329 pacientai su HL, esant ligos atkryčio ar progresavimo rizikai po AKLT. Į tyrimą buvo neįtraukti pacientai, kai buvo žinomas ligos išplitimas į smegenis ar smegenų dangalus, įskaitant ankstesnį sirgimą PDL. Pacientų charakteristikas žr. 8 lentelėje. Iš 329 pacientų 165 buvo atsitiktinai atrinkti į gydymo grupę, o 164 atsitiktinai atrinkti į placebo grupę. Tyrimo metu pacientai gavo pirmąją dozę pasveikę po AKLT (po AKLT praėjus 30–45 dienoms). Pacientams kas 3 savaites iki 16 ciklų buvo leidžiama į veną po 1,8 mg/kg ADCETRIS ar atitinkamo placebo per 30 minučių laikotarpį.

Tinkami dalyvauti tyrime pacientai privalėjo turėti bent vieną iš šių rizikos faktorių:

- HL, kuri buvo atspari pirmo pasirinkimo gydymui
- Recidyvuojanti ar progresuojanti HL, pasireiškusi nuo pirmo pasirinkimo gydymo pabaigos praėjus < 12 mėnesių
- Išplitimas ne limfmazgiuose atkryčio iki AKLT metu, įskaitant mazginių struktūrų išplitimą ne limfmazgiuose į šalia esančius gyvybiškai svarbius organus

8 lentelė: pradinių pacientų ir ligos charakteristikų santrauka III fazės HL po AKLT tyrimo metu

Paciento charakteristikos	ADCETRIS n = 165	Placebas n = 164
Amžiaus mediana, metais (intervalas)	33 metai (18-71)	32 metai (18-76)
Lytis	76 V (46%)/89 M (54%)	97 V (59%)/67 M (41%)
ECOG įvertinimas		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Ligos charakteristikos		
Ankstesnės chemoterapijos schemų skaičiaus mediana (intervalas)	2 (2–8)	2 (2–7)
Laiko mediana nuo HL diagnozės nustatymo iki pirmosios dozės (intervalas)	18,7 mėn. (6,1–204,0)	18,8 mėn. (7,4–180,8)
Ligos stadija pradinės HL diagnozės metu		
I stadija	1 (1%)	5 (3%)
II stadija	73 (44%)	61 (37%)
III stadija	48 (29%)	45 (27%)
IV stadija	43 (26%)	51 (31%)
Nežinoma	0	2 (1%)
PET skenavimo duomenys prieš AKLT		
FDG KAUPIMASIS	64 (39%)	51 (31%)
FDG NEIGIAMAS	56 (34%)	57 (35%)
NEATLIKTA	45 (27%)	56 (34%)
Išplitimas už limfmazgių ribų atkryčio prieš AKLT metu	54 (33%)	53 (32%)
B simptomai ^a	47 (28%)	40 (24%)
Geriausias atsakas į gelbstimąjį gydymą prieš AKLT ^b		
Visiškas atsakas	61 (37%)	62 (38%)
Dalinis atsakas	57 (35%)	56 (34%)
Stabili liga	47 (28%)	46 (28%)
HL būseną pirmosios pasirinktos standartinės chemoterapijos pabaigoje ^b		
Gydymui atspari	99 (60%)	97 (59%)
Atkrytis gydymui pasireiškė < 12 mėn.	53 (32%)	54 (33%)
Atkrytis pasireiškė > 12 mėn.	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Gydymui atsparios ligos, jei progresuojant ar įvykus atkryčiui po pirmojo pasirinkto gydymo.

^{b.} Stratifikacijos faktoriai atsitiktinės atrankos metu.

Veiksmingumo rezultatai pateikti 9 lentelėje. IBP pagrindinė vertinamoji baigtis buvo pasiekta: nustatytas 18,8 mėnesių IBP trukmės medianos skirtumas gydymo grupės naudai.

9 lentelė: HL pacientų su padidėjusia ligos atkryčio ar progresavimo rizika po AKLT, gydytų 1,8 mg/kg ADCETRIS kas 3 savaites, veiksmingumo rezultatai

	ADCETRIS n = 165	Placebas n = 164	Stratifikuotas rizikos santykis
Išgyvenamumas be ligos progresavimo^a	Mediana pagal IRF		
	42,9 mėn. (95% PI [30,4; 42,9])	24,1 mėn. (95% PI [11,5; -])	0,57 (95% PI [0,40; 0,81]) Stratifikuoto <i>log-rank</i> testo p = 0,001
	Mediana pagal tyrėją		
	Nepasiekta (95% PI [26,4; -])	15,8 mėnesio (95% PI [8,5; -])	0,5 (95% PI [0,36; 0,70]) ^b
Bendrasis išgyvenamumas	Mirčių skaičius (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% PI [0,67; 1,97])

a. Pirminės analizės metu abiejų tiriamųjų grupių stebėjimo laikotarpio trukmės mediana buvo 30 mėnesių (intervalas: nuo 0 iki 50).

b. IBP pagal tyrėją rodmeniui stratifikuotas *log-rank* testas nebuvo atliktas.

Buvo atliktos iš anksto numatytos IBP pagal IRF rodmenų analizės pacientų pogrupiuose pagal pacientų geriausią atsaką į gelbstimąjį gydymą iki AKLT, HL būseną po pirmojo pasirinkto gydymo, amžių, lytį, pradinį svorį, pradinį ECOG įvertinimą, gydymų iki AKLT skaičių, geografinį regioną, PET tyrimo duomenis iki AKLT, B simptomų pasireiškimą esant nesėkmingam pirmam pasirinktam gydymui ir išplitimo ne limfmazgiuose būseną iki AKLT. Šios analizės parodė pastovią ADCETRIS gavusių pacientų būklės pagerėjimo tendenciją palyginti su pacientais, gavusiais placebo, išskyrus ≥ 65 metų amžiaus pacientus (n = 8).

Gyvenimo kokybės skirtumų tarp gydymo ir placebo grupių pacientų nepastebėta. Medicininių išteklių naudojimo (angl. *Medical resource utilization*, MRU) analizė parodė, kad esant padidėjusiai HL atkryčio rizikai ADCETRIS grupės pacientai buvo rečiau hospitalizuojami ir rečiau lankėsi ambulatoriškai, taip pat pacientai ir jų slaugytojai rečiau nedirbo ar praleido kitas numatytas veiklas, palyginti su placebo grupės pacientais.

Atnaujinta analizė, atlikta po 3 metų stebėjimo, parodė išliekantį IBP rodmenų pagerėjimą pagal IRF (RS = 0,58 [95% PI (0,41; 0,81)]).

Post-hoc rizikos faktorių analizės

Post-hoc analizės buvo atliekamos siekiant įvertinti padidėjusios rizikos (rizikos faktorių skaičiaus) poveikį klinikiniam būklės pagerėjimui (10 lentelė). Reprezentatyvūs šių analizių rizikos faktoriai buvo:

- HL, kuri pasireiškė < 12 mėn. Arba pirmam pasirinktam gydymui atspari HL
- Geriausias DA arba SL atsakas į naujausią gelbstimąjį gydymą, kaip nustatyta atlikus KT ir (arba) PET skenavimą
- Išplitimas ne limfmazgiuose esant atkryčiui iki AKLT

- B simptomai esant atkryčiui iki AKLT
- Du ar daugiau ankstesnių gelbstimų gydymų.

Šių *post-hoc* analizių duomenys rodo padidėjusį klinikinio būklės pagerėjimo dažnį pacientams, turintiems du ar daugiau rizikos faktorių, tačiau nerodo jokie skirtumo pagal bet kurią atskirą rizikos faktorių. Pacientams su vienu ligos atkryčio ar progresavimo rizikos faktoriumi nebuvo stebėta jokie IBP ar BI rodmens pagerėjimo.

10 lentelė: IBP pagal IRF ir BI pagal rizikos faktorių skaičių III fazės HL po AKLT tyrime

Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRF						
	Rizikos faktorių skaičius = 1		Rizikos faktorių skaičius ≥ 2		Rizikos faktorių skaičius ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebas n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebas n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebas n = 84
Pacientų, kuriems progresavo liga arba kurie mirė, skaičius ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifikuotas rizikos santykis	1,65 (95% PI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95% PI [0,34; 0,71])		0,43 (95% PI [0,27; 0,68])	
Bendras išgyvenamumas						
	Rizikos faktorių skaičius = 1		Rizikos faktorių skaičius ≥ 2		Rizikos faktorių skaičius ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebas n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebas n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebas n = 84
Mirčių skaičius ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifikuotas rizikos santykis	7,94 (95% PI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95% PI [0,53; 1,67])		0,92 (95% PI [0,45; 1,88])	

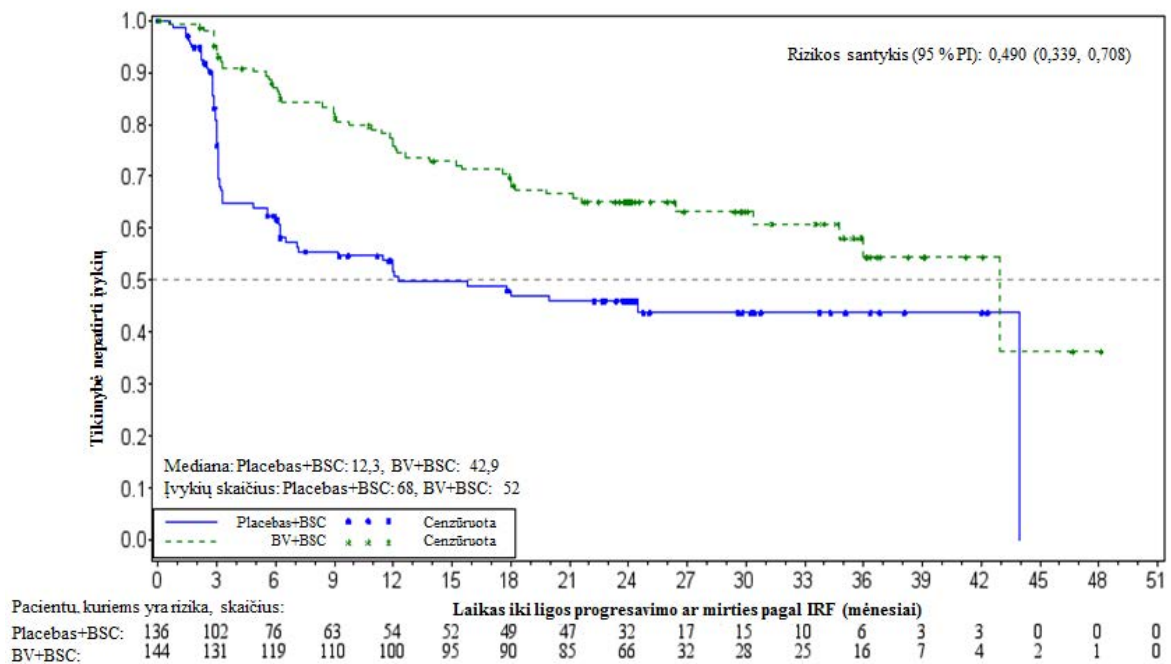
a. Mirtis arba nesant ankstesnio progresavimo, arba nepraleidus daugiau negu vieno įvertinimo apsilankymo.

b. Nurodo nestratifikuotos analizės rezultatus.

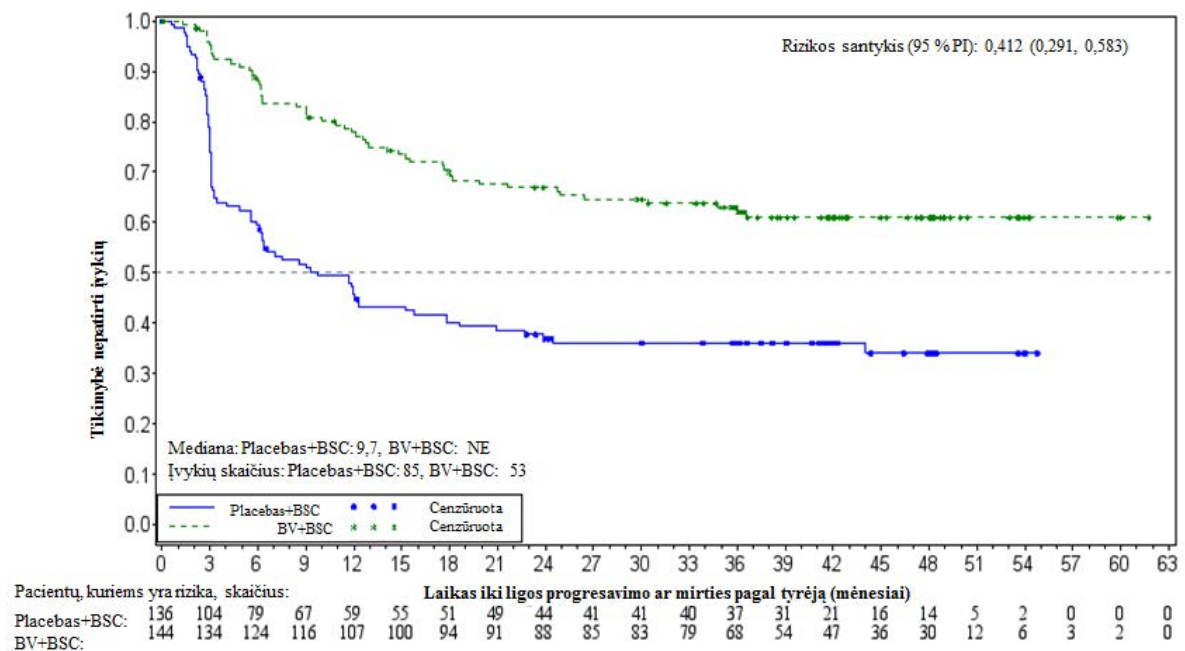
c. Įvykiai yra mirtis dėl bet kokios priežasties.

