

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām. Skatīt 4.8. apakšpunktu par to, kā ziņot par nevēlamām blakusparādībām.

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADCETRIS 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 50 mg brentuksimaba vedotīna (brentuximab vedotin).

Pēc sagatavošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu), viens ml satur 5 mg brentuksimaba vedotīna (brentuximab vedotin).

ADCETRIS ir anti vielas-zāļu konjugāts, kura sastāvā ietilpst monoklonālā anti viela, kas piesaistās pie CD30 antigēna (rekombinētais himēriskais imūnglobulīns G1 [IgG1], izveidots, izmantojot DNS rekombinantu tehnoloģiju Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās) kas kovalenti piesaistās antimikrotubulārai vielai monometilauristatīnam E (MMAE).

### Palīgviela ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur apmēram 13,2 mg nātrija.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulvera gabals vai pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

#### Hodžkina limfoma

ADCETRIS ir indicēts pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu CD30+ IV pakāpes Hodžkina limfomu (HL) kombinācijā ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu (AVD) (skatīt 4.2. un 5.1. apakšpunktu).

ADCETRIS ir indicēts CD30+ HL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem ar paaugstinātu recidīva vai progresēšanas risku pēc autologo cilmes šūnu transplantācijas (ASCT - *autologous stem cell transplant*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ADCETRIS ir indicēts recidivējošas vai refraktāras CD30+ Hodžkina limfomas (HL) ārstēšanai pieaugušiem pacientiem:

1. pēc ASCT - vai
2. pēc vismaz divām iepriekšējām terapijām, kad ASCT vai ķīmijterapija ar vairākiem līdzekļiem nav izmantojama.

## Sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma

ADCETRIS kombinācijā ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu (CHP) ir paredzēts lietošanai pieaugušiem pacientiem ar iepriekš neārstētu sistēmisku anaplastisku lielšūnu limfomu (sALCL – *systemic anaplastic large cell lymphoma*) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ADCETRIS ir indicēts recidivējošas vai refraktāras sALCL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

## Ādas T-šūnu limfoma

ADCETRIS ir indicēts CD30+ ādas T-šūnu limfomas (CTCL - *cutaneous T-cell lymphoma*) ārstēšanai pieaugušajiem pacientiem pēc vismaz vienas iepriekšējas sistēmiskas terapijas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## **4.2. Devas un lietošanas veids**

ADCETRIS jāievada vēža ārstēšanas līdzekļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

### Devas

#### *Iepriekš neārstēta HL*

Ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīnu [A], vinblastīnu [V] un dakarbazīnu [D] [AVD]) ir 1,2 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs 1. un 15. dienā katrā 28 dienu ciklā, 6 ciklus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem ar iepriekš neārstētu HL, kas saņem kombinēto terapiju, kopš pirmās devas saņemšanas ieteicama primāra profilakse ar augšanas faktora izmantošanu (G-CSF) (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skatīt zāļu aprakstus (ZA) ķīmijterapijas zālēm, kas vienlaicīgi ar ADCETRIS tiek lietotas pacientiem ar iepriekš neārstētu HL.

#### *HL ar paaugstinātu recidīva vai progresēšanas risku*

Ieteicamā deva ir 1,8 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām.

ADCETRIS terapija jāuzsāk pēc atlabšanas no ASCT, pamatojoties uz klīnisko novērtējumu. Šiem pacientiem jāsaņem līdz 16 ārstēšanas cikliem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

#### *Recidivējošs vai refraktārs HL*

Ieteicamā deva ir 1,8 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām.

Ieteicamā ārstēšanas atsākšanas sākuma deva pacientiem, kuriem iepriekš novērota atbildes reakcija uz ADCETRIS terapiju, ir 1,8 mg/kg, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Alternatīvi terapiju var sākt ar pēdējo panesamo devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanu jāturpina tikmēr, kamēr progresē slimība vai parādās nepieļaujama toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem slimība stabilizējas vai novēro uzlabošanos, jāsaņem vismaz 8 ārstēšanas cikli līdz, maksimāli, 16 ārstēšanas cikliem (apmēram 1 gadu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### Iepriekš neārstēta sALCL

Ieteicamā deva kombinācijā ar ķīmijterapiju (ciklofosfamīdu [C], doksorubicīnu [H] un prednizonu [P] [CHP]) ir 1,8 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs ik pēc 3 nedēļām 6–8 ciklus (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Visiem pacientiem ar iepriekš neārstētu sALCL, kas saņem kombinēto terapiju, kopš pirmās devas saņemšanas ieteicama primāra profilakse ar G-CSF izmantošanu (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Skatīt ZA ķīmijterapijas zālēm, kas vienlaicīgi ar ADCETRIS tiek lietotas pacientiem ar iepriekš neārstētu sALCL.

### *Recidivējošs vai refraktārs sALCL*

Ieteicamā deva ir 1,8 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām.

Ieteicamā ārstēšanas atsākšanas sākuma deva pacientiem, kuriem iepriekš novērota atbildes reakcija uz ADCETRIS terapiju, ir 1,8 mg/kg, ko ievada intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Alternatīvi terapiju var sākt ar pēdējo panesamo devu (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Ārstēšanu jāturpina tikmēr, kamēr progresē slimība vai parādās nepieļaujama toksicitāte (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem, kuriem slimība stabilizējas vai novēro uzlabošanos, jāsaņem vismaz 8 ārstēšanas cikli līdz, maksimāli, 16 ārstēšanas cikliem (apmēram 1 gadu) (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### *CTCL*

Ieteicamā deva ir 1,8 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām.

Pacientiem ar CTCL jāsaņem līdz 16 ārstēšanas cikliem (skatīt 5.1. apakšpunktu).

### *Vispārīgi*

Ja pacienta svars pārsniedz 100 kg, devu aprēķina, ņemot vērā 100 kg ķermeņa masu (skatīt 6.6. apakšpunktu).

Pirms katras šo zāļu devas ievadīšanas jākontrolē pilna asinsaina (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientus jānovēro infūzijas laikā un pēc infūzijas (skatīt 4.4. apakšpunktu).

### Devas pielāgošana

#### *Neitropēnija*

Ja ārstēšanas laikā attīstās neitropēnija, to nepieciešams kontrolēt, atliekot devas ievadīšanu. Atbilstošos ieteikumus par devām monoterapijai un kombinētajai terapijai skatīt 1. tabulā un 2. tabulā (skatīt arī 4.4. apakšpunktu).

### 1. tabula. Dozēšanas ieteikumi neitropēnijas gadījumos ar monoterapiju

Neitropēnijas smaguma pakāpe (simptomi un pazīmes [CTCAE <sup>a</sup> saīsinātais apraksts])	Dozēšanas grafika pielāgošana
1. pakāpe (< LLN - 1500/mm <sup>3</sup> < LLN - 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) vai 2. pakāpe (< 1500 - 1000/mm <sup>3</sup> < 1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l)	Ārstēšanu turpina, nemainot devu un devu ievadīšanas grafiku
3. pakāpe (< 1000 - 500/mm <sup>3</sup> < 1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) vai 4. pakāpe (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Pārtrauc zāļu ievadīšanu, līdz toksicitāte atgriežas līdz ≤ 2. pakāpei vai sākumstāvoklim, pēc tam ārstēšanu turpina ar tādu pašu devu un devu ievadīšanas grafiku <sup>b</sup> . Jāapsver G-CSF vai GM-CSF sekojošos ārstēšanas ciklos pacientiem, kuriem attīstās 3. vai 4. pakāpes neitropēnija.

- a. Pakāpju sadalījums pamatojas uz Nacionālā Vēža institūta (NCI - *National Cancer Institute*) vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE) v3.0; skatīt Neitrofilie leikocīti/granulocīti; LLN- *lower limit of normal* = normas apakšējā robeža.
- b. Pacientiem, kuriem attīstās 3. vai 4. pakāpes limfopēnija, var turpināt ārstēšanu bez pārtraukuma.

### 2. tabula. Dozēšanas ieteikumi neitropēnijas gadījumos kombinētās terapijas laikā

Neitropēnijas smaguma pakāpe (simptomi un pazīmes [CTCAE <sup>a</sup> saīsinātais apraksts])	Dozēšanas grafika pielāgošana
1. pakāpe (< LLN - 1500/mm <sup>3</sup> < LLN - 1,5 x 10 <sup>9</sup> /l) vai 2. pakāpe (< 1500 - 1000/mm <sup>3</sup> < 1,5 - 1,0 x 10 <sup>9</sup> /l) 3. pakāpe (< 1000 - 500/mm <sup>3</sup> < 1,0 - 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l) vai 4. pakāpe (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 x 10 <sup>9</sup> /l)	Visiem pacientiem, kas saņem kombinēto terapiju, kopš pirmās devas saņemšanas ieteicama primāra profilakse ar G-CSF. Ārstēšanu turpina, nemainot devu un devu ievadīšanas grafiku

- a. Pakāpju sadalījums pamatojas uz Nacionālā Vēža institūta (NCI - *National Cancer Institute*) vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE) v4.03; skatīt Neitrofilie leikocīti/granulocīti; LLN - *lower limit of normal* = normas apakšējā robeža.

#### Perifērā neiropātija

Ja ārstēšanas laikā pēkšņi parādās vai pasliktinās perifērā sensorā vai motorā neiropātija, skatīt atbilstošos ieteikumus par devām monoterapijai un kombinētajai terapijai attiecīgi 3. un 4. tabulā (skatīt 4.4. apakšpunktu).

**3. tabula. Dozēšanas ieteikumi, parādoties vai pasliktinoties perifērajai sensorai vai motorai neiropātijai ar monoterapiju**

<b>Perifērās sensorās vai motorās neiropātijas smagums (simptomi un pazīmes [CTCAE<sup>a</sup> saīsinātais apraksts])</b>	<b>Devas un dozēšanas grafika pielāgošana</b>
1. pakāpe (parestēze un/vai refleksu zudums, bez funkciju zuduma)	Ārstēšanu turpina, nemainot devu un devu ievadīšanas grafiku
2. pakāpe (funkciju traucējumi, netraucējot ikdienas dzīves aktivitātēm)	Pārtrauc devu ievadīšanu, kamēr toksicitāte atgriežas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim, tad atsāk ārstēšanu ar samazinātu devu 1,2 mg/kg līdz maksimāli 120 mg reizi 3 nedēļās
3. pakāpe (ikdienas dzīves aktivitāšu traucējumi)	Pārtrauc devu ievadīšanu, kamēr toksicitāte atgriežas līdz ≤ 1. pakāpei vai sākumstāvoklim, tad atsāk ārstēšanu ar samazinātu devu 1,2 mg/kg līdz maksimāli 120 mg reizi 3 nedēļās
4. pakāpe (sensorā neiropātija ar invaliditāti vai dzīvībai bīstama, vai paralīzi izraisoša motorā neiropātija)	Ārstēšanu pārtrauc

<sup>a.</sup> Pakāpju sadalījums pamatojas uz Nacionālā Vēža institūta (NCI) vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE) v3.0; skatīt neiropātija: motorā; neiropātija: sensorā; un neiropātijas izraisītas sāpes.

**4. tabula. Dozēšanas ieteikumi, parādoties vai pasliktinoties perifērajai sensorai vai motorai neiropātijai, kombinētās terapijas laikā**

<b>Perifērās sensorās vai motorās neiropātijas smagums (simptomi un pazīmes [CTCAE<sup>a</sup> saīsinātais apraksts])</b>	<b>Kombinētā terapija ar AVD Devas un dozēšanas grafika pielāgošana</b>	<b>Kombinētā terapija ar CHP Devas un dozēšanas grafika pielāgošana</b>
1. pakāpe (parestēzija un/vai refleksu zudums bez funkciju zuduma)	Ārstēšanu turpina, nemainot devu un devu ievadīšanas grafiku	Ārstēšanu turpina, nemainot devu un devu ievadīšanas grafiku
2. pakāpe (funkciju traucējumi, kas netraucē ikdienas dzīves aktivitātēm)	Samazina devu līdz 0,9 mg/kg līdz maksimāli 90 mg reizi 2 nedēļās	<u>Sensorā neiropātija:</u> ārstēšanu turpina ar tādu pašu devas līmeni <u>Motorā neiropātija:</u> samazina devu līdz 1,2 mg/kg līdz maksimāli 120 mg reizi 3 nedēļās
3. pakāpe (ikdienas dzīves aktivitāšu traucējumi)	Pārtrauc ārstēšanu ar ADCETRIS, kamēr toksicitāte ir ≤ 2. pakāpe, tad atsāk ārstēšanu ar samazinātu devu 0,9 mg/kg līdz maksimāli 90 mg reizi 2 nedēļās	<u>Sensorā neiropātija:</u> ārstēšanu turpina ar tādu pašu devas līmeni <u>Motorā neiropātija:</u> ārstēšanu pārtrauc
4. pakāpe (sensorā neiropātija, kas izraisa, invaliditāti, vai dzīvībai bīstama vai paralīzi izraisoša motorā neiropātija)	Ārstēšanu pārtrauc	Ārstēšanu pārtrauc

<sup>a.</sup> Pakāpju sadalījums pamatojas uz Nacionālā Vēža institūta (NCI) vispārējiem nevēlamo blakusparādību terminoloģijas kritērijiem (CTCAE) v4.03; skatīt neiropātija: motorā; neiropātija: sensorā; un neiropātijas izraisītas sāpes.

## Īpašas pacientu populācijas

### *Nieru un aknu darbības traucējumi*

#### Kombinētā terapija

Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības. Nav klīnisko pētījumu datu par ADCETRIS lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar nieru darbības traucējumiem, kam kreatinīna līmenis serumā ir  $\geq 2,0$  mg/dl un/vai kreatinīna klīrenss vai aprēķinātais kreatinīna klīrenss ir  $\leq 40$  ml/minūtē. Jāizvairās no ADCETRIS lietošanas kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem.

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības. Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto ADCETRIS kombinācijā ar AVD, ir 0,9 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 2 nedēļām. Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto ADCETRIS kombinācijā ar CHP, ir 1,2 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Nav klīnisko pētījumu datu par ADCETRIS lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kam kopējais bilirubīna daudzums  $> 1,5$  reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal - ULN*) (ja vien nav Gilberta sindroms) vai aspartāta aminotransferāze (ASAT) vai alanīna aminotransferāze (ALAT)  $> 3$  reizes pārsniedz ULN vai  $> 5$  reizes pārsniedz ULN, ja to paaugstināšanos var pamatot attiecināt uz HL klātbūtni aknās. Jāizvairās no ADCETRIS lietošanas kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar mēreniem un smagiem aknu darbības traucējumiem.

#### Monoterapija

Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem ir 1,2 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Pacienti ar nieru darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar aknu darbības traucējumiem ir 1,2 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības (skatīt 5.2. apakšpunktu).

#### *Gados vecāki pacienti*

Ieteicamās devas pacientiem, kas ir 65 gadus veci un vecāki, ir tādas pašas kā pieaugušajiem. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā.

#### *Pediātriskā populācija*

ADCETRIS drošums un efektivitāte, lietojot bērniem vecumā līdz 18 gadiem, līdz šim nav pierādīta. Pašlaik pieejamie dati aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Neklīniskos pētījumos novērots aizkrūts dziedera izsīkums (skatīt 5.3. apakšpunktu).

## Lietošanas veids

Ieteicamo ADCETRIS devu ievada infūziju veidā 30 minūtēs.

Ieteikumus par zāļu pagatavošanu un atšķaidīšanu pirms lietošanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

ADCETRIS nedrīkst ievadīt intravenozi strūkļas veidā vai bolus injekcijas veidā. ADCETRIS jāievada, izmantojot tam paredzēto intravenozo sistēmu un to nedrīkst ievadīt maisījumā ar citām zālēm (skatīt 6.2. apakšpunktu).

### 4.3. Kontrindikācijas

Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.

Bleomicīna un ADCETRIS kombinēta lietošana izraisa plaušu toksicitāti (skatīt 4.5. apakšpunktu).

### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

#### Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

Ārstēšana ar ADCETRIS var izsaukt Džona Kaninghema vīrusa (JCV- *John Cunningham virus*) reaktivācijas izraisītu progresējošu multifokālu leikoencefalopātiju (PML) un nāvi. Par PML ziņots pacientiem, kas saņēma šo ārstēšanu pēc vairāku ķīmijterapijas kursu saņemšanas. PML ir reta un bieži letāla demielinizējoša centrālās nervu sistēmas slimība, kuru izraisa latentā JCV vīrusa reaktivācija.

Pacientus nepieciešams rūpīgi novērot, lai konstatētu jaunu vai esošo neiroloģisko, kognitīvo vai uzvedības pazīmju un simptomu parādīšanos vai pasliktināšanos, kas var liecināt par PML. ADCETRIS ievadīšana jāpārtrauc jebkādu aizdomu par PML gadījumā. Ieteicamais PML novērtējums ietver neirologa konsultāciju, smadzeņu magnētiskās rezonanses izmeklēšanu, izmantojot gadolīniju, cerebrospinālā šķidrums analīzes, izmantojot polimerāzes ķēdes reakciju JCV DNS konstatēšanai vai smadzeņu biopsiju JCV apstiprināšanai. Negatīvi JCV polimerāzes ķēdes reakcijas (PCR) rezultāti neizslēdz PML. Ja alternatīva diagnoze nav noteikta, var tikt nodrošināta papildus novērošana vai novērtēšana. Ja PML diagnoze tiek apstiprināta, ADCETRIS devu ievadīšanu pilnībā jāpārtrauc.

Ārstam nepieciešams pievērst īpašu uzmanību simptomiem, kas liecina par PML, un kurus pacients var neievērot (piemēram, kognitīvie, neiroloģiskie vai psihiatriskie simptomi).

#### Pankreatīts

Akūts pankreatīts tika novērots pacientiem, kuri ārstēti ar ADCETRIS. Ir ziņots par letāliem gadījumiem.

Pacienti rūpīgi jānovēro, vai neparādās jaunas vai nepastiprinās jau esošas sāpes vēderā, kas var liecināt par akūtu pankreatītu. Pacientu novērtēšana var ietvert fizikālu izmeklēšanu, laboratoriskās analīzes seruma amilāzes un lipāzes līmeņa noteikšanai, vēdera dobuma izmeklēšanu, piemēram, ar ultraskaņu un citām atbilstošām diagnostiskās metodēm. Aizdomu gadījumā par akūtu pankreatītu jāņem vērā terapija ar ADCETRIS. Terapija ar ADCETRIS jāpārtrauc, ja tiek apstiprināta akūta pankreatīta diagnoze.

#### Plaušu toksicitāte

Pacientiem, kuri tiek ārstēti ar ADCETRIS, ir ziņots par plaušu toksicitātes gadījumiem, tajā skaitā pneimonītu, intersticiālu plaušu slimību, akūtu respiratorā distresa sindromu (ARDS) un atsevišķiem nāves gadījumiem. Lai gan nav noteikta cēloniskā saistība ar ADCETRIS, plaušu toksicitātes risku nevar izslēgt. Jaunu vai esošu plaušu simptomu saasināšanās gadījumā (piemēram, klepus, aizdusa), nekavējotī jāveic diagnostisks izvērtējums un jānozīmē attiecīga terapija. Nepieciešams apsvērt ADCETRIS lietošanas devas apturēšanu izvērtēšanas laikā un, kamēr nenovēro simptomātisku uzlabošanos.

#### Nopietnas infekcijas un oportūnistiskās infekcijas

Ziņots par nopietnām infekcijām, piemēram, pneimoniju, stafilokoku izraisītu bakterēmiju, sepsi/septisko šoku (ieskaitot letālos iznākumus), *herpes zoster*, citomegalovīrusu (CMV) (reaktivācija) un oportūnistiskām infekcijām, piemēram, *Pneumocystis jiroveci* pneimoniju vai mutes kandidozi pacientiem, ārstētiem ar ADCETRIS. Nepieciešama rūpīga pacientu novērošana ārstēšanas laikā, lai konstatētu iespējamās nopietnās vai oportūnistiskās infekcijas.



### Ar infūziju saistītās reakcijas

Ziņotas gan tūlītējas, gan arī vēlīnas ar infūziju saistītās reakcijas (ISR), tai skaitā anafilaktiskas reakcijas.

Pacienti rūpīgi jānovēro infūzijas laikā un pēc infūzijas. Ja parādās anafilaktiska reakcija, ADCETRIS ievadīšana ir nekavējoties un pilnībā jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša medikamentoza ārstēšana.

Ja parādās ISR, infūzija jāpārtrauc un jānodrošina atbilstoša medikamentoza ārstēšana. Pēc simptomu novēršanas infūziju var atsākt, ievadot ar lēnāku ātrumu. Pacientiem, kuriem iepriekš novēroja ISR, pirms turpmākām infūzijām nepieciešams veikt atbilstošu premedikāciju. Premedikāciju var veikt ar paracetamolu, antihistamīna līdzekļiem un kortikosteroīdiem.

ISR ir biežākas un smagākas pacientiem, kuriem konstatētas antivielas pret brentuksimaba vedotīnu (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### Audzēja līzes sindroms

Lietojot ADCETRIS, ziņots par audzēja līzes sindromu (ALS). Audzēja līzes sindroma riska faktori ir strauji proliferējošs audzējs un liela audzēja slodze. Šie pacienti rūpīgi jānovēro un jāārstē atbilstoši labākajai medicīnas praksei. ALS terapija ietver agresīvu hidratāciju, nieru funkciju kontroli, elektrolītu noviržu koriģēšanu, paaugstinātās urīnskābes koncentrācijas novēršanu un simptomātisko ārstēšanu.

### Perifērā neiropātija

ADCETRIS var izraisīt perifēro neiropātiju — gan sensoro, gan motoro. ADCETRIS ierosināto perifēro neiropātiju parasti izraisa šo zāļu kumulatīva iedarbība, un vairumā gadījumu tā ir atgriezeniska. Klīniskajos pētījumos vairumam pacientu novēroja simptomu izzušanu vai uzlabošanos (skatīt 4.8. apakšpunktu). Pacienti jānovēro, vai nerodas neiropātijas simptomi, piemēram, hipoestēzija, hiperestēzija, parestēzija, diskomforta, dedzinoša sajūta, neiropātiskas sāpes vai vājums. Pacientiem, kuriem parādās no jauna vai pasliktinās jau esoša perifērā neiropātija, var būt nepieciešama ADCETRIS devas ievadīšanas atlikšana vai devas samazināšana, vai ārstēšanas pārtraukšana (skatīt 4.2. apakšpunktu).

### Hematoloģiskā toksicitāte

ADCETRIS lietošana var izraisīt 3. vai 4. pakāpes anēmiju, trombocitopēniju un ilgstošu ( $\geq 1$  nedēļu) 3. vai 4. pakāpes neitropēniju. Pirms katras devas ievadīšanas jākontrolē pilna asins aina. Ja attīstās 3. vai 4. pakāpes neitropēnija, skatīt 4.2. apakšpunktu.

### Febrila neitropēnija

Ārstējot ar ADCETRIS, ziņots par febrilu neitropēniju (nezināmas izcelsmes drudzi bez klīniski vai mikrobioloģiski dokumentētas infekcijas ar absolūto neitrofilo leukocītu skaitu  $< 1,0 \times 10^9/l$ , drudzi  $\geq 38,5$  °C; atsauce CTCAE v3). Pirms katras zāļu devas ievadīšanas jākontrolē pilna asins aina. Ja attīstās febrila neitropēnija, šie pacienti rūpīgi jānovēro, lai konstatētu drudzi un ārstētu atbilstoši labākajai medicīnas praksei.

Kombinētā terapijā ar AVD vai CHP lielāks vecums bija febrilas neitropēnijas rašanās riska faktors. Visiem pacientiem, kas saņem ADCETRIS kombinācijā ar AVD vai CHP, neatkarīgi no vecuma kopš pirmās devas saņemšanas ieteicama primāra profilakse ar G-CSF.

## Sūvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze

Lietojot ADCETRIS, ziņots par Sūvensa-Džonsona sindromu (*SJS - Stevens-Johnson syndrome*) un toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN). Ir bijuši ziņojumi par letāliem iznākumiem. Ja konstatēts SJS vai TEN, ārstēšana ar ADCETRIS jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša medikamentoza ārstēšana.

## Kuņģa-zarnu trakta komplikācijas

Pacientiem, ko ārstē ar ADCETRIS, ir ziņots par kuņģa-zarnu trakta komplikācijām, tai skaitā zarnu nosprostošumu, ileusu, enterokolītu, neitropēnisku kolītu, eroziju, čūlu, zarnu perforāciju un asiņošanu, dažos gadījumos ar letālu iznākumu. Ja rodas jauni kuņģa un zarnu trakta darbības traucējumu simptomi vai tie pasliktinās, nekavējoties veiciet to diagnostisko novērtējumu un atbilstošu ārstēšanu.

## Hepatotoksicitāte

Lietojot ADCETRIS, ir ziņots par hepatotoksicitāti alanīna aminotransferāzes (ALAT) un aspartāta aminotransferāzes (ASAT) līmeņa paaugstināšanās veidā. Ir novēroti arī smagi hepatotoksicitātes gadījumi ar letālu iznākumu. Iepriekšēja aknu slimība, blakusslimības un vienlaicīgi lietotas zāles arī var paaugstināt risku. Pirms terapijas sākšanas jāpārbauda aknu funkcija, un pacientiem, kuri saņem ADCETRIS, regulāri jānovēro aknu funkcija. Pacientiem, kuriem novēro hepatotoksicitāti, var būt nepieciešama vēlāka ADCETRIS lietošana, tā devas izmaiņas vai pārtraukšana.

## Hiperglikēmija

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar palielinātu ķermeņa masas indeksu (KMI) ar vai bez cukura diabēta anamnēzē ziņots par hiperglikēmiju. Tomēr, jebkuram pacientam, kuram konstatēta hiperglikēmija, rūpīgi jākontrolē glikozes līmenis serumā. Ja nepieciešams, jāārstē diabēts.

## Nieru un aknu darbības traucējumi

Pieredze pacientiem ar nieru un aknu darbības traucējumiem ir ierobežota. Pieejamie dati liecina, ka monometilauristafīna E (MMAE) klirensu var ietekmēt smagi nieru un aknu funkciju traucējumi, kā arī zemas seruma albumīna koncentrācijas (skatīt 5.2. apakšpunktu).

## CD30+ CTCL

CD30+ CTCL apakštipu, kas nav *mycosis fungoides* (MF) un primāra ādas anaplastiska lielšūnu limfoma (pcALCL - *primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*), ārstēšanas efektivitāte nav skaidra, augstas ticamības pierādījumu trūkuma dēļ. Divos vienas grupas II fāzes pētījumos ar ADCETRIS, slimības aktivitāte tika novērota apakštipos *Sezary* sindromā (SS), limfomatoīdā papulozē (LyP) un jauktā CTCL histoloģijā. Šie dati norāda uz to, ka efektivitāti un drošumu var attiecināt uz citiem CD30+ CTCL apakštipiem. Tomēr, ADCETRIS lietojams piesardzīgi citiem CD30+ CTCL pacientiem pēc rūpīgas individuālas ieguvuma-riska izvērtēšanas (skatīt 5.1. apakšpunktu).

## Nātrija saturs palīgvielās

Šīs zāles satur 13,2 mg nātrija katrā flakonā, kas atbilst 0,7% no PVO (Pasaules Veselības organizācija) ieteiktās maksimālās nātrija dienas devas pieaugušajiem, kas ir 2 g nātrija.

## Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģiskas izcelsmes zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

##### Mijiedarbība ar zālēm, kuras tiek metabolizētas CYP3A4 ceļā (CYP3A4 inhibitori/induktori)

Brentuksimaba vedotīna ievadīšana kopā ar ketokonazolu, spēcīgu CYP3A4 un P-gp inhibitoru, palielina antimikrotubulārās vielas MMAE iedarbību par apmēram 73%, un neietekmē brentuksimaba vedotīna iedarbību plazmā. Tādējādi brentuksimaba vedotīna ievadīšana kopā ar spēcīgiem CYP3A4 un P-gp inhibitoriem var palielināt neitropēnijas sastopamību. Ja attīstās neitropēnija, skatīt 1. un 2. tabulā dozēšanas ieteikumus neitropēnijas gadījumos (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Brentuksimaba vedotīna ievadīšana kopā ar rifampicīnu, spēcīgu CYP3A4 induktoru, nemainīja brentuksimaba vedotīna iedarbību plazmā. Lai gan FK dati ir ierobežoti, vienlaicīga rifampicīna lietošana samazināja analizējamo MMAE metabolītu koncentrāciju plazmā.

Brentuksimaba vedotīna ievadīšana kopā ar midazolamu, CYP3A4 substrātu, neietekmēja midazolama metabolismu, tādējādi nav sagaidāms, ka brentuksimaba vedotīns ietekmēs to zāļu iedarbību, kurus metabolizē CYP3A4 enzīmi.

##### Doksorubicīns, vinblastīns un dakarbazīns (AVD)

Attiecīgi antivielu-zāļu konjugāta (ADC – *antibody drug conjugate*) un MMAE seruma un plazmas farmakokinētikas rādītāji pēc brentuksimaba vedotīna ievadīšanas kombinācijā ar AVD bija līdzīgi kā monoterapijā.