Atnaujintos analizės metu (po 3 metų stebėjimo) nustatyta, kad pacientams, turintiems 2 ir daugiau rizikos faktorių, IBP pagal IRF rodmens rizikos santykis buvo 0,49 (95% PI [0,34; 0,71]), o IBP pagal tyrėją rodmens rizikos santykis buvo 0,41 (95% PI [0,29; 0,58]) (žr. 3 ir 4 pav.).

3 pav.: Kaplano ir Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) IBP pagal IRF rodmens kreivė pacientams su ≥ 2 rizikos faktoriais



4 pav.: Kaplano ir Mejerio (angl. *Kaplan-Meier*) IBP pagal tyrėją rodmens kreivė pacientams su ≥ 2 rizikos faktoriais



SG035-0003 tyrimas

ADCETRIS kaip vienintelio vartojamo vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas patvirtinamajame, atviraime, vienos tiriamojo gydymo grupės daugiacentriniame tyrime su 102 tiriamaisiais pacientais, kuriems yra recidyvuojanti arba gydymui atspari HL. Pacientų prieš gydymą ir ligos charakteristikų santrauką žr. Toliau pateiktoje 11 lentelėje.

11 lentelė: Pacientų prieš gydymą ir ligos charakteristikų santrauka II fazės recidyvuojančios arba gydymui atsparios HL tyrimo metu

Pacientų charakteristikos	n = 102
Amžiaus mediana, metais (intervalas)	31 metai (15-77)
Lytis	48 V (47%)/54 M (53%)
ECOG būklė	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Taikyta AKLT	102 (100%)
Taiktos chemoterapijos schemas	3,5 (1-13)
Laikas nuo AKLT iki pirmojo atkryčio po transplantacijos	6,7 mėn. (0-131)
Histologiškai patvirtinta CD-30 ekspresuojanti liga	102 (100%)
Ligos charakteristikos	
Pirminis atsparumas pirmo pasirinkimo gydymui ^a	72 (71%)
Atsparumas naujausiai taikytam gydymui	43 (42%)
Prieš pradėdant gydymą B simptomai	35 (33%)
III stadija pradinėje diagnozėje	27 (26%)
IV stadija pradinėje diagnozėje	20 (20%)

^a. Pirminė atspari HL apibrėžiama kaip pilnos remisijos nepasiekimas arba progresavimas 3 mėnesių laikotarpyje po pirmo pasirinkimo gydymo taikymo.

Aštuoniolikai (18) pacientų (18%) buvo skirta 16 ADCETRIS ciklų; skirtų ciklų mediana buvo 9 (nuo 1 iki 16).

Atsakas į gydymą ADCETRIS buvo įvertintas nepriklausomos priežiūros organizacijos (angl. *Independent Review Facility*) (IRF), taikant peržiūrėtus piktybinės limfomos atsako kriterijus (angl. *Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Gydymo atsakas buvo įvertinamas atliekant spiralinę krūtines, kaklo, pilvo ir dubens KT; PET skenavimą ir analizuojant klinikinius duomenis. Atsako įvertinimas buvo atliktas 2, 4, 7, 10, 13 ir 16 ciklo metu, 4 ir 7 ciklo metu atliekant PET.

Objektyvaus atsako dažnis (OAD) kiekvieno IRF įvertinimo metu buvo 75% (76 iš 102 pacientų ketintų gydyti, (angl. *Intent-to-treat* [ITT] grupėje), naviko sumažėjimas buvo pasiektas 94% pacientų. Visiška remisija (VR) pasiekta 33% (34 iš 102 pacientų ITT grupėje). Vidutinis bendras išgyvenamumas (BI) yra 40,5 mėnesių (stebėjimo laiko (laiko iki mirties ar paskutinio kontakto) nuo pirmos dozės skyrimo, mediana buvo 35,1 mėnesių (diapazonas – nuo 1,8 iki 72,9+ mėnesių). Apskaičiuotasis bendrasis išgyvenamumo rodiklis po 5 metų buvo 41% (95% PI (31%, 51%)). Tyrėjo įvertinimai paprastai buvo suderinami su nepriklausomu tyrimų duomenų peržiūrėjimu. Iš gydytų pacientų, 8 atsaką į gydymą gavusiems pacientams buvo skirta alogeninė KLT. Daugiau veiksmingumo rezultatų žr. 12 lentelėje.

12 lentelė: Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui atsparia Hodžkino limfoma, gydytiems 1,8 mg/kg ADCETRIS kas 3 savaites

Geriausias klinikinis atsakas (n = 102)	IRF n (%)	95% PI
Objektyvaus atsako dažnis (VR + DR)	76 (75)	64,9; 82,6
Visiška remisija (VR)	34 (33)	24,3; 43,4
Dalinė remisija (DR)	42 (41)	NT
Ligos kontrolės dažnis (VR + DR+ SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Atsako trukmė	Vidurkis IRF	95% PI
Objektyvus atsako dažnis (VR + DR) ^a	6,7 mėnesių	3,6; 14,8
Visiška remisija (VR)	27,9 mėnesių	10,8; NT ^b
Bendras išgyvenamumas	95% PI	
Mediana	40,5 mėnesių	28,7; 61,9
Apskaičiuotasis 5 metų BI rodiklis	41%	31%; 51%

a. Atsako trukmės intervalas buvo nuo 1,2+ mėnesio iki 43+ mėnesių, stebėjimo trukmės nuo pirmos dozės pacientams, kuriems gautas objektyvus atsakas (OA), mediana per IRF buvo 9,0 mėnesių.

b. Negalima įvertinti

Žvalgomoji kiekvieno atskiro paciento duomenų analizė parodė, kad maždaug 64% HL sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti ADCETRIS klinikinio tyrimo SG035-0003 metu, pasireiškė klinikinis pagerėjimas matuojant ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresijos (IBP), lyginant su jų paskutiniu ankstesniu gydymu.

Iš 35 pacientų (33%), kuriems buvo B simptomų prieš pradėdant gydymą, 27 pacientams (77%) pasireiškė visų B simptomų išnykimas (po 0,7 mėnesių (mediana) nuo ADCETRIS gydymo pradžios).

HL pacientų, kurie nėra kandidatai kamieninių ląstelių transplantacijai (KLT), duomenys

C25007 tyrimas

IV fazės vienos tiriamojo gydymo grupės tyrimas buvo atliktas su recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia HL sergančiais pacientais (n = 60), kuriems prieš tai buvo taikytas bent vienas chemoterapinis gydymas ir kurie pradėdant gydymą ADCETRIS, nebuvo laikomi KLT kandidatais ar kandidatais chemoterapijai daugeliu vaistinių preparatų. Vidutinis gydymo ciklų skaičius buvo 7 (ribos nuo 1 iki 16 ciklų). Pacientai buvo gydomi 1,8 mg/kg ADCETRIS doze kas 3 savaites. Objektyvaus atsako dažnis (OAD) ITT populiacijoje kiekvieno IRF įvertinimo metu buvo 50% (95% PI, 37; 63%). Geriausias bendras VR atsakas nustatytas 7 pacientams (12%); DR nustatytas 23 pacientams (38%). Šiems 30 pacientų, laiko iki atsako mediana, kuri apibrėžiama kaip laikas nuo pirmosios dozės iki greičiausio DR ar VR buvo 6 savaitės (ribos nuo 5 iki 39 savaičių). Laiko mediana iki geriausio bendro atsako, kuri apibrėžiama kaip laikas nuo pirmosios dozės iki geriausio klinikinio atsako DR ar VR buvo 11 savaičių (ribos nuo 5 iki 60 savaičių). Dvidešimt aštuoniems pacientams (47%) po vidutiniškai 7 gydymo ADCETRIS ciklų (ribos nuo 4 iki 16 ciklų) vėliau buvo atlikta KLT. 32 pacientai (53%), kuriems vėliau nebuvo atlikta KLT taip pat buvo taikomi 7 gydymo ADCETRIS ciklai (ribos nuo 1 iki 16 ciklų).

Iš 60 tyrime dalyvavusių pacientų, 49 pacientams (82%) anksčiau buvo taikytas > 1 su vėžiu susijęs gydymas ir 11 pacientų (18%) anksčiau buvo taikytas 1 su vėžiu susijęs gydymas. OAD kiekvieno IRF įvertinimo metu buvo 51% (95% PI, [36%, 66%]) pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas > 1 su vėžiu susijęs gydymas ir 45% (95% PI [17%, 77%]) pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas 1 su vėžiu susijęs gydymas. Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas > 1 su vėžiu susijęs gydymas, geriausias bendras atsakas DR nustatytas 6 pacientams (12%); VR nustatytas 19 pacientų (39%). Pacientams, kuriems anksčiau buvo taikytas 1 su vėžiu susijęs gydymas, DR nustatytas 1 pacientui (9%) ir VR nustatytas 4 pacientams (36%). Iš 49 pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas > 1 su

vėžiū susijęs gydymas, 22 pacientams (45%) vėliau buvo atlikta KLT; iš 11 pacientų, kuriems anksčiau buvo taikytas 1 su vėžiū susijęs gydymas, 6 pacientams (55%) vėliau buvo atlikta KLT.

Duomenys taip pat buvo surinkti I fazės didinimo ir klinikinės farmakologijos tyrimų (n = 15) bei NPP (n = 26) metu tiriant pacientus, kurie sirgo recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia HL, kuriems nebuvo atlikta AKLT ir kurie kas 3 savaites vartojo 1,8 mg/kg kūno svorio ADCETRIS dozę.

Pradinės pacientų savybės rodė, kad prieš pirmąjį ADCETRIS pavartojimą taikytos kelios ankstesnės chemoterapijos schemas (jų skaičiaus mediana buvo 3, ribos – nuo 1 iki 7) reikiamo poveikio nesukėlė. Penkiasdešimt devyniems procentams (59%) pacientų pradinės diagnozės nustatymo metu liga buvo progresavusi (III ar IV stadijos).

Šio I fazės tyrimo rezultatai bei NPP metu gauta patirtis rodo, kad pacientams, kurie serga recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia HL ir kuriems nebuvo atlikta AKLT, gali būti pasiektas kliniškai reikšmingas atsakas (tai įrodo tyrėjo įvertintas 54% objektyvaus atsako dažnis ir 22% visiškos remisijos dažnis po 5 (mediana) gydymo ADCETRIS ciklų).

SGN35-006 tyrimas (kartotinio gydymo tyrimas)

Pacientų, kurie anksčiau reagavo į gydymą ADCETRIS (pasireiškė VR ar DR), kartotinio gydymo veiksmingumas buvo vertintas II fazės, atviro, daugiacentrio tyrimo metu. Dvidešimt pacientų, sergančių recidyvuojančia arba gydymui nepasiduodančia HL, vartojo pradinę 1,8 mg/kg, vienas pacientas – 1,2 mg/kg ADCETRIS dozę, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Gydymo ciklų mediana buvo 7 (ribos: nuo 2 iki 37 ciklų). Iš 20 įvertinamų HL sirgusių pacientų kartotinio gydymo ADCETRIS metu 6 (30%) pacientams pasireiškė VR, 6 (30%) – DR, OAD buvo 60%. Atsako trukmės mediana buvo 9,2 ir 9,4 mėnesio atitinkamai pacientams, kuriems pasireiškė OA (VR+DR) ir VR.

Sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma

Tyrimas SGN35-014

ADCETRIS veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atsitiktinių imčių, dvigubai koduotame, dvigubai maskuotame, veikliąja medžiaga kontroliuojamame daugiacentriame 452 pacientų, kuriems anksčiau nebuvo gydyta CD30+ PTLL, tyrime kartu vartojant ciklofosfamidą [C], doksorubiciną [H] ir prednizoną [P] [CHP]. Kad būtų galima įtraukti į tyrimą, pagal imunohistocheminį tyrimą CD30 ekspresija turėjo būti $\geq 10\%$. Į tyrimą buvo įtraukti tik CD30+ PTLL sergantys pacientai, kuriuos buvo galima gydyti taikant ciklofosfamido [C], doksorubicino [H], vinkristino [O] ir prednizono [P] (CHOP) režimą. ADCETRIS + CHP derinys nebuvo tirtas visiems PTLL potipiams. Įtraukti PTLL potipiai yra pateikti 13 lentelėje. 452 pacientai atsitiktine tvarka buvo suskirstyti į grupes: 226 pacientai priskirti į gydymo ADCETRIS + CHP grupę, o 226 – į gydymo CHOP grupę. Atsitiktinė atranka buvo stratifikuojama pagal ALK teigiamą sADLL ir visus kitus potipius bei Tarptautinio prognozės indekso (IPI) balą. Pacientai 1-ąją kiekvieno 21 dienos trukmės ciklo dieną buvo gydomi ADCETRIS skiriant intraveninę 30 minučių trukmės infuziją nuo 6 iki 8 ciklų + CHP. Vidutinis gautų ciklų skaičius buvo 6 (svyravo nuo 1 iki 8 ciklų); 70% pacientų gavo 6 gydymo ciklus, o 18% – 8 gydymo ciklus. 13 lentelėje pateikiama pradinių paciento ir ligos charakteristikų suvestinė.

13 lentelė: pradinių pacientų ir ligos charakteristikų suvestinė III fazės anksčiau negydytos PTLL tyrime (ITT ir sADLL)

Pacientų charakteristikos	ITT populiacija		sADLL populiacija ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Vidutinis amžius (intervalas)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Pacientai ≥ 65 metų (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Vyrai, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG būseną, 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)
Ligos charakteristikos				
Diagnozė pagal vietinį vertinimą, n (%) ^a				
sADLL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK teigiama	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK neigiama	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Periferinė T ląstelių limfoma (PTLL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NT	NT
Angioimunoblastinė T ląstelių limfoma (AITL)	30 (13)	24 (11)	NT	NT
Suaugusiųjų T ląstelių leukemija / limfoma (STLL)	4 (2)	3 (1)	NT	NT
Su enteropatija susijusi T ląstelių limfoma (EATL)	1 (0)	2 (1)	NT	NT
Vidutinis laikas nuo diagnozės iki pirmosios dozės mėnesiais (intervalas)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Ligos stadija pradinės PTLL diagnozės metu, n (%)				
I stadija	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
II stadija	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
III stadija	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
IV stadija	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI balas				
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)
Ekstranodalinis išplitimas diagnozės nustatymo metu, n (%)				
≤ 1 vieta	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 vieta	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Pradinė kaulų čiulpų biopsija – limfomos išplitimas, n (%)				
Taip	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Ne	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Pagal 2008 m. PSO klasifikaciją.

b. Pacientams, kuriems sADLL buvo diagnozuota vietoje.