Vienlaicīga lietošana neietekmēja AVD koncentrāciju plazmā.

##### Ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons (CHP)

Attiecīgi ADC un MMAE seruma un plazmas farmakokinētikas rādītāji pēc brentuksimaba vedotīna ievadīšanas kombinācijā ar CHP bija līdzīgi kā monoterapijā.

Nav paredzams, ka brentuksimaba vedotīna vienlaicīga lietošana ietekmēs CHP iedarbību.

##### Bleomicīns

Nav veikti oficiāli zāļu savstarpējās mijiedarbības pētījumi ar brentuksimaba vedotīnu un bleomicīnu (B). I fāzes devas noteikšanas un drošuma pētījumā (SGN35-009), 11 no 25 pacientiem (44%), kas tika ārstēti ar brentuksimaba vedotīnu plus ABVD, tika novērota nepieļaujama pulmonāra toksicitāte (ieskaitot 2 gadījumus ar letālu iznākumu). Lietojot brentuksimaba vedotīnu +AVD, netika novērota pulmonāra toksicitāte vai letāli gadījumi. Tādēļ, ADCETRIS un bleomicīna vienlaicīga lietošana ir kontrindicēta (skatīt 4.3. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietēm reproduktīvā vecumā

Sievietēm reproduktīvā vecumā ārstēšanas laikā ar ADCETRIS un 6 mēnešus pēc ārstēšanas jālieto divas efektīvas kontracepcijas metodes.

##### Grūtniecība

Nav datu par ADCETRIS lietošanu grūtniecēm. Pētījumi ar dzīvniekiem pierāda reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

ADCETRIS nedrīkst lietot grūtniecības laikā, ja vien iespējams ieguvums mātei neatsver iespējamo risku auglim. Ja grūtniecei nepieciešama ārstēšana ar šīm zālēm, paciente jāinformē par iespējamo risku auglim.

Skatīt turpmāko apakšpunktu par fertilitāti, kurā doti padomi sievietēm, kuru vīriešu dzimuma partneri tiek ārstēti ar ADCETRIS.

#### Barošana ar krūti

Nav zināms, vai brentuksimaba vedotīns vai tā metabolīti izdalās mātes pienā cilvēkam.

Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdaiņiem.

Lēmums pārtraukt krūts barošanu vai pārtraukt/atturēties no terapijas jāpieņem, izvērtējot krūts barošanas iespējamo risku bērnam un ieguvumu no terapijas sievietei.

#### Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos ārstēšana ar brentuksimaba vedotīnu izraisīja testikulāru toksicitāti, un var ietekmēt vīriešu fertilitāti. Pierādīts, ka MMAE piemīt aneugēniskas īpašības (aneuploidijai līdzīgi hromosomu traucējumi) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm ieteicams sasaldēt un uzglabāt spermas paraugu. Vīriešiem, kuri tiek ārstēti ar šīm zālēm, ieteicams atturēties no bērnu radīšanas ārstēšanas laikā un 6 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas ievadīšanas.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

ADCETRIS var mēreni ietekmēt spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus (piem., reibonis), skatīt 4.8.apakšpunktu.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

ADCETRIS drošuma profils pamatojas uz pieejamajiem klīnisko pētījumu datiem, zāļu individuālās lietošanas programmu (*Named Patient Program, NPP*) un līdzšinējo pēcreģistrācijas pieredzi. Zemāk un 5. tabulā aprakstīto nevēlamo blakusparādību biežums tika noteikts, pamatojoties uz datiem no klīniskajiem pētījumiem.

##### Monoterapija

Kopējā datu apkopojumā par ADCETRIS monoterapiju HL, sALCL un CTCL pētījumos (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN-006, C25001 un C25007, skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotās blakusparādības ( $\geq 10\%$ ) bija infekcijas, perifēra sensora neiropātija, slikta dūša, nogurums, caureja, drudzis, augšējo elpceļu infekcija, neitropēnija, izsitumi, klepus, vemšana, artralģija, perifēra motora neiropātija, ar infūziju saistītas reakcijas, nieze, aizcietējums, aizdusa, samazināta ķermeņa masa, mialģija un sāpes vēderā.

Smagas, ar zāļu lietošanu saistītas blakusparādības tika novērotas 12% pacientu. Atsevišķu smagu blakusparādību biežums bija  $\leq 1\%$ .

Nevēlamās blakusparādības, kuru dēļ ārstēšana tika pārtraukta, novēroja 24% ar ADCETRIS ārstēto pacientu.

Drošuma dati pacientiem, kas tika ārstēti ar ADCETRIS (SGN35-006, skatīt 5.1. apakšpunktu) bija līdzīgi tiem, kas iegūti kombinētos galvenajos 2. fāzes pētījumos, izņemot perifēro motoru neiropātiju, kas tika novērota biežāk (28% pret 9% galvenajos 2. fāzes pētījumos) un galvenokārt bija 2.pakāpes.

Šiem pacientiem biežāk tika novērota arī artralģija, 3.pakāpes anēmija un muguras sāpes, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika novēroti kombinētos galvenajos 2.fāzes pētījumos.

Dati par drošumu, kas iegūti par pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru HL, kuri nesaņēma autologo cilmes šūnu transplantātu un bija ārstēti ar ieteicamo devu 1,8 mg/kg ik pēc trim nedēļām vienas grupas 4. fāzes pētījumā (n = 60). 1. fāzes devas kāpināšanas un klīniskās farmakoloģijas pētījumos (n = 15 pacienti) un NNP (n = 26 pacienti) (skatīt 5.1. apakšpunktu), atbilda drošuma profilam centrālajos klīniskajos pētījumos.

#### Kombinēta terapija

Drošuma informāciju par ķīmijterapijas zālēm, kas tiek lietotas kombinācijā ar ADCETRIS (doksorubicīns, vinblastīns un dakarbazīns (AVD) vai ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons (CHP)), skatīt šo zāļu aprakstos.

ADCETRIS pētījumos kā kombinētā terapijā 662 pacientiem ar progresējošu iepriekš neārstētu HL (C25003) un 223 pacientiem ar iepriekš neārstētu CD30+ perifēro T šūnu limfomu (PTCL) (SGN35-014) visbiežāk novērotās blakusparādības ( $\geq 10\%$ ) bija: infekcijas, neitropēnija, perifēra sensora neiropātija, slikta dūša, aizcietējums, vemšana, caureja, nogurums, drudzis, alopēcija, anēmija, samazināta ķermeņa masa, stomatīts, febrila neitropēnija, sāpes vēderā, samazināta ēstgriba, bezmiegs, kaulu sāpes, izsitumi, klepus, aizdusa, artralģija, mialģija, sāpes mugurā, perifēra motora neiropātija, augšējo elpceļu infekcija un reibonis.

34% pacientu, kas saņēma ADCETRIS kombinētā terapijā, tika novērotas smagas blakusparādības. Smagas blakusparādības, ko novēroja  $\geq 3\%$  pacientu ietvēra febrilu neitropēniju (15%), drudzi (5%) un neitropēniju (3%).

10% pacientu novēroto blakusparādību dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana. Blakusparādības, kuru dēļ bija jāpārtrauc ārstēšana,  $\geq 2\%$  pacientu ietvēra perifēru sensoru neiropātiju un perifēru neiropātiju.

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

ADCETRIS nevēlamās blakusparādības apkopotas atbilstoši MedDRA orgānu sistēmu klasifikācijai un ieteicamajai terminoloģijai (skatīt 5. tabulu). Katrā orgānu sistēmu klasē nevēlamo blakusparādību biežums definēts šādi: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ); bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ); retāk ( $\geq 1/1\ 000$  līdz  $< 1/100$ ); reti ( $\geq 1/10\ 000$  līdz  $< 1/1\ 000$ ); ļoti reti ( $< 1/10\ 000$ ); nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem).

Katrā sastopamības biežuma grupā novērotās blakusparādības uzskaitītas to nopietnības samazinājuma secībā.

5. tabula. ADCETRIS nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (monoterapija)	Nevēlamās blakusparādības (kombinēta terapija)
<b>Infekcijas un infestācijas</b>		
Ļoti bieži	Infekcija <sup>a</sup> , augšējo elpceļu infekcija	Infekcija <sup>a</sup> , augšējo elpceļu infekcija
Bieži	<i>Herpes zoster</i> , pneimonija, <i>herpes simplex</i> , mutes kandidoze	Pneimonija, mutes kandidoze, sepse/septisks šoks, <i>herpes zoster</i>
Retāk	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneimonija, stafilokoku izraisīta bakterēmija, citomegalovīrusa (CMV) infekcija vai reaktivācija, sepse/septisks šoks	<i>Herpes simplex</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneimonija
Biežums nav zināms	Progresīva multifokāla leikoencefalopātija	
<b>Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi</b>		
Ļoti bieži	Neitropēnija	Neitropēnija <sup>a</sup> , anēmija, febrila neitropēnija
Bieži	Anēmija, trombocitopēnija	Trombocitopēnija
Retāk	Febrila neitropēnija	
<b>Imūnās sistēmas traucējumi</b>		
Retāk	Anafilaktiska reakcija	Anafilaktiska transfūzijas reakcija
<b>Vielmaiņas un uztures traucējumi</b>		
Ļoti bieži		Samazināta ēstgriba
Bieži	Hiperglikēmija	Hiperglikēmija
Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms	Audzēja sabrukšanas sindroms
<b>Psihiskie traucējumi</b>		
Ļoti bieži		Bezmiags
<b>Nervu sistēmas traucējumi</b>		
Ļoti bieži	Perifēra sensora neiropātija, perifēra motora neiropātija	Perifēra sensora neiropātija <sup>a</sup> , perifēra motora neiropātija <sup>a</sup> , reibonis
Bieži	Reibonis	
Retāk	Demielinizējoša polineuropātija	
<b>Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības</b>		
Ļoti bieži:	Klepus, aizdusa	Klepus, aizdusa
<b>Kuņģa-zarnu trakta traucējumi</b>		
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, sāpes vēderā	Slikta dūša, aizcietējums, vemšana, caureja, sāpes vēderā, stomatīts
Reti	Akūts pankreatīts	Akūts pankreatīts
<b>Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi</b>		
Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes/aspartāta aminotransferāzes (ALAT/ASAT) līmenis	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes/aspartāta aminotransferāzes (ALAT/ASAT) līmenis
<b>Ādas un zemādas audu bojājumi</b>		
Ļoti bieži	Izsitumi <sup>a</sup> , nieze	Alopēcija, izsitumi <sup>a</sup>
Bieži	Alopēcija	Nieze
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze	Stīvensa-Džonsona sindroms <sup>b</sup>

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (monoterapija)	Nevēlamās blakusparādības (kombinēta terapija)
<b>Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi</b>		
Ļoti bieži	Artralģija, mialģija	Kaulu sāpes, artralģija, mialģija, sāpes mugurā
Bieži	Sāpes mugurā	
<b>Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā</b>		
Ļoti bieži	Nogurums, drudzis, ar infūziju saistītas reakcijas <sup>a</sup>	Nogurums, drudzis
Bieži	Drebuļi	Ar infūziju saistītas reakcijas <sup>a</sup> , drebuļi.
Nav zināmi	Ekstravazācija infūzijas vietā <sup>c</sup>	
<b>Izmeklējumi</b>		
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa	Samazināta ķermeņa masa

- Atspoguļo vēlamo terminu apkopojumu.
- Toksiska epidermas nekrolīze netika novērota, lietojot kombinētu terapiju.
- Ar ekstravazāciju saistītas reakcijas ir, piemēram, ādas apsārtums, sāpes, pietūkums, pūšļi vai epidermas atslāņošanās infūzijas vietā.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Neitropēnija un febrila neitropēnija*

#### Monoterapija

Klīniskajos pētījumos neitropēnijas dēļ 14% pacientu zāļu devas ievadīšanu atlika. Par 3. pakāpes neitropēniju tika ziņots 13% pacientu un par 4. pakāpes neitropēniju tika ziņots 5% pacientu. Nevienam pacientam neitropēnijas dēļ nebija nepieciešama devas samazināšana vai terapijas pārtraukšana.

Šīs zāles var izraisīt smagu un ilgstošu ( $\geq 1$  nedēļa) neitropēniju, kas var paaugstināt nopietnu infekciju attīstības risku pacientiem. Par febrilu neitropēniju ziņots 1% pacientu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Galvenā 2. fāzes pētījuma populācijā (SG035-0003 un SG035-0004), mediānais 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas ilgums bija ierobežots (1 nedēļa); 2% pacientu bija 4. pakāpes neitropēnija, kas ilga  $\geq 7$  dienas. Mazāk kā pusei pacientu galvenā 2. fāzes pētījuma populācijā ar 3. vai 4. pakāpes neitropēniju novēroja īslaicīgi saistītas infekcijas, un lielākā daļa no īslaicīgi saistītajām infekcijām bija 1. vai 2. pakāpes.

#### Kombinēta terapija

ADCETRIS klīniskajos pētījumos kā kombinētā terapijā 19% pacientu neitropēnija izraisīja devas aizkavēšanos. 3.pakāpes neitropēnija tika novērota 17% un 4.pakāpes neitropēnija tika novērota 41% pacientu. Neitropēnijas dēļ, diviem procentiem pacientu bija nepieciešama devas samazināšana un  $< 1\%$  pārtrauca lietot vienu no vairākām pētāmām zālēm.

Febrila neitropēnija tika novērota 20% pacientu, kas nesaņēma primāru profilaksi ar G-CSF (skatīt 4.2. apakšpunktu). 13% pacientu, kas saņēma primāru profilaksi ar G-CSF, tika novērota febrila neitropēnija.

## *Smagas infekcijas un oportūnistiskās infekcijas*

### Monoterapija

Klīniskajos pētījumos smagas infekcijas un oportūnistiskas infekcijas tika novērotas 10% pacientu, sepse vai septisks šoks tika novērots < 1% pacientu. Oportūnistiskās infekcijas, par kurām tika ziņots visbiežāk, bija *herpes zoster* un *herpes simplex*.

### Kombinēta terapija

ADCETRIS klīniskajos pētījumos kā kombinētā terapijā 15% pacientu tika novērotas smagas infekcijas, ieskaitot oportūnistiskas infekcijas; sepse, neitropēniska sepse, septisks šoks vai bakterēmija tika novērota 4% pacientu. Visbiežāk novērotās oportūnistiskās infekcijas bija *herpes viral* infekcijas.