Pagrindinė SGN35-014 tyrimo vertinamoji baigtis buvo išgyvenamumas be ligos progresavimo (IBP), įvertintas nepriklausomos priežiūros organizacijos (IRF), kuris apibrėžiamas kaip laikas nuo atsitiktinės atrankos iki pirmo dokumentuoto ligos progresavimo, mirties dėl bet kokios priežasties ar

vėlesnio priešvėžinio chemoterapinio gydymo likusiai ar progresuojančiai ligai paskyrimo datos, atsižvelgiant į tai, kas įvyksta pirmiau. Po gydymo taikoma konsoliduojanti spindulinė terapija, chemoterapija siekiant mobilizuoti periferines kamienines ląsteles arba konsoliduojanti autologinių arba alogeninių kamieninių ląstelių transplantacija nebuvo laikoma ligos progresavimu arba naujo priešvėžinio gydymo pradžia.

Pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys buvo IRF nustatytas IBP pacientams, kuriems centralizuotu būdu patvirtinta sADLL, visiškos remisijos (VR) rodiklis pagal IRF po gydymo tiriamuoju preparatu, bendras išgyvenamumas (BI) ir IRF nustatytas objektyvaus atsako dažnis (OAD) po gydymo tiriamuoju preparatu, kuris buvo bandomas nustatyta tyrimo procedūrų seka atsižvelgiant į IBP statistinį reikšmingumą, nustatytą IRF.

Tyrimo metu buvo pasiektos pagrindinė vertinamoji baigtis ir alfa apsaugotos pagrindinės antrinės vertinamosios baigtys, kurios buvo vertinamos hierarchiškai. IRF nustatyta IBP mediana ITT populiacijai buvo 48,2 mėnesio ADCETRIS + CHP grupėje, palyginus su 20,8 mėnesio CHOP grupėje. Stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,71 (95% PI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), kas reiškia, kad IBP reiškinių rizika ADCETRIS + CHP grupėje sumažėjo 29%, palyginti su CHOP grupe. Bendro išgyvenamumo stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,66 (95% PI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), kas reiškia, kad BI reiškinių rizika sumažėjo 34% ADCETRIS + CHP, palyginti su CHOP grupe.

IBP pagal IRF pacientams, sergantiems centralizuotu būdu patvirtinta sADLL, buvo iš anksto nurodyta svarbiausioji antrinė vertinamoji baigtis. IRF nustatyta IBP mediana buvo 55,7 mėnesio ADCETRIS + CHP grupėje, palyginus su 54,2 mėnesio CHOP grupėje. Stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,59 (95% PI, 0,42; 0,84), suderinamas su statistiškai reikšmingu IBP reiškinių rizikos sumažėjimu 41% ADCETRIS + CHP grupėje, palyginus su CHOP grupe (p vertė = 0,003), žr. 5 pav. ir 14 lentelę.

Pacientams su vietoje diagnozuota sADLL buvo atliktos pogrupių analizės. Bendro išgyvenamumo stratifikuotas rizikos santykis buvo 0,54 (95% PI: 0,34; 0,87), kas reiškia, kad BI reiškinių rizika sumažėjo 46% ADCETRIS + CHP grupėje, palyginti su CHOP grupe, žr. 6 pav. Gydymo pabaigoje IRF vertinimu nustatytas VR santykis buvo 71,0% ADCETRIS + CHP grupės pacientams, palyginti su 53,2% CHOP grupės pacientams, su 17,7% skirtumu (95% PI: 7,2%; 28,3%). Gydymo pabaigoje IRF vertinimu nustatytas OAD santykis buvo 87,7% ADCETRIS + CHP grupės pacientams, palyginti su 70,8% CHOP grupės pacientams, su 16,9% skirtumu (95% PI: 8,1%; 25,7%). Pacientų su ALK+ sADLL ir ALK- sADLL pogrupiuose IRF nustatytas IBP stratifikuotas rizikos santykis atitinkamai buvo 0,29 (95% PI: 0,11; 0,79) ir 0,65 (95% PI: 0,44; 0,95).

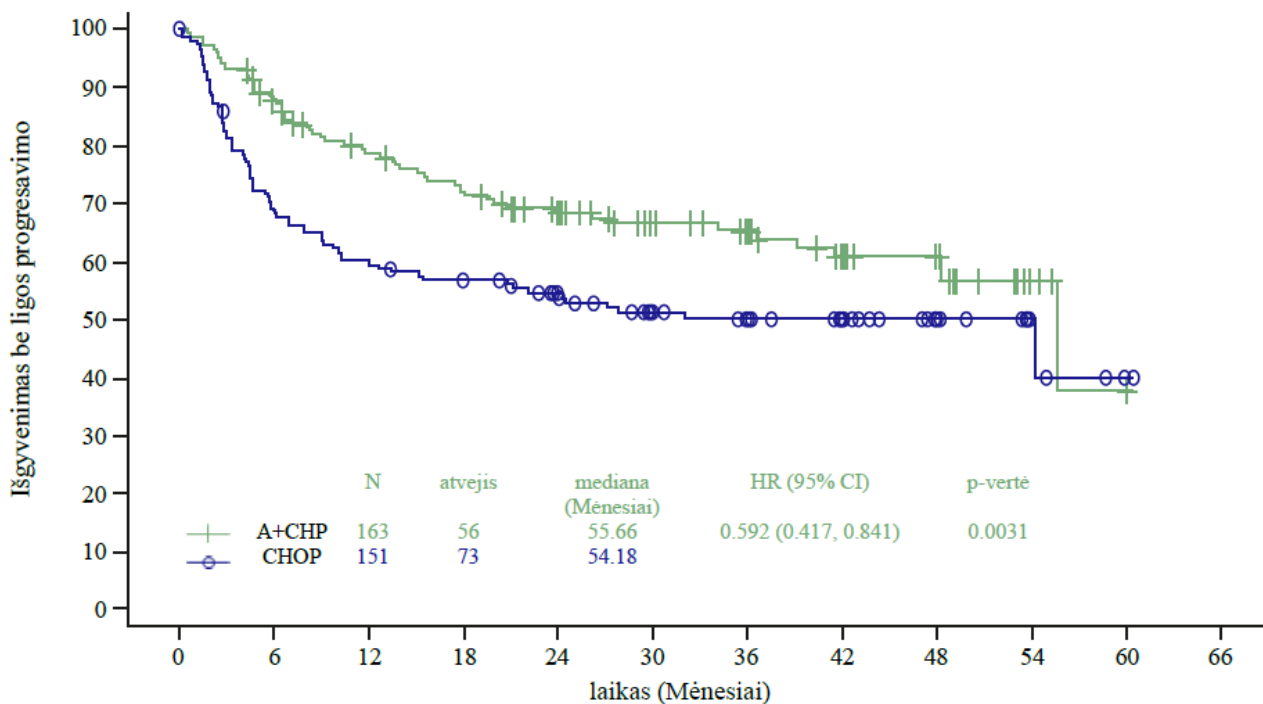
14 lentelė: 1,8 mg/kg ADCETRIS, vartojamo 3 savaitių trukmės ciklo 1-ąją dieną, veiksmingumo rezultatai pacientams su anksčiau negydyta sADLL

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
IBP pagal IRF		
Pacientų skaičius su IBP atveju, n (%)	56 (34)	73 (48)
IBP mediana, mėnesiais (95% PI)	55,66 (48,20, NĮ)	54,18 (13,44, NĮ)
Rizikos santykis (95% PI) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
p-vertė ^c	0,0031	
Numatomas IBP (95% PI)^d:		
6 mėnesiai	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 mėnesių	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 mėnesiai	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 mėnesiai	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
BI^e		
Mirčių skaičius (%)	29 (18)	44 (29)
BI mediana, mėnesiais (95% PI)	NĮ (NĮ, NĮ)	NĮ (NĮ, NĮ)
Rizikos santykis (95% PI) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
p vertė ^{c, f}	0,0096	
VR santykis^g		
% (95% PI)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
p vertė ^{f, h}	0,0004	
OAD^g		
% (95% PI)	88% (81,6%, 92,3%)	71% (62,9%, 77,8%)
p vertė ^{f, h}	< 0,0001	

VR = visiška remisija; IRF = nepriklausoma priežiūros tarnyba; NĮ = negalima įvertinti; OAD = objektyvaus atsako dažnis; IBP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

- IRF nustatyti IBP reiškiniai apskaičiuojami pacientams su centralizuotai patvirtinta sADLL, t. y., su n = 163 pacientais A + CHP grupėje ir n = 151 CHOP grupėje. BI, VR ir OAD apskaičiuoti pacientams su vietoje diagnozuota sADLL.
- Rizikos santykis (A + CHP/CHOP) ir 95% pasikliautiniai intervalai yra pagrįsti stratifikuotu Kokso proporcinės rizikos regresijos modeliu su stratifikavimo veiksniais (ALK teigiama sADLL, palyginti su visais kitais, ir tarptautinio prognozės indekso [IPI] balu tyrimo pradžioje). Rizikos santykis < 1 reiškia A + CHP grupės naudai.
- p vertė apskaičiuojama naudojant stratifikuotą logaritminių rangų kriterijų testą.
- IBP rodiklis nustatomas naudojant Kaplano-Mejerio metodus, o 95% PI apskaičiuojamas naudojant papildomo pakartotinio logaritmo transformacijos metodą.
- BI mediana stebėjimo laikotarpiu A + CHP grupėje buvo 38,5 mėnesio; CHOP grupėje – 41,0 mėnesio.
- p vertė nekoreguojama dėl daugialypiškumo.
- Atsakas pagal 2007 m. Tarptautinės darbo grupės kriterijus gydymo pabaigoje.
- p vertė apskaičiuojama naudojant stratifikuotą *Cochran-Mantel-Haenszel* testą.

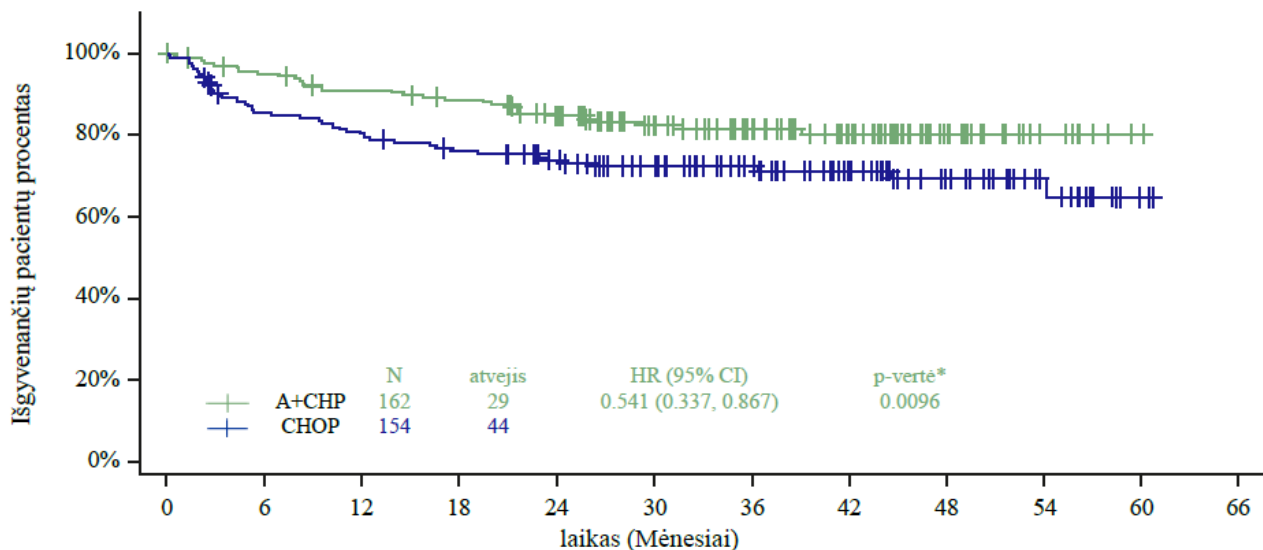
5 pav.: Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRF sADLL populiacijoje (ADCETRIS + CHP, lyginant su CHOP)



Rizikos grupės skaičius

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

6 pav.: Bendrasis išgyvenamumas sADLL populiacijoje (ADCETRIS + CHP, lyginant su CHOP)



Rizikos grupės skaičius

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

*bendrojo išgyvenamumo p-vertė nekoreguojama dėl daugialypiškumo.

SG035-0004 tyrimas

ADCETRIS kaip vienintelio vartojamo vaistinio preparato veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas atviraime, vienos tiriamojo gydymo grupės daugiacentriniame tyrime su 58 tiriamaisiais pacientais,

kuriems yra recidyvuojanti arba gydymui atspari sADLL. Atskaitos pacientų ir ligos charakteristikų santrauką žr. Toliau pateiktoje 15 lentelėje.