### *Perifērā neiropātija*

#### Monoterapija

Klīniskajos pētījumos terapijas izraisīta neiropātija tika novērota 59% populācijas, perifērā motorā neiropātija tika novērota 14% pacientu. Perifērās neiropātijas dēļ terapija tika pārtraukta 15%, deva samazināta 15% un devas ievadīšana atlikta 17% pacientu. Pacienti, kam novēroja perifēro neiropātiju, mediānais laiks līdz perifērās neiropātijas sākumam bija 12 nedēļas. Mediānais terapijas ilgums pacientiem, kam terapija tika pārtraukta perifērās neiropātijas dēļ, bija 12 cikli.

Perifērās neiropātijas pacientiem galvenos 2. fāzes pētījumos (SG035-0003 un SG035-0004) un randomizētos 3. fāzes monoterapijas pētījumos (SGN35-005 un C25001), mediānais novērošanas laiks no ārstēšanas beigām līdz pēdējam novērtējumam bija robežās starp 48,9 un 98 nedēļām. Pēdējā novērtējumā, vairumam pacientu (82-85%), kuriem konstatēja perifēro neiropātiju, novēroja perifērās neiropātijas simptomu uzlabošanu vai izzušanu. Mediānais laiks līdz visu parādību simptomu izzušanai vai uzlabojumam bija robežās no 16 līdz 23,4 nedēļām.

Pacienti ar recidivējošu vai refraktāru HL vai sALCL, kuri atkārtoti tika ārstēti ar ADCETRIS (SGN35-006), pēdējās novērtēšanas laikā vairumam pacientu (80%) bija arī perifērās neiropātijas simptomu uzlabošanās vai izzušana.

#### Kombinēta terapija

ADCETRIS klīniskajā pētījumā kā kombinētā terapijā ar AVD terapijas izraisīta neiropātija tika novērota 67% no populācijas; perifēra motora neiropātija tika novērota 11% pacientu. 7% pacientu perifērās neiropātijas dēļ nācās pārtraukt ārstēšanu, 21% samazināt devu un 1% pacientu aizkavēt devu. Pacienti, kam novēroja perifēro neiropātiju, vidējais perifērās neiropātijas parādīšanās laiks bija 8 nedēļas. Pacienti, kas perifērās neiropātijas dēļ pārtrauca ārstēšanu, vidēji saņēma 8 ADCETRIS devas +AVD (A+AVD), pirms tika pārtraukta vienu vai vairāku zāļu lietošana.

Pacienti, kam novēroja perifēro neiropātiju, vidējais atkārtotas pārbaudes laiks no ārstēšanas beigām līdz pēdējam novērtējumam, bija apmēram 91 nedēļa. Pēdējās novērtēšanas laikā vairumam pacientu (76%), kam novēroja perifēro neiropātiju, tika novērota perifērās neiropātijas simptomu izzušana vai uzlabošanās. Vidējais laiks no perifērās neiropātijas simptomu parādīšanās līdz to izzušanai vai uzlabojumam bija 10 nedēļas (no 0 nedēļas līdz 139 nedēļas).

ADCETRIS klīniskajā pētījumā kā kombinētā terapijā ar CHP terapijas izraisīta neiropātija tika novērota 52% no populācijas; perifēra motora neiropātija tika novērota 9% pacientu. 1% pacientu perifērās neiropātijas dēļ nācās pārtraukt ārstēšanu, 7% samazināt devu un < 1% pacientu aizkavēt devu. Pacienti, kam novēroja perifēro neiropātiju, perifērās neiropātijas parādīšanās laika mediāna bija 9,1 nedēļa. Pacienti, kas perifērās neiropātijas dēļ pārtrauca ārstēšanu, saņēma mediāni 5 ADCETRIS devas + CHP (A + CHP), pirms tika pārtraukta vienu vai vairāku zāļu lietošana.



Pacientiem, kam novēroja perifēro neiropātiju, atkārtotas pārbaudes laika mediāna no ārstēšanas beigām līdz pēdējam novērtējumam bija apmēram 177 nedēļas. Pēdējās novērtēšanas laikā 64% pacientu, kam novēroja perifēro neiropātiju, tika novērota perifērās neiropātijas simptomu izzušana vai uzlabošanās. Laika mediāna no perifērās neiropātijas simptomu parādīšanās līdz to izzušanai vai uzlabojumam bija 19,0 nedēļas (no 0 nedēļām līdz 205 nedēļām).

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

##### Monoterapija

ISR, tādas kā galvassāpes, izsitumi, sāpes mugurā, vemšana, drebuļi, slikta dūša, aizdusa, nieze un klepus bija ziņotas 13% pacientu. Tika ziņots par anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Anafilaktiskas reakcijas simptomi var ietvert, bet neaprobežojas ar, nātreni, angioneirotisko tūsku, hipotensiju un bronhu spazmas.

##### Kombinēta terapija

ISR, tādas kā galvassāpes, izsitumi, sāpes mugurā, vemšana, drebuļi, slikta dūša, aizdusa, nieze, klepus, sāpes infūzijas vietā un drudzis bija ziņotas 8% pacientu. Tika ziņots par anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Anafilaktiskas reakcijas simptomi var ietvert, bet neaprobežojas ar nātreni, angioedēmu, hipotensiju un bronhu spazmām.

#### *Imunogenitāte*

Klīniskajos pētījumos, pacienti periodiski tika testēti, lai konstatētu antivielas pret brentuksimaba vedotīnu, izmantojot augstas jutības elektrohemiluminiscences imūnanalīzi. Biežāk ar infūziju saistītas reakcijas tika novērotas pacientiem ar antivielām pret brentuksimaba vedotīnu, nekā pacientiem, kam bija pārejoši pozitīvi vai negatīvi testu rezultāti.

Antivielu pret brentuksimaba vedotīnu klātbūtne nekorelēja ar klīniski nozīmīgu seruma brentuksimaba vedotīna koncentrāciju samazināšanos un nemazināja brentuksimaba vedotīna efektivitāti. Lai gan antivielu pret brentuksimaba vedotīnu klātbūtne nav obligāti saistīta ar ISR rašanos, tomēr lielāka ISR sastopamība tika novērota pacientiem, kuriem bija pastāvīgi pozitīvi antivielu pret zālēm (ADA - *antidrug antibodies*) rezultāti attiecībā pret pacientiem ar pārejoši pozitīvām ADA un tiem pacientiem, kuriem nekad netika konstatēta pozitīva ADA reakcija.

Pediatriem pacientiem ar apstiprinātām pozitīvām ADA bija paaugstināta brentuksimaba vedotīna klīrensa tendence. Neviens pacients vecumā < 12 gadiem (0 no 11) un 2 pacienti vecumā ≥ 12 gadiem (2 no 23) nekļuva pastāvīgi ADA pozitīvs.

#### Pediatriskā populācija

Drošums tika vērtēts 1/2 fāzes pētījumā pediatriem pacientiem vecumā no 7 līdz 17 gadiem (n = 36) ar recidivējošu vai refraktāru (r/r) HL vai sALCL (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā 36 pacientiem netika ziņots par jauniem, ar drošumu saistītiem notikumiem.

#### Gados vecāki cilvēki

##### Monoterapija

Drošuma profils gados vecākiem pacientiem kopumā atbilst drošuma profilam pieaugušiem pacientiem. Tomēr gados vecāki pacienti var būt uzņēmīgāki pret tādiem notikumiem kā pneimonija, neitropēnija un febrila neitropēnija.

## *Kombinēta terapija*

Gados vecākiem pacientiem ( $\geq 60$  gadus veci;  $n = 186$  [21%]) nevēlamo blakusparādību novērošanas biežums visās ārstēšanas grupās bija līdzīgs. Gados vecākiem pacientiem, salīdzinot ar vispārējo pētījumā iesaistīto populāciju, tika novērotas vairāk smagas blakusparādības un devu izmaiņas (ieskaitot devas aizkavēšanos, samazināšanu un ārstēšanas pārtraukšanu). Vecums bija febrilas neitropēnijas rašanās riska faktors pacientiem abās ārstēšanas grupās. Gados vecākiem pacientiem, kas saņēma primāru profilaksi ar G-CSF, retāk tika novērota neitropēnija un febrila neitropēnija, nekā tiem, kas nesaņēma primāru profilaksi ar G-CSF.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvumu/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## **4.9 Pārdozēšana**

Antidots ADCETRIS pārdozēšanas gadījumos nav zināms. Pārdozēšanas gadījumos pacienti rūpīgi jānovēro, vai nerodas nevēlamās blakusparādības, īpaši neitropēnija, kā arī jānozīmē simptomātiska ārstēšana (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## **5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS**

### **5.1. Farmakodinamiskās īpašības**

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, citi pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas, ATĶ kods: L01XC12.

#### Darbības mehānisms

Brentuksimaba vedotīns ir -ADC-, kas piegādā pretaudzēju līdzekli, kas izraisa apoptotisku šūnu bojāeju selektīvi CD30-ekspresējošās audzēja šūnās. Neklīniskie dati liecina, ka brentuksimaba vedotīna bioloģisko aktivitāti nodrošina vairāku stadiju process. Zāļu-antivielu konjugāta (ADC) piesaistīšanās šūnu virsmas CD30 receptoram ierosina ADC-CD30 kompleksa nonākšanu šūnā, kas pēc tam pārvietojas uz lizosomāliem kompartmentiem. Šūnas iekšienē proteolītiskās sadalīšanās rezultātā atbrīvojas MMAE aktīvais fragments. MMAE piesaistīšanās tubulīnam sagrauj mikrotubulu tīklojumu šūnu iekšienē, izraisot šūnas dalīšanās cikla apstāšanos un CD30-ekspresējošās audzēja šūnas apoptotisku bojāeju.

Klasiski HL, sALCL un CTCL apakštipi (ieskaitot MF un pcALCL) ekspresē CD30 kā antigēnu uz ļaundabīgo šūnu virsmas. Šī ekspresija ir neatkarīga no slimības stadijas, terapijas kārtas vai transplantācijas statusa. Šīs iezīmes padara CD30 par mērķi, uz ko iedarboties ar terapeitisku iejaukšanos. Tā kā brentuksimaba vedotīns mērķtiecīgi darbojas pret CD30, tas var būt efektīvs arī tad, ja ir rezistence pret ķīmijterapiju, jo sistemātiska CD30 ekspresija vērojama arī pacientiem, kuriem nav atbildes reakcijas uz ķīmijterapiju ar vairākiem līdzekļiem, neatkarīgi no tā, vai iepriekš ir vai nav bijusi transplantācija. Brentuksimaba vedotīna pret CD30 vērstais darbības mehānisms, CD30 sistemātiskā ekspresija klasiskas HL, sALCL un CD30+ CTCL gadījumā, terapeitiskais spektrs un klīniskie pierādījumi par CD30-pozitīvas ļaundabīgas slimības gadījumiem pēc vairākām ārstēšanas kārtām veido bioloģisko pamatojumu šo zāļu lietošanai pacientiem ar recidivējošu un refraktāru klasisko HL, sALCL, kuriem iepriekš ir vai nav veikta ACŠT un CD30+ CTCL pēc vismaz 1 iepriekšējās sistēmiskas ārstēšanas.

Nav izslēgta citu ar antivielām saistīto funkciju loma darbības mehānismā.

## Farmakodinamiskā iedarbība

### *Sirds elektrofizioloģija*

No 52 pacientiem, kuri saņēma 1,8 mg/kg brentuksimaba vedotīna reizi 3 nedēļās 1. fāzes, vienas grupas atklātā, daudzcentru sirds drošuma pētījumā, novērtējami bija četrdesmit seši (46) pacienti ar CD30-ekspresējošām hemotoloģiskām ļaundabīgām slimībām. Primārais mērķis bija novērtēt brentuksimaba vedotīna ietekmi uz sirds kambaru repolarizāciju, un iepriekš noteiktajā primārajā analīzē tika novērtētas QTc intervāla izmaiņas vairākos laika posmos 1. ciklā, salīdzinot ar sākumstāvokli.

90% ticamības intervāla (TI) augstākā robeža ap aritmētiski vidējo ietekmi uz QTc bija < 10 msec visos 1. cikla un 3. cikla laika punktos pēc sākumstāvokļa. Šie dati norāda uz klīniski nozīmīga QT pagarināšanās trūkumu, ievadot brentuksimaba vedotīna devu 1,8 mg/kg reizi 3 nedēļās pacientiem ar CD30-ekspresējošām ļaundabīgām slimībām.

## Klīniskā efektivitāte un drošums

### *Hodžkina limfoma*

#### Pētījums C25003

ADCETRIS drošums un efektivitāte tika vērtēti randomizētā, atvērtā, 2 grupu, daudzcentru pētījumā ar 1334 pacientiem ar progresīvu iepriekš neārstētu HL, kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīnu [A], vinblastīnu [V] un dakarbazīnu [D] [AVD]). Visiem pacientiem bija histoloģiski apstiprināta CD30-ekspresējoša slimība. Sešdesmit diviem procentiem pacientu bija ekstranodāli veidojumi. No 1334 pacientiem 664 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ADCETRIS +AVD grupā un 670 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ABVD (doksorubicīns [A], bleomicīns [B], vinblastīns [V] un dakarbazīns [D]) apakšgrupā un stratificēti pēc Starptautiskā prognožu faktora projekta (*International Prognostic Factor Project – IPFP*) riska faktoru skaita un reģiona. Katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā pacienti saņēma 1,2 mg/kg ADCETRIS intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs + doksorubicīnu 25 mg/m<sup>2</sup>, vinblastīnu 6 mg/m<sup>2</sup> un dakarbazīnu 375 mg/m<sup>2</sup>. Vidēji tika saņemti 6 ārstēšanas cikli (no 1 līdz 6 cikliem). 6 tabulā norādīts pacientu un slimības raksturojuma kopsavilkums sākumstāvoklī.

Netika konstatētas būtiskas atšķirības pacienta un slimības raksturojumā starp abām grupām.

**6. tabula. Pacientu un slimības raksturojumu kopsavilkums sākumstāvoklī 3. fāzes iepriekš neārstētas HL pētījumā**

<b>Pacienta raksturojums</b>	<b>ADCETRIS + AVD n = 664</b>	<b>ABVD n = 670</b>
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	35 gadi (18–82)	37 gadi (18–83)
Pacienti ≥ 65 gadus veci n (%)	60 (9)	62 (9)
Dzimums, n (%)	378 vīr. (57) 286 siev. (43)	398 vīr. (59) 272 siev. (41)
ECOG stāvoklis, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Trūkst	0	2
<b>Slimības raksturojums</b>		
Mediānais ilgums no HL diagnosticēšanas līdz pirmajai devai (diapazons)	0,92 mēn. (0,1–21,4)	0,89 mēn. (0,0–81,4)
Slimības stadija <sup>a</sup> HL sākotnējā diagnozes brīdī, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nav piemērojams	1 (< 1)	1 (< 1)
Trūkst	0	2 (< 1)
Ekstranodāli veidojumi diagnozes uzstādīšanas laikā, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP <sup>b</sup> riska faktori, n (%)		
0–1	141 (21)	141 (21)
2–3	354 (53)	351 (52)
4–7	169 (25)	178 (27)
Kaulu smadzeņu veidojumi diagnozes uzstādīšanas laikā vai iekļaujot pētījumā, n (%)	147(22)	151 (23)
B simptomi <sup>a</sup> n (%)	400 (60)	381 (57)

<sup>a</sup> Pēc Annas Arboras (*Ann Arbor*) stadiju klasifikācijas.