15 lentelė: pacientų prieš gydymą ir ligos charakteristikų II fazės recidyvuojančios arba gydymui atsparios sADLL tyrimo santrauka

Pacientų charakteristikos	n = 58
Amžiaus mediana, metais (intervalas)	52 metai (14-76)
Lytis	33 V (57%)/25 M (43%)
ECOG būklė ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Taikyta AKLT	15 (26%)
Taikytos chemoterapijos schemas (intervalas)	2 (1-6)
Histologiškai patvirtinta CD-30 ekspresuojanti liga	57 (98%)
Anaplazinės limfomos kinazės (ALK) neigiama liga	42 (72%)
Ligos charakteristikos	
Pirminis atsparumas pirmo pasirinkimo gydymui ^b	36 (62%)
Atsparumas naujausiai taikytam gydymui	29 (50%)
Atkrytis po naujausiai taikyto gydymo	29 (50%)
Prieš pradėdant gydymą B simptomai	17 (29%)
III stadija pradinėje diagnozėje	8 (14%)
IV stadija pradinėje diagnozėje	21 (36%)

a. Vienas pacientas prieš pradėdant gydymą buvo įvertintas kaip 2 būklės pagal ECOG, kas protokole numatoma kaip įtraukimo kriterijų neatitikimas.

b. Pirminė atspari sADLL apibrėžiama kaip pilnos remisijos nepasiekimas arba progresavimas 3 mėnesių laikotarpyje po pirmo pasirinkimo gydymo taikymo.

Laiko nuo pradinės sADLL diagnozės iki pirmos ADCETRIS dozės mediana buvo 16,8 mėnesiai.

Dešimčiai (10) pacientų (17%) buvo skirta 16 ADCETRIS ciklų; skirtų ciklų mediana buvo 7 (nuo 1 iki 16).

Atsakas į gydymą ADCETRIS buvo įvertintas nepriklausomos priežiūros organizacijos (*angl. Independent Review Facility*) (IRF), taikant peržiūrėtus piktybinės limfomos atsako kriterijus (*angl. Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Gydymo atsakas buvo įvertinamas atliekant spiralinę krūtines, kaklo, pilvo ir dubens KT; PET skenavimą ir analizuojant klinikinius duomenis. Atsako įvertinimas buvo atliktas 2, 4, 7, 10, 13 ir 16 ciklo metu, 4 ir 7 ciklo metu atliekant PET.

OAD per IRF įvertinimą buvo 86% (50 iš 58 pacientų ITT grupėje). VR buvo pasiekta 59% (34 iš 58 pacientų ITT grupėje), naviko sumažėjimas (bet kokio laipsnio) buvo pasiektas 97% pacientų. Įvertintas bendras išgyvenamumas 5-aisiais metais buvo 60% (95% PI [47%; 73%]). Stebėjimo laiko (laiko iki mirties ar paskutinio kontakto) nuo pirmosios dozės mediana buvo 71,4 mėnesio. Tyrėjo įvertinimai paprastai buvo suderinami su nepriklausomu tyrimų peržiūrėjimu. Iš gydytų pacientų, 9 pacientai, kuriems gautas atsakas buvo skirta alogeninė kamieninių ląstelių transplantacija (KLT) ir 9 pacientams, kuriems gautas atsakas – autologinė KLT. Daugiau veiksmingumo rezultatų žiūrėkite 16 lentelėje ir 7 pav.

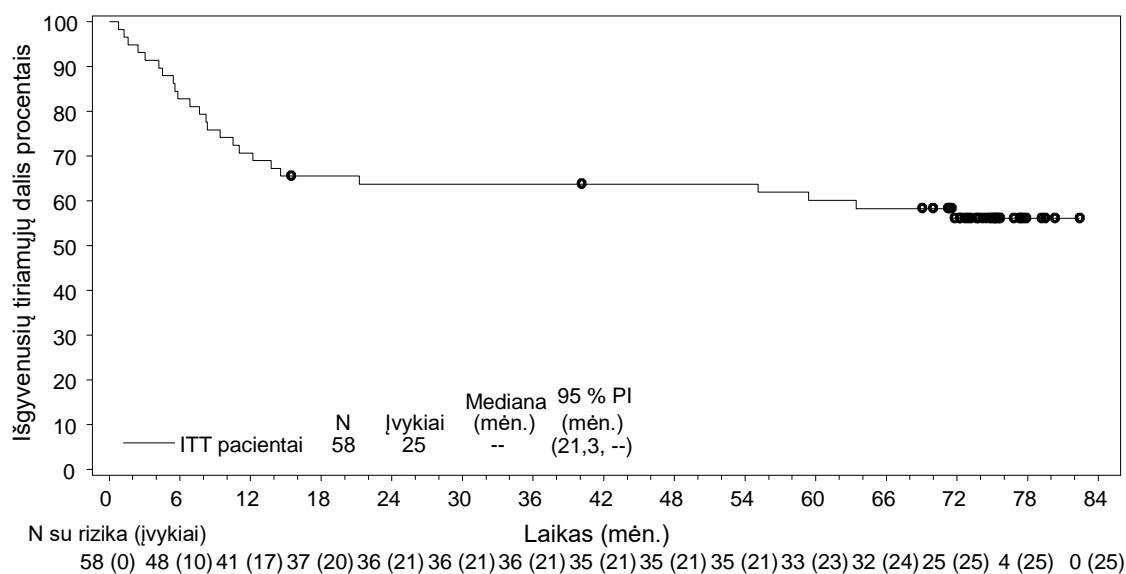
16 lentelė: Veiksmingumo rezultatai pacientams, sergantiems recidyvuojančia arba gydymui atsparia sADLL, gydytiems 1,8 mg/kg ADCETRIS kas 3 savaites

Geriausias klinikinis atsakas (n = 58)	IRF, n (%)	95% PI
Objektyvaus atsako dažnis (VR + DR)	50 (86)	74,6; 93,9
Visiška remisija (VR)	34 (59)	44,9; 71,4
Dalinė remisija (DR)	16 (28)	NA
Ligos kontrolės dažnis (VR + DR+ SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Atsako trukmė	Mediana pagal IRF	95% PI
Objektyvus atsakas (VR + DR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Visiška remisija (VR)	26,3	13,2; NĮ ^b
Išgyvenamumas be ligos progresavimo	Mediana pagal IRF	95% PI
Mediana	14,6	6,9; 20,6
Bendras išgyvenamumas	Mediana	95% PI
Mediana	Nepasiekta	21,3; NĮ ^b

a. Atsako trukmės intervalas buvo nuo 0,1 mėnesio iki 39,1+ mėnesių, stebėjimo nuo pirmos dozės pacientams, kuriems gautas objektyvus atsakas (OA), mediana pagal IRF buvo 15,5 mėnesių.

b. Negalima įvertinti

7 pav.: Kaplano ir Mejerio BI kreivė



Žvalgomoji kiekvieno atskiro paciento duomenų analizė parodė, kad maždaug 69% sADLL sirgusių pacientų, kurie buvo gydyti ADCETRIS klinikinio tyrimo SG035-0004 metu, pasireiškė klinikinis pagerėjimas matuojant ilgesniu išgyvenamumu be ligos progresijos (IBP), lyginant su paskutiniu anksčiau ankstesniu gydymu.

Iš 17 pacientų (29%), kuriems buvo B simptomų atskaitos metu, 14 pacientų (82%) pasireiškė visų B simptomų išnykimas (po 0,7 mėnesių (mediana) nuo ADCETRIS gydymo pradžios).

SGN35-006 tyrimas (kartotinio gydymo tyrimas)

Pacientų, kurie anksčiau reagavo į gydymą ADCETRIS (pasireiškė VR ar DR), kartotinio gydymo veiksmingumas buvo vertintas II fazės, atviro, daugiacentrio tyrimo metu. Septyni pacientai, sergantys recidyvuojančia sADLL, vartojo pradinę 1,8 mg/kg, vienas pacientas – 1,2 mg/kg ADCETRIS dozę, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites. Gydymo ciklą mediana buvo 8,5 (ribos: nuo

2 iki 30 ciklų). Iš 8 sADLL sirgusių pacientų 3 buvo kartotinai gydomi du kartus, todėl iš viso buvo 11 kartotinio gydymo atvejų. Kartotinio gydymo ADCETRIS metu 6 (55%) pacientams pasireiškė VR, 4 (36%) – DR, OAD buvo 91%. Atsako trukmės mediana buvo 8,8 ir 12,3 mėnesio atitinkamai pacientams, kuriems pasireiškė OA (VR+DR) ir VR.

Odos T ląstelių limfoma

C25001 tyrimas

ADCETRIS, kaip atskirai vartojamo vaistinio preparato, veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas pagrindiniame III fazės, atvirame, atsitiktinių imčių, daugiacentriniame tyrime su 128 tiriamaisiais pacientais, kuriems yra histologiškai patvirtinta CD30+ OTLL. CD30 teigiamas rezultatas apibrėžiamas kaip citoplazminio ir (arba) Golgi dažymu pagrįsto imunohistocheminio tyrimo pagalba nustatyta $\geq 10\%$ tikslinių limfoidinių ląstelių rodanti membrana (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Tinkamais dalyvauti tyrime buvo laikomi pacientai, kuriems diagnozuota grybiškoji granuloma (*mycosis fungoides* (MF)) arba pirminė odos anaplazinė didelių ląstelių limfoma (poADLL). Pacientai buvo stratifikuoti pagal ligos tipą ir atsitiktiniu būdu paskirstyti santykiu 1:1 į grupes, kuriose taikytas gydymas arba ADCETRIS, arba gydytojo pasirinktas gydymas, vartojant metotreksatą arba beksaroteną. poADLL sergantiems pacientams prieš tai buvo taikytas arba gydymas radiacija, arba bent 1 anksčiau taikytas sisteminio poveikio gydymo būdas; MF sergantiems pacientams anksčiau buvo taikytas bent 1 sisteminio poveikio gydymo būdas. Iš tyrimo pašalinti pacientai, kuriems diagnozuota kartu esanti sisteminė ADLL, Sezary sindromas ir kita ne Hodžkino limfoma (išskyrus limfatoidinę papuliozę [LiP]). Pacientai buvo gydomi ADCETRIS 1,8 mg/kg doze, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites iki 16 ciklų arba gydytojo pasirinktu metodu gydomi iki 48 savaičių. ADCETRIS grupėje gydymo ciklų skaičiaus mediana apytiksliai buvo 12 ciklų. Gydytojo pasirinkto gydymo grupėje, gydymo trukmės mediana (ciklų skaičius) beksaroteną vartojusiems pacientams buvo 16 savaičių (5,5 ciklo) ir 11 savaičių (3 ciklai) metotreksatą vartojusiems pacientams. 17 lentelėje pateikiama pacientų prieš gydymą ir ligos charakteristikų santrauka.

17 lentelė. Pacientų prieš gydymą ir ligos charakteristikų santrauka III fazės OTLL tyrimo metu (ITT populiacija)

Paciento charakteristikos	ADCETRIS n = 64	Gydytojo pasirinkimas (metotreksatas arba beksarotenas) n = 64
Amžiaus mediana, metais (intervalas)	62 metai (22-83)	58,5 metų (22-83)
≥ 65 metų amžiaus pacientai n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Lytis n (%)	33 V (52%)/31 M (48%)	37 V (58%)/27 M (42%)
ECOG būklė n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Ligos charakteristikos		
Anksčiau taikytų gydymo būdų skaičiaus mediana (intervalas)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Į odą nukreiptų gydymo būdų skaičiaus mediana (intervalas)	1 (0-6)	1 (0-9)
Sisteminio poveikio gydymo būdų skaičiaus mediana (intervalas)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Ankstyvoji (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Išplitusi (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
poADLL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Tik odos	9 (56)	11 (73)
Liga už odos ribų	7 (44)	4 (27)

^a Kiekvienoje tiriamojo gydymo grupėje vienam pacientui surinkti nepilni duomenys, todėl į šią lentelę neįtraukti.

Dažniausi anksčiau į odą nukreipti gydymo būdai ITT populiacijoje buvo radioterapija (64%), fototerapija (48%) ir ant odos vartojami steroidai (17%). Dažniausi anksčiau taikyti sisteminio poveikio gydymo būdai ITT populiacijoje buvo chemoterapija (71%), imunoterapija (43%) ir beksarotenas (38%).

Pagrindinė vertinamoji baigtis buvo bent 4 mėnesius besitęsiantis objektyvus atsako dažnis (OAD4) (laikotarpis nuo pirmojo iki paskutinio atsako ≥ 4 mėnesiai), kaip apibrėžta nepriklausomoje pasaulinio atsako balo (angl. *Global Response Score (GRS)*) apžvalgoje, kurią sudaro odos vertinimai (modifikuotas sunkumo vertinimo įrankis (angl. *Modified severity weighted assessment tool [mSWAT]*), atliekamas tyrėjo), mazginis ir visceralinis rentgenografinis įvertinimas, cirkuliuojančių Sézary ląstelių nustatymas (Olsen 2011). 18 lentelėje pateikiami OAD4 rezultatai ir kitos esminės antrinės vertinamosios baigtys.

18 lentelė. 1,8 mg/kg ADCETRIS doze kas 3 savaites gydytų OTLL sergančių pacientų (ITT populiacija), veiksmingumo rezultatai

	ADCETRIS (n = 64)	Gydytojo pasirinkimas (metotreksatas arba beksarotenas) n = 64
Objektyvus atsako dažnis, besitęsiantis bent 4 mėnesius (OAD4) pagal IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Procentinis skirtumas (95% PI)		43,8 (29,1; 58,4)
p-vertė		< 0,001
Visiškas atsakas (VA) pagal IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Procentinis skirtumas (95% PI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Koreguotoji p-vertė ^a		0,0046
Išgyvenamumas be ligos progresavimo pagal IRF		
Mediana (mėnesiais)	16,7	3,5
Rizikos santykis		0,270
95% PI		(0,17; 0,43)
Koreguotoji p-vertė ^a		< 0,001

^a Apskaičiuota pagal svertinę Holmo procedūrą.