<sup>b</sup> IPFP - Starptautiskais prognožu faktora projekts (*International Prognostic Factor Project*).

Primārais pētījuma C25003 mērķa kritērijs bija Neatkarīgas pārskata organizācijas (*Independent review facility – IRF*) modificēts PFS (mPFS), kas tika definēts kā laiks no randomizēšanas līdz slimības progresēšanai, nāvei vai pierādījumam, ka ir nepilnīga atbildes reakcija (*non-complete response -non-CR*), pēc IRF pēc pirmās izvēles terapijas beigām, kam sekoja pretvēža terapija. Par modificētā notikuma laiku tika uzskatīts datums, kad pirmo reizi pēc pirmās izvēles terapijas pabeigšanas ar pilnīgu atbildes (CR) trūkumu, definēts kā *Deauville* vērtējums  $\geq 3$ , veikta pirmā PET skenēšana. Pēc IRF mediānais modificētā PFS novērtējums netika sasniegts nevienā no terapijas apakšgrupām. Rezultāts ārstēšanai paredzētajā populācijā (*intent-to-treat-ITT*) uzrādīja statistiski ievērojamu uzlabojumu modificētajā PFS ADCETRIS + AVD grupā, ar stratificēto riska attiecību 0,770 (95% TI, 0,603; 0,983,  $p = 0.035$ ), norādot uz modificēta PFS gadījumu riska samazināšanu par 23% ADCETRIS + AVD grupā, salīdzinot ar ABVD grupu.

Iepriekš noteiktā mPFS apakšgrupas analīze pēc slimības stadijām norādīja, ka pacienti ar slimības 4.pakāpi guva lielāku efektu, salīdzinot ar ITT populāciju, nestratificētā riska attiecība no 0,71 (95% TI, 0,53; 0,96) savietojama ar modificēta PFS gadījumu riska samazināšanu par 29% ADCETRIS + AVD grupā, salīdzinot ar ABVD grupu. No ITT populācijas 846 pacientiem (64%) bija IV pakāpes slimības.

7. tabulā sniegti efektivitātes rezultāti no modificētā PFS un kopējās dzīvildzes (*overall survival – OS*) rādītāji ITT populācijā un pacientiem ar slimību 4.pakāpē.

**7. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu HL un ārstētu ar 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD 28 dienu cikla 1. un 15.dienā (ITT un 4.pakāpe)**

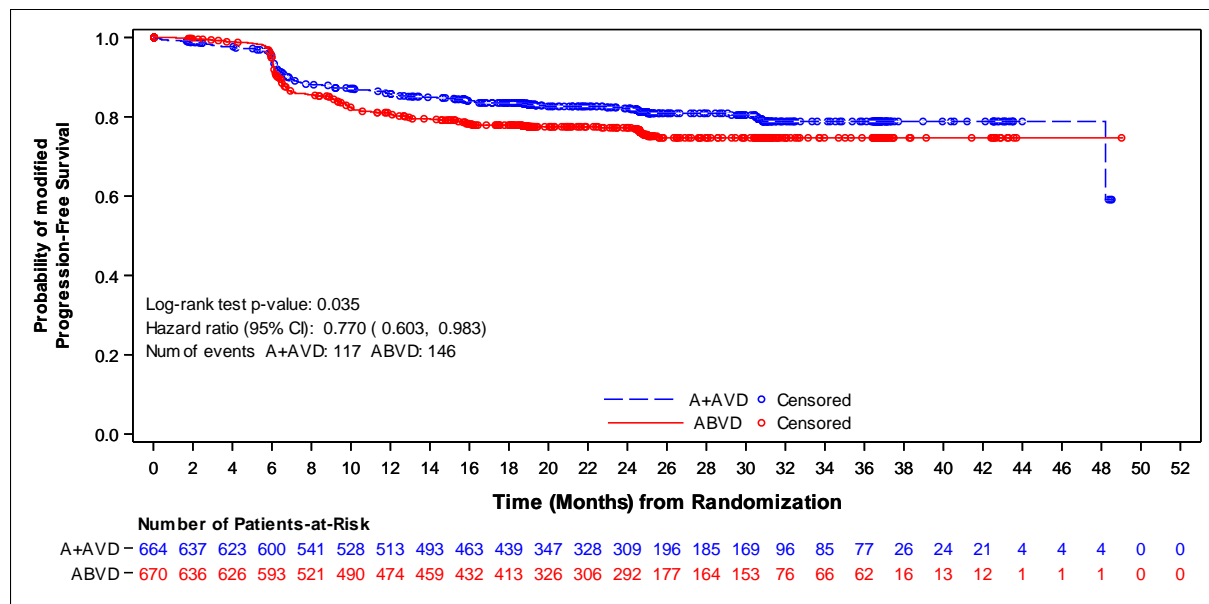
	Ārstēšanai paredzētā populācija (ITT)			Pacienti ar slimību 4.pakāpē		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratificētā riska attiecība un p-vērtība	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Nestratificētā riska attiecība un p-vērtība <sup>c</sup>
Gadījumu skaits (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% TI [0,60, 0,98])	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% TI [0,53, 0,96])
IRF noteiktais mPFS <sup>a</sup> 2.gadā (%)	82,1 (95% TI [78,8, 85,0])	77,2 (95% TI [73,7, 80,4])	p-vērtība = 0,035	82,0 (95% TI [77,8, 85,5])	75,3 (95% TI [70,6, 79,3])	p-vērtība = 0,023
Kopējā dzīvildze <sup>b</sup> Nāves gadījumu skaits (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% TI [0,45, 1,18]) p-vērtība = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% TI [0,27, 0,97]) p-vērtība = 0,037

<sup>a</sup> Uz analīzes veikšanas brīdi, mediānais modificētā PFS pēcpārbaudes laiks abās grupās bija 24,6 mēneši.

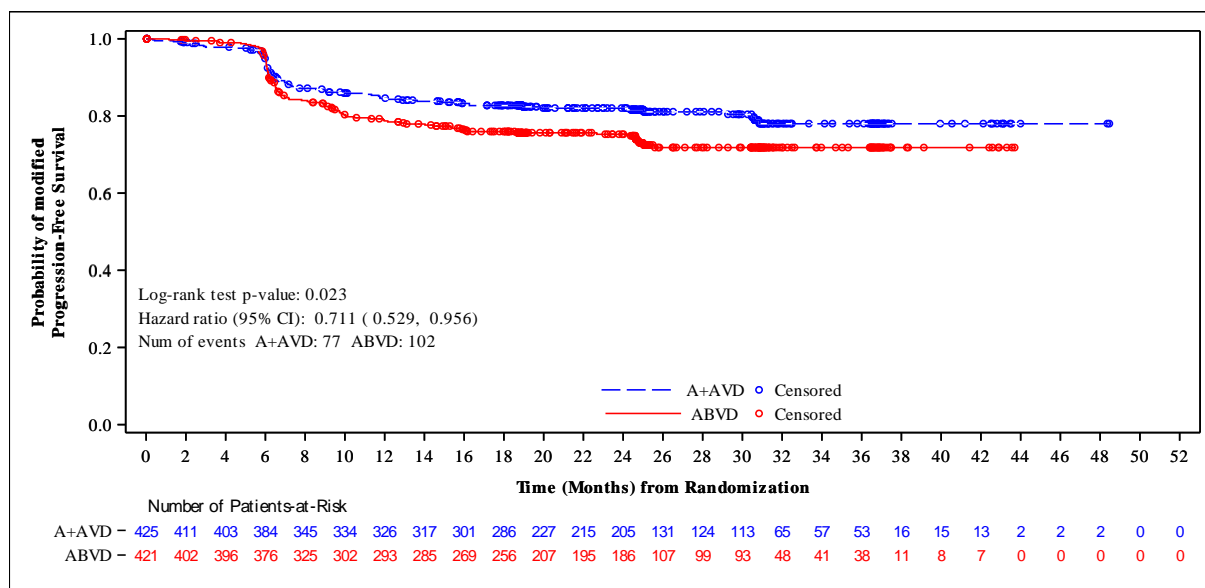
<sup>b</sup> Dati no starpposma OS analīzes.

<sup>c</sup> Slimības 4. pakāpes gadījumā p-vērtība nav pielāgota dažādajiem faktoriem.

**1.attēls IRF noteikta modificēta dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem ar slimību (ADCETRIS + AVD pret ABVD)**



## 2.attēls IRF noteikta modificēta dzīvildze bez slimības progresēšanas pacientiem ar slimību 4. pakāpē (ADCETRIS + AVD pret ABVD)



Citi sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, ieskaitot CR rādītāju un ORR randomizēšanas shēmas beigās, CR rādītāju pirmās izvēles terapijas beigās un negatīva PET rādītāju 2.cikla beigās, atbildes ilgumu (*duration of response-DOR*), pilnīgas remisijas ilgumu (*duration of complete remission-DOCR*), dzīvildzi bez slimības (*disease-free survival-DFS*) un dzīvildzi bez blakusparādībām (*event-free survival-EFS*), bija ar tendenci par labu ADCETRIS + AVD grupai gan ITT populācijā, gan pacientiem ar slimību 4.pakāpē.

Iepriekš IRF noteiktā modificēta PFS apakšgrupas analīze tika veikta ņemot vērā vecumu, reģionu, vēža stadiju sākumstāvoklī, ekstranodālus veidojumus sākumstāvoklī, IPFP riska faktoru skaitus, B simptomus sākumstāvoklī, 2.cikla PET novērtējumus, 2.cikla PET *Deauville* vērtējumu un alternatīvu pirmās izvēles zāļu saņemšanu (AFM). Analīze konsekventi uzrādīja rezultātus par labu pacientiem, kas saņēma ADCETRIS + AVD salīdzinot ar pacientiem, kas vairums apakšgrupās saņēma ABVD. Efektivitāte gados vecākiem pacientiem (pacienti  $\geq 60$  gadus veci) [ $n = 186$ ][RA (riska attiecība) = 1,00, 95% TI (0,58, 1,72)] un  $\geq 65$  gadus veciem [ $n = 122$ ][RA = 1,01, 95% TI (0,53, 1,94)] un pacientiem, kam nebija ekstranodāli veidojumi ( $n = 445$ )[RA = 1,04, 95% TI (0,67, 1,62)], bija bez klīniski nozīmīgas atšķirības starp abām grupām.

IRF noteiktā *post-hoc* apakšgrupu analīze modificētajam PFS pacientiem ar slimību 4.pakāpē tika veikta ņemot vērā vecumu, reģionu, ekstranodālu veidojumu skaitu sākumstāvoklī, IPFP riska faktoru skaitu, B simptomus sākumstāvoklī, ECOG statusu sākumstāvoklī un dzimumu. Analīze konsekventi uzrādīja rezultātus par labu pacientiem, kas saņēma ADCETRIS + AVD salīdzinot ar pacientiem, kas vairums apakšgrupās saņēma ABVD. Pacientiem ar slimību 4.pakāpē, kam novērota ekstranodāla slimība ( $n = 722$ ) [RA = 0,69, 95% TI (0,50; 0,94)] tika novērots mPFS ieguvums (par katru IRF). Pacientiem ar slimību 4.pakāpē, kam netika novērota ekstranodāla slimība, nav novērots ieguvums analīzes laikā ( $n = 85$ ) [RA = 1,49, 95% TI (0,51; 4,31)]. Šīs atrades nozīmīgums 4. pakāpes HL pacientiem, kuriem nav ekstranodāla slimība, nav konstatēts maza pacientu skaita un maza epizožu skaita dēļ (14 epizodes). Gados vecākiem pacientiem ar slimību 4.pakāpē A + AVD grupā (pacienti  $\geq 60$  gadus veci [ $n = 118$ ] [RA = 0,80, 95% TI (0,42; 1,53)] un  $\geq 65$  gadus veciem [ $n = 78$ ] [RA = 0,78, 95% TI (0,36; 1,67)]) tika novērots lielāks ieguvums salīdzinot ar gados vecākiem pacientiem ITT populācijā.

Mazāk nekā 33% pacientu, kas ITT populācijā tika ārstēti ar ADCETRIS + AVD saņēma sekojošu glābšanas ķīmijterapiju ( $n = 66$ ) un augstas devas ķīmijterapiju, un transplantātu ( $n = 36$ ) salīdzinot ar tiem, kas tika ārstēti ar ABVD (attiecīgi  $n = 99$  un  $n = 54$ ). Pacientu populācijā, ar slimību 4.pakāpē, mazāk nekā 35% pacientu, kas tika ārstēti ar ADCETRIS + AVD, saņēma sekojošu glābšanas ķīmijterapiju ( $n = 45$ ) salīdzinot ar tiem, kas tika ārstēti ar ABVD ( $n = 69$ ), un par 22% mazāk

pacientu, kas tika ārstēti ar ADCETRIS + AVD, saņēma augstas devas ķīmijterapiju un transplantātu (n = 29), salīdzinot ar tiem, kas tika ārstēti ar ABVD (n = 37).

Eiropas vēža izpētes un ārstniecības organizācijas, Dzīves kvalitāte 30 -jautājumu aptauja (EORTC-QLQ-C30) neuzrādīja klīniski nozīmīgu starpību starp abām grupām gan ITT populācijā, gan pacientu ar slimības 4. pakāpi populācijā.

Pētījums SGN35-005

ADCETRIS drošums un efektivitāte tika vērtēta randomizētā, dubultaklā, placebo kontrolētā 2 grupu daudzcentru pētījumā 329 pacientiem ar HL un palielinātu recidīva vai progresēšanas risku pēc ASCT. Pacienti ar zināmu cerebrālu/meningeālu saslimšanu, ieskaitot PML slimības vēsturē, tika izslēgti no pētījuma. Skatīt 8. tabulu ar pacientu raksturojumiem. No 329 pacientiem, 165 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti terapijas grupā, bet 164 pacienti — placebo grupā. Pētījumā pirmo devu pacientiem vajadzēja saņemt pēc atlabšanas no ASCT (starp 30.–45. dienu pēc ASCT). Pacienti tika ārstēti ar 1,8 mg/kg ADCETRIS vai atbilstošu placebo, ievadot intravenozi vismaz 30 minūšu laikā ik pēc 3 nedēļām līdz pat 16 ārstēšanās cikliem.

Piemērotajiem pacientiem bija jābūt vismaz vienam no sekojošiem riska faktoriem:

- HL, kas bija refraktāra pirmās izvēles terapijai;
- recidivējoša vai progresējoša HL, kas attīstījies < 12 mēnešus pēc pirmās izvēles terapijas beigām;
- ekstranodāla izplatība recidīva laikā pirms ASCT, ieskaitot ekstranodālu izplatību ar
- mezglainām masām tuvu esošajos dzīvībai svarīgos orgānos.

**8. tabula. Pacientu un slimības sākumstāvokļa raksturojuma kopsavilkums 3. fāzes HL pēc ASCT pētījumā**

<b>Pacientu raksturojums</b>	<b>ADCETRIS grupa n = 165</b>	<b>Placebo n = 164</b>
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	33 gadi (18–71)	32 gadi (18–76)
Dzimums	76 vīr. (46%)/89 siev. (54%)	97 vīr. (59%)/67 siev. (41%)
ECOG stāvoklis		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
<b>Slimības raksturojums</b>		
Mediānais iepriekš veikto ķīmijterapijas kursu skaits (diapazons)	2 (2–8)	2 (2–7)
Mediānais ilgums no HL diagnosticēšanas līdz pirmajai devai (diapazons)	18,7 mēn. (6,1–204,0)	18,8 mēn. (7,4–180,8)
Slimības stadija HL sākotnējā diagnozes brīdī		
I stadija	1 (1%)	5 (3%)
II stadija	73 (44%)	61 (37%)
III stadija	48 (29%)	45 (27%)
IV stadija	43 (26%)	51 (31%)
Nav zināms	0	2 (1%)
PET skenēšanas rādītāji pirms ASCT		
FDG-AVID	64 (39%)	51 (31%)
FDG-negatīva	56 (34%)	57 (35%)
Nav veikta	45 (27%)	56 (34%)
Ekstranodāli veidojumi recidīva laikā pirms ASCT	54 (33%)	53 (32%)
B simptomi <sup>a</sup>	47 (28%)	40 (24%)
Labākā atbilde uz glābšanas terapiju pirms ASCT <sup>b</sup>		
Pilnīga atbildes reakcija	61 (37%)	62 (38%)
Daļēja atbildes reakcija	57 (35%)	56 (34%)
Stabila slimība	47 (28%)	46 (28%)
HL stāvoklis pēc pirmās izvēles standarta ķīmijterapijas <sup>b</sup>		
Refraktāra	99 (60%)	97 (59%)
Recidīvs pēc < 12 mēnešiem	53 (32%)	54 (33%)
Recidīvs pēc ≥ 12 mēnešiem	13 (8)	13 (8%)

<sup>a</sup> Refraktārai slimībai, vai progresēšana vai recidīvs pēc pirmās izvēles terapijas.

<sup>b</sup> Stratifikācijas faktori randomizējot.

Efektivitātes rezultāti apkopoti 9. tabulā. Primārais PFS gala uzstādījums tika sasniegts un uzrādīja atšķirību mediānajā PFS par 18,8 mēnešiem par labu terapijas grupai.



**9. tabula. Efektivitātes rādītāji pacientiem ar HL un palielinātu recidīva vai progresēšanas risku pēc ASCT, kas saņēma 1,8 mg/kg ADCETRIS ik pēc 3 nedēļām**

	<b>ADCETRIS grupa n = 165</b>	<b>Placebo n = 164</b>	<b>Stratificētā riska attiecība</b>
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas<sup>a</sup></b>	<b>Mediānais rādītājs, IRF noteikts</b>		
	42,9 mēneši (95% TI [30,4; 42,9])	24,1 mēneši (95% TI [11,5; -])	0,57 (95% TI [0,40; 0,81]) Stratificētais <i>log-rank</i> tests p=0,001
	<b>Mediānais rādītājs, pētnieka noteikts</b>		
	Netika sasniegts (95% TI [26,4; -])	15,8 mēneši (95% TI [8,5; -])	0,5 (95% TI [0,36; 0,70]) <sup>b</sup>
<b>Kopējā dzīvildze</b>	<b>Nāves gadījumu skaits (%)</b>		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% TI [0,67; 1,97])

<sup>a</sup> Uz primārās analīzes brīdi, mediānais pārbaudes laiks abām grupām bija 30 mēneši (diapazons, 0 līdz 50).

<sup>b</sup> Stratificētais *log-rank* tests netika veikts, lai noteiktu PFS uz vienu pētnieku.

Iepriekš norādītās apakšgrupas PFS analīze pēc IRF tika veikta pēc pacienta labākās atbildes reakcijas uz glābšanas terapiju pirms ASCT, HL stāvokļa pēc pirmās izvēles terapijas, vecuma, dzimuma, sākotnējās ķermeņa masas, sākotnējā ECOG stāvokļa, terapiju skaita pirms ASCT, ģeogrāfiskās atrašanās vietas, PET stāvokļa pirms ASCT, B simptomu stāvokļa pēc pirmās izvēles terapijas neveiksmes un pirms ASCT ekstranodālās slimības stāvokļa. Analīze konsekventi norādīja uz ieguvumu pacientiem, kas lietoja ADCETRIS, salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma placebo, izņemot pacientus, kas ir  $\geq 65$  gadus veci (n = 8).

Starp terapijas grupu un placebo nenovēroja dzīves kvalitātes atšķirības. Medicīnisko resursu izmantošanas (MRI) analīze norādīja, ka, ADCETRIS grupā salīdzinot ar placebo, pacientiem ar HL un palielinātu recidīva risku, hospitalizāciju skaits, pacientu vizīšu skaits uz poliklīnikām, kā arī pacientu un aprūpētāju kavēto darba dienu/citu aktivitāšu skaits bija zemāks.

Aktualizētā analīze, kas tika veikta 3 gadus pēc pārbaudes, norādīja uz nepārtrauktu PFS uzlabošanos pēc IRF (Riska attiecība = 0,58 [95% TI (0,41; 0,81)]).

*Post-hoc riska faktoru analīze*

*Post-hoc* analīze tika veikta, lai novērtētu palielināta riska ietekmi (risku faktoru skaita) uz klīnisko ieguvumu (10. tabula). Zīmīgākie šo analīžu riska faktori bija:

- HL, kas radusies pirms < 12 mēnešiem, vai HL, kas bija refraktāra pret pirmās izvēles terapiju;
- labākā daļējas remisijas vai SN atbilde pret pašu nesenāko glābjošo ārstēšanu, kā noteikts klīniskajā pētījumā un/vai PET skenēšana;
- ekstranodāla slimība recidīva laikā pirms ASCT;
- B simptomi recidīva laikā pirms ASCT;
- divas vai vairākas iepriekšējās glābjošās terapijas.

Šo *post-hoc* analīžu rezultāti norāda uz palielinātu klīnisko ieguvumu pacientiem ar diviem vai vairākiem riska faktoriem, bet nav starpības, ņemot vērā individuālos riska faktorus. Nav novērots ieguvums, runājot par PFS vai OS, pacientiem ar vienu riska faktoru recidīvam vai progresēšanai.

**10. tabula. PFS kopsavilkums pēc IRF un OS (kopējā dzīvildze) pēc riska faktoru skaita 3. fāzes HL pētījumā pēc ASCT**

<b>PFS, IRF noteikts</b>						
	<b>Riska faktoru skaits = 1</b>		<b>Riska faktoru skaits ≥ 2</b>		<b>Riska faktoru skaits ≥ 3</b>	
	<b>ADCETRIS n = 21</b>	<b>Placebo n = 28</b>	<b>ADCETRIS n = 144</b>	<b>Placebo n = 136</b>	<b>ADCETRIS n = 82</b>	<b>Placebo n = 84</b>
Pacientu skaits ar slimības progresēšanu vai nāvi <sup>a</sup> (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratificētā riska attiecība	1,65 (95% TI [0,60; 4,55]) <sup>b</sup>		0,49 (95% TI [0,34; 0,71])		0,43 (95% TI [0,27; 0,68])	
<b>Kopējā dzīvildze</b>						
	<b>Riska faktoru skaits = 1</b>		<b>Riska faktoru skaits ≥ 2</b>		<b>Riska faktoru skaits ≥ 3</b>	
	<b>ADCETRIS n = 21</b>	<b>Placebo n = 28</b>	<b>ADCETRIS n = 144</b>	<b>Placebo n = 136</b>	<b>ADCETRIS n = 82</b>	<b>Placebo n = 84</b>
Nāves gadījumu skaits <sup>c</sup> (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratificētā riska attiecība	7,94 (95% TI [0,93; 68,06]) <sup>b</sup>		0,94 (95% TI [0,53; 1,67])		0,92 (95% TI [0,45; 1,88])	

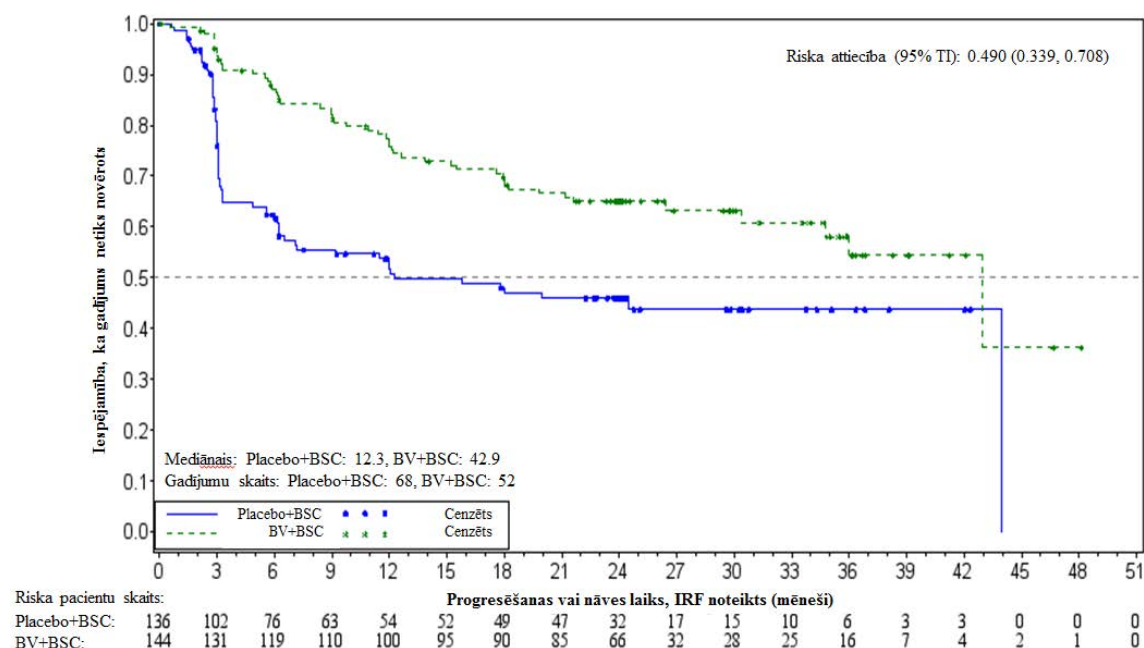
<sup>a</sup> Nāve bez iepriekšējas slimības progresēšanas vai vairāk kā vienu nokavētu novērtējuma vizīti.

<sup>b</sup> Rezultāti no nestratificētas analīzes.

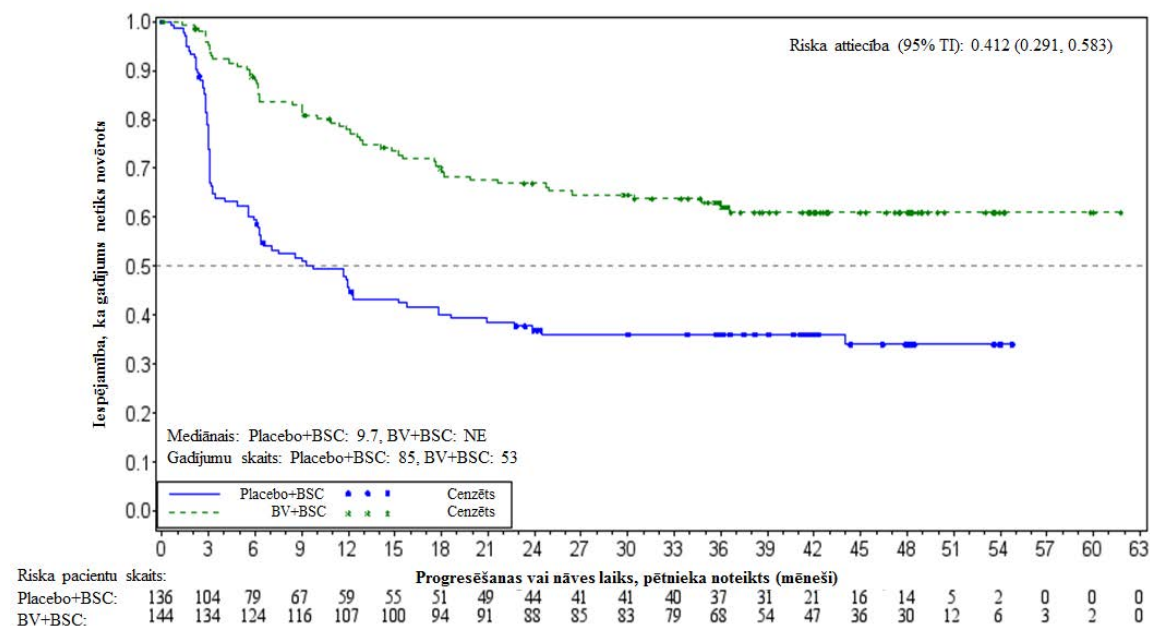
<sup>c</sup> Nāve jebkāda iemesla dēļ.

Atjaunotās analīzes laikā (3 gadus pēc pārbaudes) pacientiem ar 2 vai vairāk riska faktoriem PFS riska attiecība, IRF noteikta, bija 0,49 (95% TI [0,34; 0,71]) un PFS riska attiecība, pētnieka noteikta, bija 0,41 (95% TI [0,29; 0,58]) (skatīt 3. un 4. attēlu).