Buvo atliktos iš anksto numatytos OAD4 pagal IRF pogrupių analizės pagal OTLL potipį, gydytojo pasirinktą gydymą, pradinę ECOG būseną, amžių, lytį ir geografinį regioną. Šios analizės parodė nuoseklią ADCETRIS gavusių pacientų būklės pagerėjimo tendenciją palyginti su pacientais, kuriems buvo taikytas gydytojo pasirinktas gydymas. OAD4 ADCETRIS grupėje buvo 50% ir 75% palyginus su 10,2% ir 20% atitinkamai MF ir poADLL grupėje, kurioje taikytas gydytojo pasirinktas gydymas.

Reikšmingas skirtumas vertinant gyvenimo kokybę (įvertintas pagal EuroQol 5 aspektų klausimyną [EQ-5D] ir gydymo nuo vėžio bendrąjį funkcinį įvertinimą [FACT-G] (angl. *Functional Assessment of Cancer Therapy-General*), tarp tiriamojo gydymo grupių nenustatytas.

ADCETRIS veiksmingumas ir saugumas buvo įvertintas dviejuose papildomuose atvirojo tipo tyrimuose su 108 pacientais, sergančiais recidyvuojančia CD30+ OTLL (įskaitant sergančius MF ir poADLL, taip pat ir SS, LiP ir mišrios histologijos OTLL), nepriklausomai nuo CD30 ekspresijos lygio. Pacientai buvo gydomi ADCETRIS 1,8 mg/kg doze, skiriant 30 minučių trukmės infuziją į veną kas 3 savaites iki 16 ciklų. Šiuose tyrimuose gauti saugumo ir veiksmingumo rezultatai atitiko C25001 tyrimo rezultatus. Bendras atsakas MF buvo 54-66%; poADLL – 67%; SS – 50%; LiP – 92% ir mišrios histologijos OTLL – 82-85%.

Vaikų populiacija

ADCETRIS saugumas, farmakokinetika ir priešnavikinis poveikis buvo vertinamas ½ fazės atviro, vienos veikliosios medžiagos, daugiacentrinio dozės didinimo tyrime (C25002) su 36 pacientais vaikais (7-17 metų), sergančiais r/gn HL ir sADLL (7-11 metų vaikai n = 12 ir paaugliai nuo 12 iki 17 metų, n = 24). I fazės tyrime, buvo vertinamas saugumo profilis (žr. 4.8 skyrių), nustatinėjama maksimali toleruojama dozė (MTD) pacientams vaikams ir (arba) rekomenduojama dozė II fazės tyrimui (RD2FT) ir įvertinta ADCETRIS farmakokinetika (žr. 5.2 skyrių). Į I fazės tyrimą įtraukti 3 r/gn HL sergantys pacientai, kurie buvo gydomi 1,4 mg/kg doze ir 9 pacientai (7 r/gn HL ir 2 sADLL), kurie buvo gydomi 1,8 mg/kg doze. MTD nebuvo pasiekta. Nustatyta RD2FT – 1,8 mg/kg. Bendrai tyrime iš viso 16 r/gn HL sergančių pacientų ir 17 r/gn sADLL sergančių pacientų, iš kurių 10 pasireiškęs atkrytis buvo pirmasis, buvo gydomi 1,8 mg/kg ADCETRIS doze. Abiejų tyrimo fazių metu, vartojant RD2FT buvo analizuojamas geriausias bendro atsako dažnis (BAD) kiekvieno nepriklausomos priežiūros organizacijos (angl. *Independent Review Facility*) (IRF) patikrinimo metu. 32 iš 33 RD2FT vartojusių pacientų, atsakas galėjo būti įvertintas. BAD buvo 47% iš r/gn HL sergančių pacientų, kuriems atsakas galėjo būti įvertintas, 53% iš r/gn sADLL sergančių pacientų ir

60% iš sADLL sergančių pacientų, kuriems pasireiškė pirmasis atkrytis. Aštuoniems HL sergantiems pacientams ir 9 sADLL sergantiems pacientams po gydymo ADCETRIS vėliau atlikta KLT.

Europos vaistų agentūra atidėjo įpareigojimą pateikti ADCETRIS tyrimų su vienu ar daugiau vaikų populiacijos pogrupių duomenis gydant Hodžkino limfomą ir anaplazinę didelių ląstelių limfomą (vartojimo vaikams informacija pateikiama 4.2 skyriuje).

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šią PCS.

5.2 Farmakokinetinės savybės

Monoterapija

Brentuksimabo vedotino farmakokinetika buvo įvertinta I fazės tyrimuose ir 314 pacientų populiacijos farmakokinetikos duomenų analizėje. Visuose klinikiuose tyrimuose brentuksimabas vedotinas buvo skirtas kaip infuzija į veną.

Maksimalios brentuksimabo vedotino AVJ koncentracijos paprastai buvo stebimos infuzijos pabaigoje arba tuomet, kai mėginys buvo imamas arčiausiai infuzijos pabaigos. MultiekspONENTINIS AVJ koncentracijų kraujo serume nuokrypis buvo stebėtas esant apytikriai 4-6 parų galutiniam pusinės eliminacijos laikui. Ekspozicija buvo apytikriai proporcinga dozei. Buvo stebėta minimali akumuliacija arba jokios akumuliacijos, skiriant kartotinas dozes kas 3 savaites, kas suderinama su galutiniu pusinės eliminacijos laiko apskaičiavimu. Tipinė AVJ C_{max} ir AUC po vienkartinės 1,8 mg/kg I fazės tyrime buvo apytikriai 31,98 $\mu\text{g/ml}$ ir 79,41 $\mu\text{g/ml} \times \text{parą}$ atitinkamai.

MMAE yra pagrindinis brentuksimabo vedotino metabolitas. Vidutinė MMAE C_{max} , AUC ir T_{max} po vienkartinės AVJ 1,8 mg/kg dozės I fazės tyrime buvo apytikriai 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml \times parą ir 2,09 parų atitinkamai. MMAE ekspozicijos sumažėja po kartotinių brentuksimabo vedotino dozių apytikriai nuo 50% iki 80% lyginantis dozės ekspozicija, kas stebėta skiriant kartotinas dozes. MMAE toliau metabolizuojamas į daugiausia į tokio pat stiprumo metabolitą; vis dėlto jo ekspozicija būna mažesnė nei MMAE. Vadinas, nėra tikėtina, kad tai lemtų bent kiek reikšmingą įtaką sisteminiam MMAE poveikiui.

Pirmojo ciklo metu didesnė MMAE ekspozicija buvo susijusi su absoliutaus neutrofilų skaičiaus sumažėjimu.

Kombinuotas gydymas

ADCETRIS farmakokinetika, vartojant jį kartu su AVD, buvo įvertinta viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo 661 pacientas. Populiacijos farmakokinetikos analizė parodė, kad ADCETRIS farmakokinetika, vartojant kartu su AVD, buvo tokia pati, kaip ir monoterapijos atveju.

Po kartotinių dozių, skiriant po 1,2 mg/kg brentuksimabo vedotino kaip infuziją į veną kas dvi savaites, didžiausios AVJ koncentracijos kraujo serume buvo stebimos infuzijos pabaigoje, o eliminacijos metu pasireiškė multiekspONENTINIS nuokrypis esant apytikriai 4-5 parų $t_{1/2z}$. Didžiausia MMAE koncentracija kraujo plazmoje buvo pastebėta praėjus maždaug 2 dienoms po infuzijos pabaigos, o multiekspONENTINIS nuokrypis pasireiškė esant apytikriai 3-4 parų $t_{1/2z}$.

Po kartotinių dozių, skiriant po 1,2 mg/kg brentuksimabo vedotino kaip infuziją į veną kas dvi savaites, pusiausvyrinės apykaitos mažiausiosios AVJ ir MMAE koncentracijos buvo pasiektos iki 3 ciklo. Pasiekus pusiausvyrinę apykaitą, AVJ FK laikui bėgant nekito. AVJ akumuliacija (įvertinta pagal AUC_{14D} tarp 1 ciklo ir 3 ciklo) buvo 1,27 karto. MMAE ekspozicija (vertinta pagal AUC_{14D} tarp 1 ciklo ir 3 ciklo) su laiku sumažėjo maždaug 50%.

ADCETRIS farmakokinetika, vartojant jį kartu su CHP, buvo įvertinta viename III fazės tyrime, kuriame dalyvavo 223 pacientai (SGN35-014). Po kartotinių dozių, skiriant po 1,8 mg/kg ADCETRIS kaip infuziją į veną kas tris savaites, AVJ ir MMAE farmakokinetika buvo panaši kaip ir taikant monoterapiją.

Pasiskirstymas

In vitro MMAE susijungimas su kraujo plazmos baltymais varijuoja nuo 68 iki 82%. MMAE neištumia ir nebūna išstumiamas dideliu laipsniu su baltymais susijungiančių vaistų. *In vitro* MMAE buvo P-gp substratas ir esant klinikinėms koncentracijoms nebuvo P-gp inhibitoriumi.

Žmonėms vidutinis pastovios AVJ koncentracijos pasiskirstymo tūris buvo apytikriai 6-10 l. Remiantis populiacijos FK įvertinimu, būdingas tariamasis centrinis MMAE pasiskirstymo tūris buvo 35,5 l.

Biotransformacija

Tikėtina, kad AVJ bus katabolizuojamas kaip baltymas, amino rūgščių komponentą panaudojant iš naujo arba pašalinant.

In vivo duomenys, gauti iš tyrimų su gyvūnais ir žmonėmis, rodo, kad tik maža MMAE frakcija išskiriama iš brentuksimabo vedotino yra metabolizuojama. MMAE metabolito kiekis žmogaus kraujo plazmoje nebuvo matuojamas. Mažiausiai vienas MMAE metabolitas buvo veiklus *in vitro*.

MMAE yra CYP3A4 ir galimai CYP2D6 substratas. *In vitro* duomenys rodo, kad MMAE metabolizmas visų pirma vyksta oksidacijos būdu per CYP3A4/5. *In vitro* tyrimai, naudojant žmogaus kepenų mikrosomas rodo, kad MMAE slopina tik CYP3A4/5, kai koncentracijos yra ženkliai didesnės nei pasiekiamos klinikinio taikymo metu. MMAE neslopina kitų izoformų.

MMAE neindukuoja jokių didžiųjų CYP450 enzimų pirminėse žmogaus hepatocitų kultūrose.

Eliminacija

AVJ išskiriamas katabolizmo būdu, esant tipiniam nustatytam CL ir pusinės eliminacijos laikui 1,5 l/parą ir 4-6 paroms atitinkamai.

MMAE išskyrimas yra apribotas jo atsipalaidavimo iš AVJ, tipiškas CL ir pusinės MMAE eliminacijos laikas buvo 19,99 l/parą ir 3-4 paros atitinkamai.

Ekskrecijos tyrimas buvo atliktas pacientams, kuriems buvo skirta 1,8 mg/kg brentuksimabo vedotino dozė. Apytikriai 24% viso kaip AVJ dalis brentuksimabo vedotino infuzijos metu skirto MMAE buvo gauta per 1 savaitės laikotarpį šlapime ir išmatose. Apytikriai 72% gauto MMAE buvo išmatose. Mažesnė MMAE dalis (28%) buvo išskirta su šlapimu.

Farmakokinetika specialiose populiacijose

Populiacijos FK analizė parodė, kad atskaitos serumo albumino koncentracija buvo reikšminga MMAE klirenso kokintamoji. Analizė parodė, kad MMAE klirensas buvo 2 kartus mažesnis pacientams, kurių albumino koncentracija kraujo serume yra žema (< 3,0 g/dl), lyginant su pacientais, kurių albumino koncentracija kraujo serume buvo normos ribose.

Kepenų pažeidimas

Buvo tirtas brentuksimabo vedotino FK ir MMAE paskyrus 1,2 mg/kg ADCETRIS pacientams, kuriems yra lengvas (Child-Pugh A; n = 1), vidutinio sunkumo (Child-Pugh B; n = 5) ir sunkus (Child-Pugh C; n = 1) kepenų pažeidimas. MMAE ekspozicija pacientams, kuriems yra kepenų

pažeidimas, buvo apie 2,3 kartus (90% CI 1,27-4,12 karto) didesnė nei pacientams, kurių kepenų funkcija normali.

Inkstų pažeidimas

Buvo tirtas brentuksimabo vedotino FK ir MMAE paskyrus 1,2 mg/kg ADCETRIS pacientams, kuriems yra lengvas (n = 4), vidutinio sunkumo (n = 3) ir sunkus (n = 3) inkstų pažeidimas. MMAE ekspozicija pacientams, kuriems yra sunkus inkstų pažeidimas (kreatinino klirensas < 30 ml/min.), buvo apie 1,9 karto (90% PI 0,85-4,21 karto) didesnė nei pacientams, kurių inkstų funkcija normali. Pacientams, kuriems yra lengvas arba vidutinio sunkumo inkstų pažeidimas, skirtumo nebuvo.

Senyviems pacientams

Brentuksimabo vedotino farmakokinetika populiacijoje buvo vertinama atliekant kelis tyrimus, įskaitant duomenis iš 380 ne vyresnių kaip 87 metų pacientų (34 pacientai ≥ 65- < 75 ir 17 pacientų ≥ 75 metų amžiaus). Be to, buvo vertinama brentuksimabo vedotino populiacinė farmakokinetika, vartojant kartu su AVD, įskaitant duomenis iš 661 paciento iki 82 metų amžiaus (42 pacientai ≥ 65- < 75 ir 17 pacientų ≥ 75 metų amžiaus). Kiekvienoje analizėje buvo tiriama amžiaus įtaka farmakokinetikai ir nustatyta, kad amžius nėra svarus kintamasis.

Vaikų populiacija

Brentuksimabo vedotino AVJ ir MMAE farmakokinetika po 30 minučių trukmės 1,4 mg/kg arba 1,8 mg/kg dozės BV infuzijos į veną kas 3 savaites buvo vertinama ½ klinikiniame tyrime su 36 pacientais vaikais (7-17 metų), sergančiais r/gn HL ir sADLL (7 – 11 metų vaikai n = 12 ir paaugliai nuo 12 iki 17 metų, n = 24) (žr. 5.1 skyrių). AVJ C_{max} paprastai buvo stebimas infuzijos pabaigoje arba tuomet, kai mėginys buvo imamas arčiausiai infuzijos pabaigos. Multiekspozicinis AVJ koncentracijų kraujo serume nuokrypis buvo stebėtas esant apytikriai 4-5 parų galutiniam pusinės eliminacijos laikui. Ekspozicija buvo apytikriai proporcinga dozei, tiriamojoje populiacijoje stebėta mažesnės AVJ ekspozicijos tendencija esant jaunesniam amžiui / mažesniai svoriui. Vidutinis AVJ AUC šiame tyrime dalyvavusiems vaikams ir paaugliams buvo apytikriai atitinkamai 14% ir 3% mažesnis, negu suaugusiems pacientams, tuo tarpu MMAE ekspozicija buvo atitinkamai 53% mažesnė ir 13% didesnė, negu suaugusiems pacientams. Vidutinė AVJ C_{max} ir AUC po vienkartinės 1,8 mg/kg dozės atitinkamai buvo 29,8 μg/ml ir 67,9 μg*parą/ml < 12 amžiaus pacientams ir atitinkamai 34,4 μg/ml ir 77,8 μg*parą/ml ≥ 12 amžiaus pacientams. Vidutinė MMAE C_{max}, AUC ir T_{max} po vienkartinės 1,8 mg/kg dozės atitinkamai buvo 3,73 ng/ml, 17,3 ng*parą/ml, ir 1,92 paros < 12 amžiaus pacientams ir atitinkamai 6,33 ng/ml, 42,3 ng*parą/ml, ir 1,82 paros, ≥ 12 amžiaus pacientams. Brentuksimabo vedotino klirenso padidėjimo tendencija stebėta pacientams vaikams, kuriems nustatyti teigiami ADA. Nė vienam iš pacientų, kurių amžius < 12 metų (0 iš 11) ir 2 pacientams, kurių amžius ≥ 12 metų (2 iš 23) buvo nustatyti nuolat teigiami ADA.

5.3 Iiklinikinių saugumo tyrimų duomenys

In vivo kaulų čiulpų mikronukleinių tyrimas su žiurkėmis parodė, kad MMAE turi aneugeninių savybių. Šie rezultatai buvo suderinami su MMAE farmakologiniu poveikiu mitozės aparatui (mikrotubulių darbo nutrūkimas) ląstelėse.

Brentuksimabo vedotino poveikis vyrams ir moteris nebuvo tirtas. Tačiau kartotinių dozių toksiškumo tyrimai su žiurkėmis rodo brentuksimabo vedotino potencialą pažeisti vyrų reprodukcinę funkciją ir vaisingumą. Sėklidžių atrofija ir degeneracija buvo dalinai grįžtamos po 16 savaičių laikotarpio be gydymo.

Brentuksimabas vedotinas sukėlė embriofetalinį mirtingumą vaikingoms žiurkių patelėms.

Iiklinikiniuose tyrimuose stebėtas limfoidinio audinio sumažėjimas ir sumažėjęs užkrūčio liaukos svoris, tai suderinama su farmakologiniu mikrotubulių veiklos sutrikimu, kurį sąlygoja MMAE iš brentuksimabo vedotino.

6. FARMACINĖ INFORMACIJA

6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas

Citrinų rūgštis monohidratas (pH sureguliuoti)
Natrio citratas dihidratas (pH sureguliuoti)
 α,α -trehalozės dihidratas
Polisorbatas 80

6.2 Nesuderinamumas

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje, negalima.

6.3 Tinkamumo laikas

4 metai.

Mikrobiologiniu požiūriu po ištirpinimo ar praskiedimo vaistinis preparatas turi būti suvartotas nedelsiant. Vis dėlto nustatyta, kad cheminiu ir fiziniu požiūriu vaistinis preparatas 2 °C-8 °C temperatūroje išlieka stabilus 24 valandas.

6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C).

Negalima užšaldyti.

Flakoną laikyti gamintojo dėžutėje, kad preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo stiklo flakonas, kuriame yra 50 mg miltelių, užkimštas butilo gumos kamščiu, ir užsandarintas nuimamuoju aliumininio/ plastiko dangteliu.

Pakuotėje yra 1 flakonas.

6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

Bendrieji reikalavimai

Turi būti laikomasi priešvėžinių vaistinių preparatų naudojimosi ir atliekų šalinimo tvarkos.

Naudojant šį vaistinį preparatą turi būti laikomasi atitinkamų aseptikos taisyklių.

Tirpinimo instrukcija

Kiekvieno flakono turinys turi būti ištirpintas 10,5 ml injekcinio vandens iki galutinės 5 mg/ml koncentracijos. Kiekviename flakone yra 10% daugiau vaistinio preparato, todėl viename flakone yra 55 mg ADCETRIS, o bendras paruoštas tūris turi būti 11 ml.

1. Nukreipkite srovę į flakono sienelę, tačiau ne tiesiogiai į gumulėlį ar miltelius.
2. Švelniai pasukite flakoną, kad palengvintumėte tirpimą. **NEGALIMA PURTYTI.**

3. Paruoštas tirpalas flakone yra skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis, bespalvis tirpalas, kurio galutinis pH yra 6,6.
4. Paruoštą tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Jei tokių pokyčių randama, vaistinį preparatą reikia išmesti.

Infuzinio tirpalo paruošimas

Reikiamas paruošto ADCETRIS kiekis turi būti ištrauktas iš flakono (-ų) ir suleistas į infuzijos maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas, kad galutinė ADCETRIS koncentracija būtų 0,4-1,2 mg/ml. Rekomenduojamas praskiedėjo tūris yra 150 ml. Paruoštas ADCETRIS gali būti praskiestas ir 5% gliukozės injekciniu tirpalu arba Ringerio laktato injekciniu tirpalu.

Švelniai apverskite maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą, kuriame yra ADCETRIS. **NEGALIMA PURTYTI.**

Bet kokį tirpalo kiekį, likusį flakone po skiedimui reikalingo tirpalo tūrio ištraukimo, reikia sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

Į paruoštą ADCETRIS infuzinį tirpalą ar intraveninę infuzinę sistemą negalima dėti kitų vaistinių preparatų. Po skyrimo, infuzinė sistema turi būti praplauta 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekciniu tirpalu, 5% gliukozės injekciniu tirpalu arba Ringerio laktatu injekciniu tirpalu.

Po praskiedimo ADCETRIS tirpalą nedelsdami infuzuokite rekomenduojamu infuzijos greičiu.

Bendra tirpalo laikymo trukmė nuo ištirpinimo iki infuzijos negali viršyti 24 valandų.

Dozės kiekio nustatymas:

Kaip apskaičiuoti bendrą ADCETRIS dozę (ml), kuri turi būti papildomai praskiesta (žr. 4.2 skyrių):

$$\frac{\text{ADCETRIS dozė (mg/kg)} \times \text{paciento kūno svoris (kg)}}{\text{Koncentracija flakone po ištirpinimo (5 mg/ml)}} = \text{Bendra ADCETRIS dozė (mL), kurią reikia toliau skiesti}$$

Pastaba: jeigu paciento kūno masė viršija 100 kg, apskaičiuojant dozę reikia taikyti 100 kg. Didžiausia rekomenduojama dozė yra 180 mg.

Kaip apskaičiuoti bendrą reikiamų ADCETRIS flakonų skaičių:

$$\frac{\text{Bendra skiriama ADCETRIS dozė (ml)}}{\text{Bendras kiekis flakone (10 ml/flakone)}} = \text{Reikiamas ADCETRIS flakonų skaičius}$$

19 lentelė: Apskaičiavimo pavyzdys pacientams, kuriems skiriama rekomenduojama 1,8 mg/kg ADCETRIS dozė kūno masei esant nuo 60 kg iki 120 kg

Paciento svoris (kg)	Bendra dozė = paciento kūno masė padauginta iš rekomenduojamos dozės [1,8 mg/kg ^a]	Bendras tūris, kuris turi būti praskiestas ^b = bendra dozė, padalinta iš koncentracijos flakone po ištirpinimo [5 mg/ml]	Reikiamų flakonų skaičius = Bendras tūris, kuris turi būti praskiestas, padalintas iš bendro tūrio flakone [10 ml/flakone]
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flakonų
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flakonų
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flakonų
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml	3,6 flakonų

- a. Apskaičiuodami sumažintą dozę naudokite 1,2 mg/kg.
 b. Turi būti praskiestas 150 ml praskiedžiamojo tirpalo ir skirtas kaip 30 minučių trukmės infuzija į veną kas 3 savaites.
 c. Jeigu paciento kūno masė viršija 100 kg, apskaičiuojant dozę, turi būti taikoma 100 kg.
 d. Maksimali rekomenduojama dozė yra 180 mg.

20 lentelė: Apskaičiavimo pavyzdys pacientams, kuriems skiriama rekomenduojama 1,2 mg/kg ADCETRIS dozė kūno masei esant nuo 60 kg iki 120 kg, kaip kombinuotas gydymas arba kai reikalinga sumažinta dozė

Paciento svoris (kg)	Bendra dozė = paciento kūno masė padauginta iš rekomenduojamos dozės [1,2 mg/kg ^a]	Bendras tūris, kuris turi būti praskiestas ^b = bendra dozė, padalinta iš koncentracijos flakone po ištirpinimo [5 mg/ml]	Reikiamų flakonų skaičius = bendras tūris, kuris turi būti praskiestas, padalintas iš bendro tūrio flakone [10 ml/flakone]
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 flakono
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 flakono
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 flakono
120 kg ^c	120 mg ^d	24 ml	2,4 flakono

- a. Apskaičiuodami sumažintą dozę naudokite 0,9 mg/kg.
 b. Turi būti praskiestas 150 ml praskiedžiamojo tirpalo ir skirtas kaip 30 minučių trukmės infuzija į veną kas 2 savaites kaip kombinuotasis gydymas arba kas 3 savaites, kai reikalinga sumažinta monoterapijos dozė.
 c. Jeigu paciento kūno masė viršija 100 kg, apskaičiuojant dozę, turi būti taikoma 100 kg.
 d. Maksimali rekomenduojama dozė kombinuotam gydymui yra 120 mg.

Atliekų tvarkymas

ADCETRIS skirtas vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

7. REGISTRUOTOJAS

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

8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS

EU/1/12/794/001

9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA

Registravimo data 2012 m. spalio 25 d.

Paskutinio perregistravimo data 2020 m. rugsėjo 15 d.

10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>.

II PRIEDAS

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**
- E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINĖS UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU**

A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAI IR GAMINTOJAI, ATSAKINGAI UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojų pavadinimai ir adresai

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveicarija

Gamintojų, atsakingų už serijų išleidimą, pavadinimai ir adresais

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

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

Su pakuote pateikiamame lapelyje nurodomas gamintojo, atsakingo už konkrečios serijos išleidimą, pavadinimas ir adresas.

B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI

- **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (EURD sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI

- **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai;
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

E. SPECIFINIS ĮPAREIGOJIMAS ĮVYKDYTI POREGISTRACINES UŽDUOTIS SĄLYGINĖS REGISTRACIJOS ATVEJU

Sąlyginės registracijos atveju ir remiantis Reglamento (EB) Nr. 726/2004 14a straipsnio 4 dalimi, registruotojas nustatytais terminais turi įvykdyti šią užduotį:

Aprašymas	Terminas
Vadovaujantis CHMP patvirtintu protokolu (Tyrimas C25006), atlikti vienos tiriamojo gydymo grupės tyrimą su panašiu pacientų skaičiumi, kaip sADLL populiacijoje tiriant atsako dažnį, trukmę, antros AKLT dažnį ir duomenis gyventojų grupėse (įskaitant, bet neapsiribojant ALK būkle ir amžiumi).	Galutinis tyrimo pranešimas iki: 2021m. ketvirtojo ketvirčio

III PRIEDAS
ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS

A. ŽENKLINIMAS

INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS

IŠORINĖ DĖŽUTĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

ADCETRIS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
brentuksimabas vedotinas

2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)

Kiekviename flakone yra 50 mg brentuksimabo vedotino

Po ištirpinimo kiekviename flakone yra 5 mg/ml brentuksimabo vedotino

3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS

Pagalbinės medžiagos: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, α, α -trehalozės dihidratas, polisorbatas 80.

Daugiau informacijos pateikta pakuotės lapelyje.

4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

1 flakonas

5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo

Perskaitykite pakuotės lapelį.

6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje

7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)

8. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS

Laikyti šaldytuve
Negalima užšaldyti
Flakoną laikyti išorinėje dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)

Vartoti tik vieną kartą

11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS

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

12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)

EU/1/12/794/001

13. SERIJOS NUMERIS

Lot

14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA

Receptinis vaistas

15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti

17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi

18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS

PC
SN
NN

MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ

FLAKONO ETIKETĖ

1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS (-AI)

ADCETRIS 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui
brentuksimabas vedotinas
i.v.

2. VARTOJIMO METODAS

Leisti į veną po ištirpinimo ir praskiedimo

3. TINKAMUMO LAIKAS

EXP

4. SERIJOS NUMERIS

Lot

5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)

50 mg

6. KITA

B. PAKUOTĖS LAPELIS

Pakuotės lapelis: informacija pacientui

Adcetris 50 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui brentuksimabas vedotinas

▼ Vykdoma papildoma šio vaisto stebėseną. Tai padės greitai nustatyti naują saugumo informaciją. Mums galite padėti pranešdami apie bet kokį Jums pasireiškiantį šalutinį poveikį. Apie tai, kaip pranešti apie šalutinį poveikį, žr. 4 skyriaus pabaigoje.

Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją. Žr. 4 skyrių.