### 3. attēls. Kaplan-Meier PFS līkne, IRF noteikta, pacientiem ar $\geq 2$ riska faktoriem



### 4. attēls. Kaplan-Meier PFS līkne, pētnieka noteikta, pacientiem ar $\geq 2$ riska faktoriem



Pētījums SG035-0003

ADCETRIS monoterapijas drošums un efektivitāte tika novērtēta pivotālā, atklātā, vienas grupas, daudzcentru pētījumā 102 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru Hodžkina limfomu (HL). Skatīt turpmāk 11. tabulu, kurā apkopots pacientu un slimības raksturojums sākumstāvoklī.

**11. tabula. Pacientu un slimības raksturojumu kopsavilkums recidivējošas vai refraktāras Hodžkina limfomas (HL) 2. fāzes pētījuma sākumstāvoklī**

<b>Pacientu raksturojums</b>	<b>n = 102</b>
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	31 gads (15-77)
Dzimums	48 vīr. (47%)/54 siev. (53%)
ECOG stāvoklis	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Pirms ASCT	102 (100%)
Pirms ķīmijterapijas kursiem	3,5 (1–13)
Laiks no autologo cilmes šūnu transplantācijas (ASCT) līdz pirmajam pēctransplantācijas recidīvam	6,7 mēneši (0–131)
Histoloģiski apstiprināta CD30-ekspresējoša slimība	102 (100%)
<b>Slimības raksturojums</b>	
Primāri refraktāra pret pirmās izvēles ārstēšanu <sup>a</sup>	72 (71%)
Refraktāra pret pašu nesenāko ārstēšanu	43 (42%)
B simptomi sākumstāvoklī	35 (33%)
III stadija sākotnējās diagnozes brīdī	27 (26%)
IV stadija sākotnējās diagnozes brīdī	20 (20%)

<sup>a</sup>. Primāri refraktāra Hodžkina limfoma (HL) ir definēta kā nespēja panākt pilnīgu remisiju vai slimības progresēšana 3 mēnešu laikā pēc pirmās izvēles ārstēšanas pabeigšanas.

Astoņpadsmit (18) pacienti (18%) saņēma 16 ADCETRIS terapijas ciklus; mediānais saņemto ciklu skaits bija 9 (robežās no 1 līdz 16).

Ārstēšanas ar ADCETRIS atbildes reakciju novērtēja Neatkarīga pārskata organizācija (IRF), izmantojot Rediģētos atbildes reakcijas kritērijus ļaundabīgās limfomas pacientiem (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007)*). Atbildes reakcija uz ārstēšanu tika vērtēta, izmantojot krūšu, kakla, vēdera un iegurņa spirāles datortomogrāfiju, pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET) un klīniskos datus. Atbildes reakcijas novērtējumi tika veikti 2., 4., 7., 10., 13., un 16. ciklā, kā arī 4. un 7. Ciklā, izmantojot PET.

Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pēc IRF novērtējuma bija 75% (76 no 102 pacientiem ārstēšanai paredzētajā [ITT] grupā), un audzēja samazināšanās tika panākta 94% pacientu. Pilnīga remisija (CR- *complete remission*) bija 33% (34 no 102 pacientiem ITT grupā). Mediānā kopējā dzīvildze (OS- *overall survival*) bija 40,5 mēneši (mediānais novērošanas laiks) (laiks līdz nāvei vai pēdējām kontaktam) no pirmās devas ievadīšanas bija 35,1 mēnesis (diapazons 1,8 līdz 72,9+ mēneši). Aprēķinātais kopējās dzīvildzes rādītājs piektajā gadā bija 41% (95% TI [31%, 51%]). Pētnieka novērtējums kopumā atbilda neatkarīgo skenēšanas izmeklējumu novērtējumam. No ārstētajiem pacientiem 8 pacienti ar atbildes reakciju saņēma alogēno cilmes šūnu transplantātu (SCT). Sīkāki efektivitātes rezultāti apkopoti 12. tabulā.

**12. tabula. Efektivitātes rezultāti recidivējošas vai refraktāras Hodžkina limfomas pacientiem, lietojot ADCETRIS 1,8 mg/kg reizi 3 nedēļās**

<b>Vislabākā klīniskā atbildes reakcija (n = 102)</b>	<b>Neatkarīga pārskata organizācija (IRF) n (%)</b>	<b>95% TI</b>
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga remisija (CR- <i>Complete remission</i> ) + daļēja remisija (PR- <i>Partial remission</i> ))	76 (75)	64,9; 82,6
Pilnīga remisija (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Daļēja remisija (PR)	42 (41)	NI
Slimības kontroles rādītājs (CR + PR + SN)	98 (96)	90,3; 98,9
<b>Atbildes reakcijas ilgums</b>	<b>Mediānais rādītājs, IRF noteikts</b>	<b>95% TI</b>
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga remisija (CR) + daļēja remisija (PR)) <sup>a</sup>	6,7 mēneši	3,6; 14,8
Pilnīga remisija (CR)	27,9 mēneši	10,8; nebija novērtējams (NE) <sup>b</sup>
<b>Kopējā dzīvildze</b>		<b>95% TI</b>
Mediāna	40,5 mēneši	28,7; 61,9
Aprēķinātais 5 gadu OS rādītājs	41%	31%, 51%

a. Atbildes reakcijas ilguma (DOR) diapazons bija no 1,2+ mēnešiem līdz 43+ mēnešiem un mediānais novērošanas laiks no pirmās devas ievadīšanas pacientiem, kuri sasniedza objektīvo atbildes reakciju (*OR-objective response*) pēc IRF novērtējuma, bija 9,0 mēneši.

b. Nebija novērtējams.

Pētnieciska katra pacienta analīze liecināja, ka aptuveni 64% pacientu ar HL, kas tika ārstēti ar ADCETRIS klīniskajā pētījumā SG935-0003, bija novērojama klīniska uzlabošanās, konstatējot ilgāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS) salīdzinājumā ar visnesenāko pirmās izvēles ārstēšanu.

No 35 pacientiem (33%), kuriem novēroja B simptomus sākumstāvoklī, 27 pacientiem (77%) konstatēja visu B simptomu izzušanu mediāni 0,7 mēnešu laikā sākot no ADCETRIS lietošanas.

Dati par HL pacientiem, kas nav cilmes šūnu transplantācijas (SCT) kandidāti

Pētījums C25007

4.fāzes vienas grupas pētījums tika veikts pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru HL (n = 60), kas iepriekš saņēmuši vismaz vienu ķīmijterapijas shēmu un ārstēšanas uzsākšanas brīdī ar ADCETRIS netika uzskatīti par SCT vai vairāku sastāvdaļu ķīmijterapijas kandidātiem. Mediānais ciklu skaits bija 7 (robežās no 1 līdz 16 cikliem). Pacienti tika ārstēti ar 1,8 mg/kg ADCETRIS ik pēc 3 nedēļām. Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pēc IRF novērtējuma ITT grupā bija 50% (95% TI, 37; 63%). Labākā kopējā atbilde CR tika novērota 7 pacientiem (12%); PR tika novērota 23 pacientiem (38%). No šiem 30 pacientiem, mediānais atbildes laiks, kas tika definēts, kā laiks no pirmās devas lietošanas līdz pirmajam PR vai CR, bija 6 nedēļas (robežās no 5 līdz 39 nedēļām). Mediānais laiks līdz labākajai kopējai atbildei, kas tika definēta, kā laiks no pirmās devas lietošanas līdz klīniski labākajai atbildei CR vai PR, bija 11 nedēļas (robežās no 5 līdz 60 nedēļām). Divdesmit astoņi pacienti (47%) pēc mediāni 7 ārstēšanas cikliem ar ADCETRIS (robežās no 4 līdz 16 cikliem) saņēma SCT. 32 pacienti (53%), kuri nesaņēma turpmāk SCT, arī saņēma mediāni 7 ārstēšanas ciklus ar ADCETRIS (robežās no 1 līdz 16 cikliem).

No pētījumā iesaistītiem 60 pacientiem, 49 pacienti (82%) saņēma > 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju un 11 pacienti (18%) saņēma 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju. Pēc IRF novērtējuma,

ORR rādītājs pacientu grupā, kas saņēma > 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju bija 51% (95% TI, [36%; 66%]) un pacientu grupā, kas saņēma 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju bija 45% (95% TI, [17%; 77%]). Pacientu grupā, kas saņēma > 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju, labākā kopējā atbilde CR tika novērota 6 pacientiem (12%); PR tika novērota 19 pacientiem (39%). Pacientu grupā, kas saņēma 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju CR tika novērota 1 pacientiem (9%); PR tika novērota 4 pacientiem (36%). No 49 pacientiem, kas saņēma > 1 iepriekšējās ārstēšanas kursu, 22 pacienti (45%) saņēma sekojošu SCT; no 11 pacientiem, kas saņēma 1 iepriekšēju ārstēšanu, 6 pacienti (55%) saņēma sekojošu SCT.

Tika apkopoti arī dati par pacientiem (n = 15) 1. fāzes devas kāpināšanas un klīniskās farmakoloģijas pētījumos, un par pacientiem (n = 26) NPP, kuriem bija recidivējoša vai refraktāra HL, nebija veikta ASC, un kas tika ārstēti ar 1,8 mg/kg ADCETRIS ik pēc 3 nedēļām.

Sākotnējais pacientu raksturojums liecināja par vairākām neveiksmīgām iepriekšējām ķīmijterapijas shēmām (mediāna 3, diapazons no 1 līdz 7) pirms pirmās ADCETRIS lietošanas reizes. Piecdesmit deviņiem procentiem (59%) pacientu sākotnējās diagnozes uzstādīšanas laikā bija slimība progresējošā stadijā (III vai IV pakāpē).

Šī 1. fāzes pētījuma un NPP rezultāti liecina, ka pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru HL, kam iepriekš nav veikta ASCT, var panākt klīniski nozīmīgu atbildes reakciju, uz ko norāda objektīvas atbildes reakcijas rādītājs (pētnieka vērtējumā) 54% un pilnīgas remisijas rādītājs 22% pēc vidēji 5 ADCETRIS cikliem.

Pētījums SGN35-006 (atkārtotas ārstēšanas pētījums)

Atkārtotas ārstēšanas efektivitāte pacientiem, kuriem iepriekš bija atbildes reakcija (CR vai PR) uz ADCETRIS terapiju, tika vērtēta 2. fāzes atklātā, daudzcentru pētījumā. 20 pacienti ar recidivējošu vai refraktāru HL saņēma ADCETRIS sākuma devu 1,8 mg/kg, bet viens pacients saņēma ADCETRIS sākuma devu 1,2 mg/kg, ko ievadīja intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Mediānais ciklu skaits bija 7 (diapazonā no 2 līdz 37 cikliem). No 20 vērtējamiem pacientiem ar HL, 6 pacienti (30%) sasniedza CR un 6 pacienti (30%) sasniedza PR ar ADCETRIS atkārtoto ārstēšanu, ORR esot 60%. Mediānais atbildes reakcijas ilgums attiecīgi bija 9,2 un 9,4 mēneši pacientiem, kuri sasniedza OR (CR+PR) un CR.

*Sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma*

Pētījums SGN35-014

ADCETRIS efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā, dubultaklā, divkārtslēptā, ar aktīvo vielu kontrolētā, daudzcentru pētījumā 452 pacientiem ar iepriekš neārstētu CD30+ PTCL kombinācijā ar ciklofosfamīdu [C], doksorubicīnu [H] un prednizonu [P] (CHP). Lai pacientu reģistrētu pētījumam, bija nepieciešama CD30 ekspresija  $\geq 10\%$  vienā imūnhistoķīmijā. Tika iekļauti tikai pacienti ar CD30+ PTCL, kuriem bija piemērota shēma ar ciklofosfamīdu [C], doksorubicīnu [H], vinkristīnu [O] un prednizonu [P] (CHOP). ADCETRIS + CHP kombinācija nav pētīta visiem PTCL apakštipiem. Pētījumam reģistrētos PTCL apakštipus skatīt 13. tabulā. No 452 pacientiem 226 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ārstēšanas ar ADCETRIS + CHP grupā, un 226 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ārstēšanas ar CHOP grupā. Randomizācija tika stratificēta pēc ALK-pozitīvas sALCL salīdzinājumā ar visiem citiem apakštipiem un pēc Starptautiskā prognožu indeksa (*International Prognostic Index – IPI*) vērtējuma. Pacientus ārstēja ar ADCETRIS, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs katra 21 dienas cikla 1. dienā, 6–8 ciklus + CHP. Mediānais saņemto ciklu skaits bija 6 (diapazonā no 1 līdz 8 cikliem); 70% pacientu saņēma 6 terapijas ciklus un 18% saņēma 8 terapijas ciklus. 13. tabulā ir pacientu un slimības raksturojumu kopsavilkums sākumstāvoklī.

**13. tabula. Pacientu un slimības raksturojumu kopsavilkums iepriekš neārstētas PTCL 3. fāzes pētījuma sākumstāvoklī (ITT un sALCL)**

Pacientu raksturojums	ITT populācija		sALCL populācija <sup>b</sup>	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Vecuma mediāna (diapazons)	58,0 (18–85)	58,0 (18–83)	55,0 (18–85)	54,0 (18–83)
≥ 65 gadus veci pacienti (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Vīrieši, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG stāvoklis, 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)
<b>Slimības raksturojums</b>				
Diagnoze atbilstoši vietēji veiktam novērtējumam, n (%) <sup>a</sup>				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK- pozitīva	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK- negatīva	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifēro T šūnu limfoma (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimūnblastiska T šūnu limfoma (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Pieaugušo T šūnu leikoze/limfoma (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Ar enteropātiju saistītā T šūnu limfoma (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz pirmajai devai, mēneši (diapazons)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Slimības stadija PTCL sākotnējā diagnozes brīdī, 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 vērtējums				
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)
Ekstranodāli veidojumi diagnozes uzstādīšanas laikā, n (%)				
≤ 1 vieta	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 vieta	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Kaulu smadzeņu biopsija – limfomas veidojumi sākumstāvoklī, n (%)				
Jā	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nē	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

<sup>a</sup> Saskaņā ar PVO 2008. gada klasifikāciju.

<sup>b</sup> Pacientiem ar lokāli diagnosticētu sALCL.

Primārais pētījuma SGN35-014 mērķa kritērijs bija *IRF* PFS, kas tika definēts kā laiks no randomizēšanas dienas līdz dienai, kad pirmo reizi dokumentēta slimības progresēšana, jebkāda

iemesla izraisīta nāve vai sekojoša pretvēža ķīmijterapija reziduālas vai progresējošas slimības ārstēšanai – atkarībā no tā, kurš notiek vispirms. Konsolidētās staru terapijas saņemšanu pēc ārstēšanas, ķīmijterapiju pēc ārstēšanas, nolūkā mobilizēt perifēro asiņu cilmes šūnas vai konsolidētu autologo vai alogēno cilmes šūnu transplantāciju, neuzskatīja par slimības progresēšanu vai jaunas pretvēža terapijas sākšanu.