Apie ką rašoma šiame lapelyje?

1. Kas yra Adcetris ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš tai, kai Jums skiriamas Adcetris
3. Kaip Adcetris bus skiriamas
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti Adcetris
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

1. Kas yra Adcetris ir kam jis vartojamas

Adcetris sudėtyje yra veiklios medžiagos **brentuksimabo vedotino**, priešvėžinio preparato, kuris sudarytas iš monokloninio antikūno, sujungto su medžiaga, skirta naikinti vėžines ląsteles. Šią medžiagą į vėžines ląsteles nuneša monokloninis antikūnas. Monokloninis antikūnas – tai tam tikras vėžines ląsteles atpažįstantis baltymas.

Hodžkino limfoma, sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma ir odos T ląstelių limfoma yra baltųjų kraujo ląstelių vėžio tipai.

Klasikinė Hodžkino limfoma ekspresuoja specifinius baltymus ląstelės paviršiuje ir tuo skiriasi nuo neklasikinės Hodžkino limfomos.

Adcetris vartojamas gydyti išplitusia klasikine Hodžkino limfoma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas. Adcetris Jums bus skiriamas kartu su doksorubicinu, vinblastinu ir dakarbazinu, kurie yra kiti chemoterapiniai vaistai, naudojami Hodžkino limfomai gydyti.

Adcetris vienas vartojamas klasikinės Hodžkino limfomos pasikartojimo po autologinių kamieninių ląstelių transplantacijos tikimybei sumažinti pacientams, turintiems tam tikrų rizikos faktorių.

Adcetris taip pat vartojamas vienas klasikinei Hodžkino limfomai gydyti, kuri:

- pasikartoja arba neatsako į gydymą Jūsų paties kūno sveikomis kamieninėmis ląstelėmis, kurios buvo suleistos į Jūsų kūną (autologinė kamieninių ląstelių transplantacija), arba
- pasikartoja po mažiausiai dviejų anksčiau taikytų gydymo schemų arba į jas niekada nereagavo ir taikyti papildomo kombinuotojo vėžio gydymo ar atlikti autologinės kamieninių ląstelių transplantacijos negalima.

Sisteminė anaplazinė didelių ląstelių limfoma yra ne Hodžkino limfomos tipas, pasireiškiantis Jūsų limfmazgiuose ir (arba) kitose kūno dalyse.

Adcetris vartojamas gydyti sisteminė anaplazine didelių ląstelių limfoma sergantiems pacientams, kuriems anksčiau nebuvo taikytas gydymas. Adcetris Jums bus skiriamas kartu su ciklofosfamidų, doksorubicinu ir prednizonu, kurie yra kiti chemoterapiniai vaistai, naudojami šioms ligoms gydyti.

Adcetris taip pat vartojamas gydyti sisteminę anaplazinę didelių ląstelių limfomą, kuri:

- neatsakė į kitus priešvėžinio gydymo būdus, arba
- pasikartojo po anksčiau taikyto priešvėžinio gydymo.

Odos T ląstelių limfoma yra tam tikrų baltųjų kraujo ląstelių, vadinamų „T ląstelėmis“, vėžio rūšis, kuri dažniausiai pažeidžia odą. Adcetris vartojamas gydyti odos T ląstelių limfomai tuo atveju, kai ant ląstelės paviršiaus yra tam tikro tipo baltymo.

Adcetris taip pat vartojamas gydyti odos T ląstelių limfomai (OTLL) pacientams, kurie anksčiau vartojo bent vieną vaistą, kuris patenka į kraujotaką.

2. Kas žinotina prieš tai, kai Jums skiriamas Adcetris

Adcetris vartoti negalima

- jeigu yra alergija brentuksimabui vedotinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- vartojate bleomiciną, priešvėžinį preparatą.

Įspėjimai ir atsargumo priemonės

Kai Jums pirmą kartą skiriamas šis gydymas ir gydymo eigoje, pasakykite gydytojui, jeigu Jums:

- pasireiškė sumišimas, sunku mąstyti, atminties praradimas, neryškus matymas ar negalėjimas matyti, sumažėjusi jėga, pablogėjusi kontrolė arba jutimas vienoje rankoje arba kojoje, pakitusi eisena arba pusiausvyros praradimas, kadangi šie simptomai gali būti rimtos ir potencialiai mirtinos smegenų būklės, vadinamos progresuojančia daugiažidinine leukoencefalopatija (PDL). Jeigu simptomai pasireiškė prieš gydymą šiuo preparatu, pasakykite gydytojui nedelsiant apie bet kokius šių simptomų pokyčius. Jūs taip pat turėtumėte informuoti savo partnerį arba slaugytojus apie gydymą, kadangi jie gali pastebėti simptomų, kurių Jūs galite nepastebėti;
- pasireiškė stiprus ir pastovus pilvo skausmas su pykinimu ir vėmimu ar be jų, kadangi šie simptomai gali būti sunkios ir gyvybiškai pavojingos būklės vadinamos pankreatitu (kasos uždegimu), požymiai;
- pasireiškė dusulys ar kosulys, kadangi tai gali būti sunkios ir galimai mirtinos plaučių komplikacijos (toksinio poveikio plaučiams) simptomai;
- Jūs vartojate arba anksčiau vartojote vaistus, kurie galėjo paveikti Jūsų imuninę sistemą, tokius kaip chemoterapija arba imunosupresiniai preparatai;
- turite arba manote, kad turite infekciją. Kai kurios infekcijos gali būti sunkios ir gali būti sukeltos virusų, bakterijų arba kitų sukėlėjų ir gali būti pavojingos gyvybei.
- Jeigu Jums atsiranda švilpimo garsas kvėpuojant (švokštimas) / apsunkintas kvėpavimas, dilgėlinė, niežulys arba patinimas (tai infuzinės reakcijos požymiai). Daugiau informacijos žr. 4 skyriaus poskyryje „Su infuzija susijusios reakcijos“;
- pasireiškė bet kokia problema dėl pakitusio odos jautrumo, ypač plaštakose ar pėdose, tokia kaip nutirpimas, dilgčiojimas, deginimo jausmas, skausmas, diskomfortas ar silpnumas (neuropatija);
- pasireiškia galvos skausmas, jaučiatės pavargę, pasireiškia galvos svaigimas, atrodote išblyškę (atsiranda mažakraujystė) arba pasireiškia neįprastas kraujavimas arba poodinės kraujosruvos, ilgesnis nei įprastas kraujavimas po to, kai Jums paimamas kraujas, arba kraujavimas iš dantenu (trombocitopenija);
- pasireiškia šaltkrėtis, jaučiatės karšti; Jūs turite pasimatuoti temperatūrą, kadangi galite karščiuoti. Karščiavimas esant mažam baltųjų kraujo ląstelių kiekiui gali būti rimtos infekcijos požymis

- pasireiškia galvos svaigimas, sumažėja šlapimo, sumišimas, vėmimas, pykinimas, patinimas, dusulys, širdies ritmo sutrikimai (tai gali būti potencialiai gyvybei gresianti komplikacija, žinoma kaip tumoro lizės sindromas);
- pasireiškia į gripą panašūs simptomai, kartu su kuriais atsiranda skausmingas raudonas arba rausvai violetinis bėrimas, kuris plinta bei atsiranda pūslės ar odos lupimasis sluoksniais, kuris pavojingas gyvybei (tai gali būti rimta odos reakcija, žinoma kaip Stivenso-Džonsono sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė);
- naujai atsiranda ar pasunkėja pilvo skausmas, pykinimas, vėmimas ir vidurių užkietėjimas, kadangi tai gali būti sunkios ir galimai mirtinos skrandžio ar žarnyno komplikacijos (virškinimo trakto komplikacijos) simptomai;
- yra nenormalūs kepenų tyrimo rezultatai, kadangi tai gali būti susiję su sunkiu ir galimai mirtinu kepenų pažeidimu (toksinu poveikiu kepenims). Kepenų pažeidimo riziką gali didinti kepenų ligos ir kitos ligos, kuriomis galite sirgti prieš pradėdami vartoti Adcetris, bei kai kurie tuo metu vartojami vaistai;
- jaučiatės pavargę, dažnai šlapinatės, troškina, padidėja apetitas ir neplanuotai krenta svoris, pasireiškia sudirgimas (hiperglikemija);
- turite inkstų ar kepenų problemų.

Jūsų gydytojas reguliariai atliks kraujo tyrimus, kad įsitikintų, jog Jums saugu vartoti šį vaistą.

Kiti vaistai ir Adcetris

Jeigu vartojate, neseniai vartojote arba jeigu pradėsite vartoti naujų vaistų, apie tai pasakykite gydytojui. Tai galioja ir žoliniais preparatais, ir kitiems vaistams, kurių Jūs galite įsigyti be recepto.

Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas

Gydymo šio vaistu metu Jūs ir Jūsų partneris turite vartoti du veiksmingos kontracepcijos metodus. Moterys turi tęsti vartoti kontracepciją 6 mėnesius po paskutinės Adcetris dozės.

Jūs neturėtumėte vartoti šio vaisto, jeigu esate nėščia, nebent Jūs ir Jūsų gydytojas nusprendėte, kad nauda Jums yra didesnė nei galima rizika negimusiam kūdikiui.

Svarbu pasakyti gydytojui prieš gydymą ir gydymo metu, jeigu esate nėščia, manote, kad galite būti nėščia arba planuojate pastoti.

Jeigu žindote, Jūs turite pasitarti su gydytoju ar Jūs turėtumėte vartoti šio vaisto.

Vyrams, kuriems numatytas gydymas šiuo preparatu, patariama turėti užšaldytus spermos mėginius, kurie turi būti išsaugomi prieš pradėdami gydymą. Šiuo preparatu gydomiems vyrams patariama nepradėti vaiko gydymo metu ir iki 6 mėnesių po paskutinės dozės pavartojimo.

Vairavimas ir mechanizmų valdymas

Jūsų gydymas gali įtakoti Jūsų gebėjimą vairuoti arba valdyti mechanizmus. Jeigu gydymo metu jaučiatės negerai, nevairuokite ir nevaldykite mechanizmų.

Adcetris sudėtyje yra natrio

Kiekviename šio vaisto flakone yra 13,2 mg natrio (valgomosios druskos sudedamosios dalies). Tai atitinka 0,7% didžiausios rekomenduojamos natrio paros normos suaugusiesiems.

3. Kaip Adcetris bus skiriamas

Jeigu Jums iškyla klausimų apie šio vaisto vartojimą, pasiklauskite gydytojo arba slaugytojo, kuris skiria Jums infuziją.

Dozė ir dažnis

Šio vaisto dozė priklauso nuo Jūsų svorio.

- Įprasta Adcetris, vartojant kartu su doksorubicinu, vinblastinu ir dakarbazinu, dozė yra 1,2 mg/kg, kuri skiriama kas 2 savaites 6 mėnesius.
- Įprasta Adcetris, vartojant kartu su ciklofosfamidu, doksorubicinu ir prednizonu, dozė yra 1,8 mg/kg, kuri skiriama kas 3 savaites maždaug 4–6 mėnesius.

Norėdami gauti papildomos informacijos apie kartu su Adcetris vartojamų vaistų vartojimą ir poveikį, žiūrėkite jų pakuotės lapelius. Po pirmosios Adcetris dozės, skirtos kartu su chemoterapija, gydytojas taip pat gali Jums paskirti vaistą, kuris padės išvengti neutropenijos (baltųjų kraujo ląstelių kiekio sumažėjimo), dėl kurios gali padidėti infekcijos rizika, išsivystimo arba sumažinti jos sunkumą. Pasakykite gydytojui, jei turite inkstų ar kepenų sutrikimų, nes Jūsų gydytojas gali sumažinti pradinę dozę arba gali nerekomenduoti vartoti Adcetris.

Įprasta Adcetris, vartojant jį vieną, dozė yra 1,8 mg/kg, kuri skiriama vieną kartą kas 3 savaites ne ilgiau nei vienerius metus. Jūsų gydytojas gali sumažinti pradinę dozę iki 1,2 mg/kg, jei Jums yra inkstų arba kepenų sutrikimų.

Adcetris gali būti skiriamas tik suaugusiesiems. Jis nėra skirtas vartoti vaikams.

Kaip skiriamas Adcetris

Šis vaistas leidžiamas Jums į veną infuzijos būdu. Jis suleidžiamas Jūsų gydytojo ar slaugytojo per 30 minučių laikotarpį. Jūsų gydytojas ar slaugytojas taip pat stebės Jus infuzijos metu ir po jos.

Jeigu turite bet kokių kitų klausimų apie šio vaisto vartojimą, kreipkitės į gydytoją.

4. Galimas šalutinis poveikis

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms.

Su infuzija susijusios reakcijos

Šio tipo vaistai (monokloniniai antikūnai) gali sukelti su infuzija susijusias reakcijas, tokias kaip:

- bėrimas
- dusulys
- apsunkintas kvėpavimas
- kosulys
- sunkumas krūtinėje
- karščiavimas
- nugaros skausmas
- šaltkrėtis
- galvos skausmas
- šleikštulys (pykinimas) arba vėmimas.

Su šiuo vaistu susijusios infuzinės reakcijos gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių.

Paprastai šios reakcijos pasireiškia per kelias minutes iki kelių valandų po infuzijos užbaigimo. Tačiau jos gali pasireikšti ir daugiau nei po kelių valandų po infuzijos pabaigos, nors taip atsitinka nedažnai. Šios su infuzija susijusios reakcijos gali būti sunkios ir net sukelti mirtį (žinomos kaip anafilaksinės reakcijos). Nėra žinoma, kaip dažnai su vaistiniu preparatu susijusios infuzinės reakcijos gali sukelti sunkių ar mirtinų pasekmių.

Jums gali būti paskirti kiti vaistai, tokie kaip

- Antihistamininiai preparatai, kortikosteroidai ar paracetamolis,

kad būtų sumažinta bet kokia iš anksčiau minėtų reakcijų, jeigu Jums jau yra pasireiškusi reakcija po to, kai buvo skirtas šio tipo vaistas.

Jeigu Jūs galvojate, kad anksčiau Jums yra pasireiškusi panaši reakcija, pasakykite savo gydytojui **PRIEŠ** tai, kai Jums bus skirtas šis vaistas.

Jeigu Jums pasireiškia su infuzija susijusi reakcija (kaip pažymėta anksčiau), Jūsų gydytojas gali nutraukti šio vaisto skyrimą ir pradėti palaikomąjį gydymą.

Jeigu Jūsų infuzija pradėdama vėl, Jūsų gydytojas gali pailginti laiką, per kurį skiriama infuzija, taigi taip gali būti, kad toleruosite ją geriau.

Jeigu Jums pasireiškia bet kuris iš toliau išvardintų simptomų, nedelsiant pasakykite gydytojui, kadangi tai gali būti sunkios ar galimai mirtinos būklės požymis:

- Progresuojančios daugiažidininės leukoencefalopatijos (PDL) simptomai, tokie kaip sumišimas, ap sunkintas mąstymas, atminties praradimas, neryškus matymas ar negalėjimas matyti, sumažėjusi jėga, sumažėjusi kontrolė ar jutimai rankoje ar kojoje, eisenos pakitimai, pusiausvyros praradimas (daugiau informacijos žr. 2 skyriuje) (pasireiškia mažiau nei 1 iš 100 žmonių).
- Kasos uždegimo (pankreatito) simptomų, tokių kaip stiprus ir pastovus pilvo skausmas su pykinimu ir vėmimu, ar be jų (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių).
- Dusulys ar kosulys (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių).
- Į gripą panašūs simptomai, kartu su kuriais atsiranda skausmingas raudonas arba rausvai violetinis bėrimas, kuris plinta bei atsiranda pūslės ar odos lupimasis sluoksniais (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)
- Pojūčių ar jautrumo pokytis, ypač odoje, nutirpimas, dilgčiojimas, diskomfortas, deginimo jausmas, silpnumas, skausmas rankose ar kojose (neuropatija, gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių).
- Silpnumo pojūtis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)
- Vidurių užkietėjimas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)
- Viduriavimas, vėmimas (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)
- Šiurpulys (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Nuovargio jausmas, dažnas šlapinimasis, troškulys, padidėjęs apetitas neplanuotai krentant svoriui, sudirgimas (tai gali būti hiperglikemijos požymiai, kurie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- Neįprastas kraujavimas ar poodinės kraujosruvos, ilgesnis nei įprastai kraujavimas po kraujo mėginio paėmimo, ar kraujavimas iš Jūsų dantenu (tai gali būti trombocitopenijos požymiai, kurie gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)
- galvos skausmas, svaigimas, blyški išvaizda (tai gali būti mažakraujystės požymiai, kurie gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

Jums gali pasireikšti toliau nurodytas šalutinis poveikis.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis pasireiškė vartojant tik Adcetris:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
- Svorio sumažėjimas
- Infekcija
- Pykinimas
- Pilvo skausmas
- Niežėjimas
- Raumenų skausmas
- Sąnarių skausmas ar skausmingumas, patinę sąnariai

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Pneumonija
- Skausmingos, kremišškai gelsvos, iškilusios dėmelės burnoje (pienligė)
- Sumažėjęs kraujo trombocitų skaičius
- Galvos svaigimas
- Pūslės, kurios gali pasidengti plutele ar šašu
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- Padidėję kepenų fermentų aktyvumas
- Neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas

Nedažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)

- Tumoro lizės sindromas – potencialiai gyvybei gresianti būklė, kurios metu Jums gali pasireikšti galvos svaigimas, sumažėjęs šlapinimasis, sumišimas, vėmimas, pykinimas, patinimas, dusulys ar širdies ritmo sutrikimai.
- Nauja arba pasikartojanti citomegaloviruso (CMV) infekcija
- Infekcija kraujyje (sepsis) ir (ar) sepsinis šokas (gyvybei pavojinga sepsio forma)
- Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas arba toksinė epidermio nekrolizė – retas, sunkus sutrikimas, kurio metu Jums gali pasireikšti į gripą panašūs simptomai, vėliau atsiranda plintantis raudonas ar raudonai violetinis išbėrimas ir susidaro pūslės ar odos lupimasis sluoksniais
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius lydimas karščiavimo
- Nervų ir nervų dangalų pažeidimas (demielinizuojanti polineuropatija)

Nežinomo dažnio šalutinis poveikis (dažnis negali būti apskaičiuotas pagal turimus duomenis)

- Vaisto išsiliejimas iš venos į aplinkinius audinius (dar vadinamas ekstravazacija). Infuzijos vietoje gali pasireikšti su ekstravazacija susijusių reakcijų, pvz., odos paraudimas, skausmas, tinimas, pūslių susidarymas arba lupimasis.

Toliau nurodytas šalutinis poveikis pasireiškė Adcetris vartojant kartu su kitais chemoterapiniais vaistais:

Labai dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti daugiau nei 1 iš 10 žmonių)

- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius
- Sumažėjęs trombocitų skaičius
- Sumažėjęs baltųjų kraujo ląstelių skaičius lydimas karščiavimo
- Viršutinių kvėpavimo takų infekcija
- Svorio sumažėjimas
- Infekcija
- Pykinimas
- Pilvo skausmas
- Neįprastas plaukų slinkimas ar plonėjimas
- Raumenų skausmas
- Sąnarių skausmas ar skausmingumas, patinę sąnariai
- Galvos svaigimas
- Sumažėjęs apetitas
- Negalėjimas miegoti
- Kaulų skausmas
- Pūslės, kurios gali apsitraukti plutele arba šašu

Dažnas šalutinis poveikis (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 10 žmonių)

- Infekcija kraujyje (sepsis) ir (ar) sepsinis šokas (gyvybei pavojinga sepsio forma); pneumonija
- Skausmas ar uždegimas burnoje
- Skausmingos, kremišškai gelsvos, iškilusios dėmelės burnoje (pienligė)
- Niežėjimas
- Padidėjęs cukraus kiekis kraujyje
- Padidėjęs kepenų fermentų aktyvumas

- **Nedažnas šalutinis poveikis** (gali pasireikšti ne daugiau kaip 1 iš 100 žmonių)
 - Tumoro lizės sindromas – potencialiai gyvybei gresianti būklė, kurios metu Jums gali pasireikšti galvos svaigimas, sumažėjęs šlapinimasis, sumišimas, vėmimas, pykinimas, patinimas, dusulys ar širdies ritmo sutrikimai
 - Stivenso-Džonsono (*Stevens-Johnson*) sindromas – retas, sunkus sutrikimas, kurio metu Jums gali pasireikšti į gripą panašūs simptomai, vėliau atsiranda skausmingas plintantis raudonas ar raudonai violetinis išbėrimas ir susidaro pūslės ar odos lupimasis sluoksniais
 - Nauja arba pasikartojanti citomegaloviruso (CMV) infekcija

Jei esate senyvo amžiaus pacientas (≥ 65 metų amžiaus), Jums gali dažniau pasireikšti sunkūs nepageidaujami reiškiniai.

Pranešimas apie šalutinį poveikį

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

5. Kaip laikyti Adcetris

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės ir dėžutės po „EXP“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

Neatidarytas flakonas: Laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C). Negalima užšaldyti. Flakoną laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruoštas ar praskiestas tirpalas: vartoti nedelsiant arba laikyti šaldytuve (2 °C-8 °C) ir suvartoti per 24 valandas.

Nevartokite šio vaisto, jei prieš skyrimą pastebite netirpių dalelių arba spalvos pokyčių.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Gydytojas arba slaugytojas išmes šį vaistą. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

6. Pakuotės turinys ir kita informacija

Adcetris sudėtis

- Veiklioji medžiaga yra brentuksimabas vedotinas. Kiekviename flakone yra 50 brentuksimabo vedotino. Po ištirpinimo kiekviename tirpalo ml yra 5 mg Adcetris.
- Pagalbinės medžiagos yra: citrinų rūgštis monohidratas, natrio citratas dihidratas, α, α -trehalozės dihidratas ir polisorbatas 80. Daugiau informacijos apie natrį žr. 2 skyriuje.

Adcetris išvaizda ir kiekis pakuotėje

Adcetris – tai baltas arba balkšvas gumulėlis ar milteliai infuzinio tirpalo koncentratui, tiekiami stikliniame flakone.

Kiekvienoje Adcetris pakuotėje yra vienas flakonas.

Registruotojas

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

Gamintojas

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

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070

България

Такеда България
Тел.: + 359 2 958 27 36

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel.: +361 2707030

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082

Polska

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

Portugal

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

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91

Slovenija

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

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

Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

Šio vaistinio preparato registracija yra sąlyginė. Tai reiškia, kad laukiama tolesnių duomenų apie šį vaistinį preparatą.

Europos vaistų agentūra bent kartą per metus peržiūrės naują informaciją apie šį vaistinį preparatą ir prireikus atnaujins šį lapelį.

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje
<http://www.ema.europa.eu>.

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams:

Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, reikia aiškiai užrašyti paskirto vaistinio preparato pavadinimą ir serijos numerį.

Atliekų tvarkymas

Adcetris skirtas vienkartiniam vartojimui.

Nesuvartotą preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

Tirpinimo instrukcija

Kiekvieno flakono turinys turi būti ištirpintas 10,5 ml injekcinio vandens, kad galutinė koncentracija būtų 5 mg/ml. Kiekviename flakone yra 10% daugiau vaistinio preparato, todėl viename flakone yra 55 mg Adcetris, o bendras paruoštas tūris turi būti 11 ml.

1. Nukreipkite srovę į flakono sienelę, tačiau ne tiesiogiai į gumulėlį ar miltelius.
2. Švelniai pasukite flakoną, kad palengvintumėte tirpimą. **NEGALIMA PURTYTI.** Paruoštas tirpalas flakone yra skaidrus arba šiek tiek opalescuojantis, bespalvis tirpalas, kurio galutinis pH yra 6,6.
4. Paruoštą tirpalą reikia apžiūrėti, ar jame nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Jei tokių pokyčių randama, vaistinį preparatą reikia išmesti

Infuzinio tirpalo paruošimas

Reikiamas paruošto Adcetris kiekis turi būti ištrauktas iš flakono (-ų) ir suleistas į infuzijos maišelį, kuriame yra 9 mg/ml (0,9%) natrio chlorido injekcinis tirpalas, kad galutinė Adcetris koncentracija būtų 0,4-1,2 mg/ml. Rekomenduojamas praskiedėjo tūris yra 150 ml.

Paruoštas Adcetris taip pat gali būti praskiestas 5% gliukozės injekciniu tirpalu arba Ringerio laktato injekciniu tirpalu.

Švelniai apverskite maišelį, kad sumaišytumėte tirpalą, kuriame yra Adcetris. **NEGALIMA PURTYTI.**

Bet kokį tirpalo kiekį, likusį flakone po skiedimui reikalingo tirpalo tūrio ištraukimo, reikia sunaikinti laikantis vietinių reikalavimų.

Į paruoštą Adcetris infuzinį tirpalą ar intraveninę infuzinę sistemą negalima dėti kitų vaistinių preparatų. Po skyrimo, infuzinė sistema turi būti praplauta natrio chlorido 9 mg/ml (0,9%) injekciniu tirpalu, 5% gliukozės injekciniu tirpalu arba Ringerio laktato injekciniu tirpalu.

Po praskiedimo, nedelsiant infuzuokite Adcetris tirpalą, taikydami rekomenduojamą infuzijos greitį.

Bendra tirpalo laikymo trukmė nuo ištirpinimo iki infuzijos negali viršyti 24 valandų.

IV PRIEDAS

**MOKSLINĖS IŠVADOS IR REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO (-Ų) SĄLYGŲ KEITIMO
PAGRINDAS**

Mokslinės išvados

Žmonėms skirtų vaistinių preparatų komitetas (*CHMP*), atsižvelgdamas į Farmakologinio budrumo rizikos vertinimo komiteto (*PRAC*) brentuksimabo vedotino periodiškai atnaujinamo (-ų) saugumo protokolo (-ų) (*PASP*) vertinimo ataskaitą, padarė toliau išdėstytas mokslines išvadas:

Ekstravazacijos rizikos atžvilgiu buvo nustatyti 29 atvejai po vaistinio preparato pateikimo į rinką, kurių daugumos pasireiškimo laikas buvo tą pačią infuzijos dieną. Buvo praneštos 10 atvejų ekstravazacijos priežastys: tam tikros priežastys buvo susijusios su vaistinio preparato vartojimo klaidomis, o kiti atvejai pasireiškė tinkamai vartojus vaistinį preparatą, kaip nurodyta preparato charakteristikų santraukoje. Remiantis informacija, kurią pateikė registruotojas, sutariama, kad pavartojus brentuksimabo vedotino gali pasireikšti ekstravazacija, sukelianti vietines reakcijas, ir kad svarbu, jog sveikatos priežiūros specialistai apie tai žinotų. Registruotojas į preparato charakteristikų santraukos 4.8 skyrių ir pakuotės lapelio 4 skyrių įtraukė terminą „infuzijos vietos ekstravazacija“.

CHMP pritaria *PRAC* mokslinėms išvadoms.

Priežastys, dėl kurių rekomenduojama keisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas

CHMP, remdamasis mokslinėmis išvadomis dėl brentuksimabo vedotino, laikosi nuomonės, kad vaistinio (-ių) preparato (-ų), kurio (-ių) sudėtyje yra brentuksimabo vedotino, naudos ir rizikos santykis yra nepakitęs su sąlyga, kad bus padaryti pasiūlyti vaistinio preparato informacinių dokumentų pakeitimai.

CHMP rekomenduoja pakeisti registracijos pažymėjimo (-ų) sąlygas.