Galvenie sekundārie mērķa kritēriji ietvēra *IRF* PFS pacientiem ar centralizēti apstiprinātu sALCL, CR rādītāju atbilstoši *IRF* pēc pētījuma zāļu lietošanas beigām, OS, kā arī ORR atbilstoši *IRF* pēc pētījuma zāļu lietošanas beigām, ko pārbaudīja ar noteiktas secības pārbaūžu procedūru, ņemot vērā *IRF* PFS statistisko nozīmīgumu.

Primārais mērķa kritērijs un ar alfa aizsargātie, galvenie sekundārie mērķa kritēriji, ko novērtēja hierarhiski, tika sasniegti. *IRF* PFS mediāna (ITT populācijai) bija 48,2 mēneši ADCETRIS + CHP grupā, salīdzinot ar 20,8 mēnešiem CHOP grupā. Stratificētā riska attiecība bija 0,71 (95% TI: 0,54; 0,93,  $p = 0,011$ ), kas liecina par PFS notikumu riska samazinājumu par 29% ADCETRIS + CHP grupā, salīdzinot ar CHOP grupu. Kopējai dzīvildzei stratificētā riska attiecība bija 0,66 (95% TI: 0,46; 0,95,  $p = 0,024$ ), kas norāda uz OS notikumu riska ADCETRIS + CHP grupā samazinājumu par 34%, salīdzinot ar CHOP grupu.

*IRF* PFS pacientiem ar centralizēti apstiprinātu sALCL bija iepriekš noteikts galvenais sekundārais mērķa kritērijs. *IRF* PFS mediāna bija 55,7 mēneši ADCETRIS + CHP grupā, salīdzinot ar 54,2 mēnešiem CHOP grupā. Stratificētā riska attiecība bija 0,59 (95% TI: 0,42; 0,84), kas atbilst statistiski nozīmīgam PFS notikumu riska samazinājumam par 41%, salīdzinot ar CHOP grupu ( $p$  vērtība = 0,003) (skatīt 5. un 14. tabulu).

Apakšgrupu analīzes tika veiktas pacientiem ar lokāli diagnosticētu sALCL. Kopējai dzīvildzei stratificētā riska attiecība bija 0,54 (95% TI: 0,34; 0,87), kas norāda uz OS notikumu riska ADCETRIS + CHP grupā samazinājumu par 46%, salīdzinot ar CHOP grupu (skatīt 6. attēlu). Ārstēšanas beigās CR rādītājs atbilstoši *IRF* novērtējumam bija 71,0% pacientiem ADCETRIS + CHP grupā, salīdzinot ar 53,2% pacientiem CHOP grupā, – atšķirība bija 17,7% (95% TI: 7,2%; 28,3%). Ārstēšanas beigās ORR rādītājs atbilstoši *IRF* novērtējumam bija 87,7% pacientu ADCETRIS + CHP grupā, salīdzinot ar 70,8% pacientu CHOP grupā, – atšķirība bija 16,9% (95% TI: 8,1%; 25,7%). Pacientu apakšgrupā ar ALK+ sALCL un ALK- sALCL stratificētā riska attiecība *IRF* PFS bija attiecīgi 0,29 (95% TI: 0,11; 0,79) un 0,65 (95% TI: 0,44; 0,95).



**14. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu sALCL, lietojot ADCETRIS 1,8 mg/kg 3 nedēļu cikla 1. dienā (ITT populācija)**

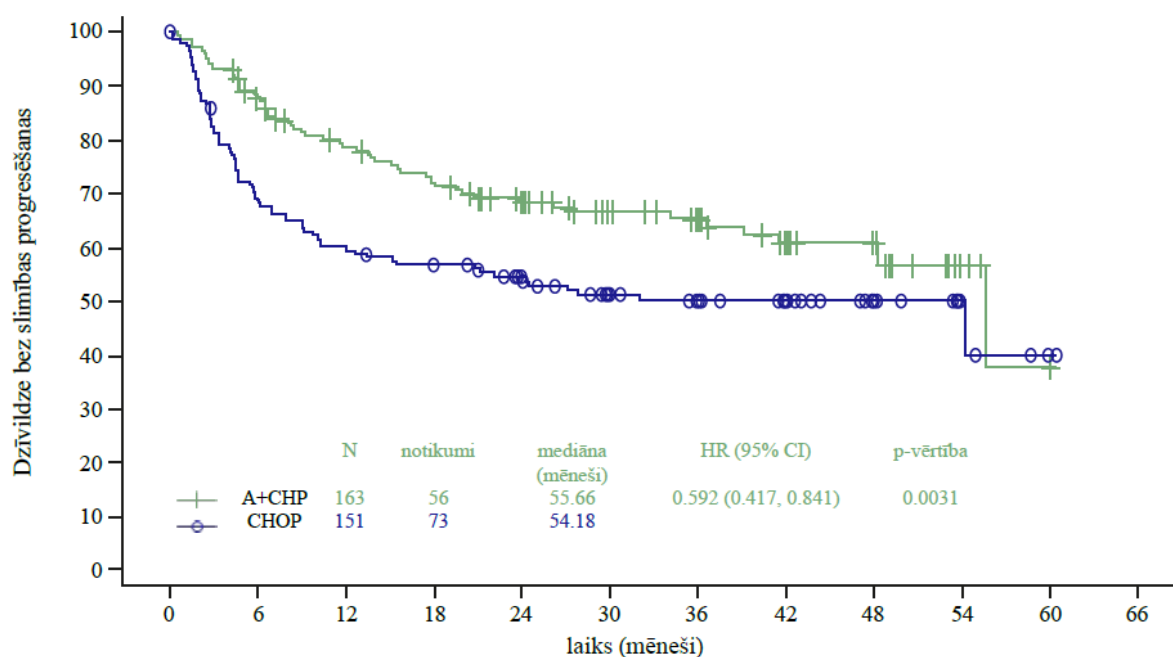
	<b>ADCETRIS + CHP n = 162<sup>a</sup></b>	<b>CHOP n = 154<sup>a</sup></b>
<b>IRF PFS</b>		
Pacientu skaits, kuriem bija PFS notikums, n (%)	56 (34)	73 (48)
PFS mediāna, mēneši (95% TI)	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Riska attiecība (95% TI) <sup>b</sup>	0,59 (0,42, 0,84)	
p-vērtība <sup>c</sup>	0,0031	
<b>Novērtētā PFS (95% TI)<sup>c</sup> pēc:</b>		
6 mēnešiem	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 mēnešiem	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 mēnešiem	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 mēnešiem	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
<b>OS<sup>c</sup></b>		
Nāves gadījumu skaits (%)	29 (18)	44 (29)
OS mediāna, mēneši (95% TI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Riska attiecība (95% TI) <sup>b</sup>	0,54 (0,34, 0,87)	
p-vērtība <sup>c,f</sup>	0,0096	
<b>CR rādītājs<sup>g</sup></b>		
% (95% TI)	71% (63,3, 77,8)	53% (45,0, 61,3)
p-vērtība <sup>f,h</sup>	0,0004	
<b>ORR<sup>g</sup></b>		
% (95% TI)	88% (81,6, 92,3)	71% (62,9, 77,8)
p-vērtība <sup>f,h</sup>	< 0,0001	

CR = pilnīga remisija; IRF = Neatkarīga pārskata organizācija; NE: nebija novērtējams;

ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

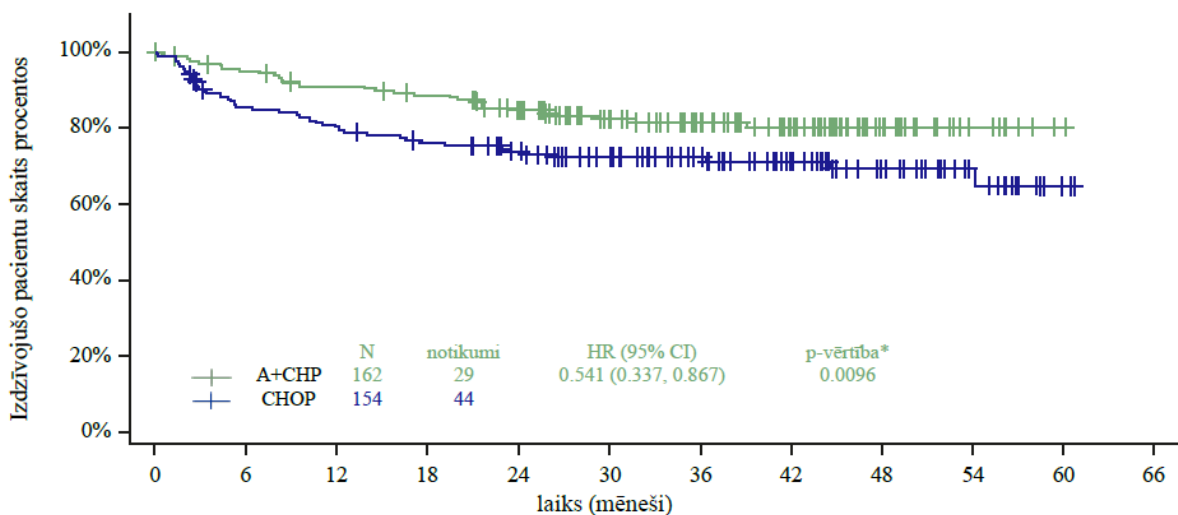
- a** IRF PFS tiek aprēķināts, izmantojot pacientu ar centralizēti apstiprinātu sALCL skaitu ar n = 163 pacientiem A + CHP grupā un n = 151 – CHOP grupā. OS, CR un ORR tiek aprēķināti, izmantojot pacientu ar lokāli diagnosticētu sALCL skaitu.
- b** Riska attiecības (A + CHP/CHOP) un 95% ticamības intervālu pamatā ir stratificēts Koksas (Cox) proporcionālo risku regresijas modelis ar stratifikācijas faktoriem (ALK-pozitīva sALCL salīdzinājumā ar visām pārējām un Starptautiskā prognožu indeksa [IPI] vērtējums sākumstāvoklī). Riska attiecība < 1 ir labāka A + CHP grupā.
- c** p-vērtību aprēķināja, izmantojot stratificēto *log-rank* testu.
- d** PFS rādītāju aprēķina, izmantojot *Kaplan-Meier* metodes, un 95% TI aprēķina, izmantojot komplementāro *log-log* pārvēršanas metodi.
- e** OS novērošanas mediāna ADCETRIS + CHP grupā bija 38,5 mēneši; CHOP grupā tā bija 41,0 mēneši.
- f** p vērtība netiek pielāgota reizinājumam.
- g** Atbildes reakcija atbilstoši 2007. gada Starptautiskās darba grupas kritērijiem ārstēšanas beigās.
- h** p-vērtību aprēķināja, izmantojot stratificēto Kokreina–Mentelja–Henšela (*Cochran-Mantel-Haenszel*) testu.

**5. attēls. IRF noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas sALCL populācijai (ADCETRIS + CHP pret CHOP)**



Riskam pakļautie	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
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. attēls. Kopējā dzīvildze sALCL populācijai (ADCETRIS + CHP pret CHOP)**



Riskam pakļautie	0	6	12	18	24	30	36	42	48	54	60	66
A+CHP:	162	151	143	137	121	93	75	53	26	9	2	0
CHOP:	154	127	119	111	99	85	70	51	30	15	2	0

\*p vērtība kopējai dzīvildzei netiek pielāgota reizinājumam.

Pētījums SG035-0004

ADCETRIS monoterapijas drošums un efektivitāte tika novērtēta atklātā, vienas grupas, daudzcentru pētījumā 58 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru sistēmisko anaplastisko lielšūnu limfomu (sALCL). Skatīt turpmāk 15. tabulu, kurā apkopoti pacientu un slimību raksturojumi sākumstāvoklī.

**15 tabula. Pacientu un slimības raksturojumu kopsavilkums recidivējošas vai refraktāras sistēmiskas anaplastiskas lielšūnu limfomas (sALCL) 2. fāzes pētījuma sākumstāvoklī**

<b>Pacientu raksturojums</b>	<b>n = 58</b>
Vecuma mediāna, gadi (diapazons)	52 gadi (14–76)
Dzimums	33 vīr. (57%)/25 siev. (43%)
ECOG stāvoklis <sup>a</sup>	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Pirms cilmes šūnu transplantācijas (ASCT)	15 (26%)
Pirms ķīmijterapijas kursiem (diapazons)	2 (1–6)
Histoloģiski apstiprināta CD30-ekspresējoša slimība	57 (98%)
Anaplastiskas limfomas kināzes (ALK)-negatīva slimība	42 (72%)
<b>Slimības raksturojums</b>	
Primāri refraktāra pret pirmās izvēles ārstēšanu <sup>b</sup>	36 (62%)
Refraktāra pret pašu nesenāko ārstēšanu	29 (50%)
Recidivējoša pēc pašas nesenākās ārstēšanas	29 (50%)
B simptomi sākumstāvoklī	17 (29%)
III stadija sākotnējā diagnozes brīdī	8 (14%)
IV stadija sākotnējās diagnozes brīdī	21 (36%)

- a. Vienam pacientam ECOG stāvoklis sākumstāvoklī bija 2, kas bija protokolā aizliegts un tika uzskatīts par neatbilstošu pētījuma iekļaušanas kritērijiem.
- b. Primāri refraktāra anaplastiskā lielšūnu limfoma (sALCL) ir definēta kā nespēja panākt pilnīgu remisiju vai slimības progresēšana 3 mēnešu laikā pēc pirmās izvēles ārstēšanas pabeigšanas.

Laika mediāna no sākotnējās anaplastisko lielšūnu limfomas (sALCL) diagnozes noteikšanas līdz pirmajai ADCETRIS devas ievadīšanai bija 16,8 mēneši.

Desmit (10) pacienti (17%) saņēma 16 ADCETRIS terapijas ciklus; mediānais saņemto ciklu skaits bija 7 (robežas no 1 līdz 16).

Ārstēšanas ar ADCETRIS atbildes reakciju novērtēja Neatkarīga pārskata organizācija (IRF), izmantojot Rediģētos atbildes reakcijas kritērijus ļaundabīgās limfomas pacientiem (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma* (Cheson, 2007)). Atbildes reakcija uz ārstēšanu tika vērtēta, izmantojot krūšu, kakla, vēdera un iegurnā spirāles datortomogrāfiju, pozitronu emisijas tomogrāfiju (PET) un klīniskos datus. Atbildes reakcijas novērtējumi tika veikti 2., 4., 7., 10., 13., un 16. ciklā, kā arī 4. un 7. ciklā, izmantojot PET.

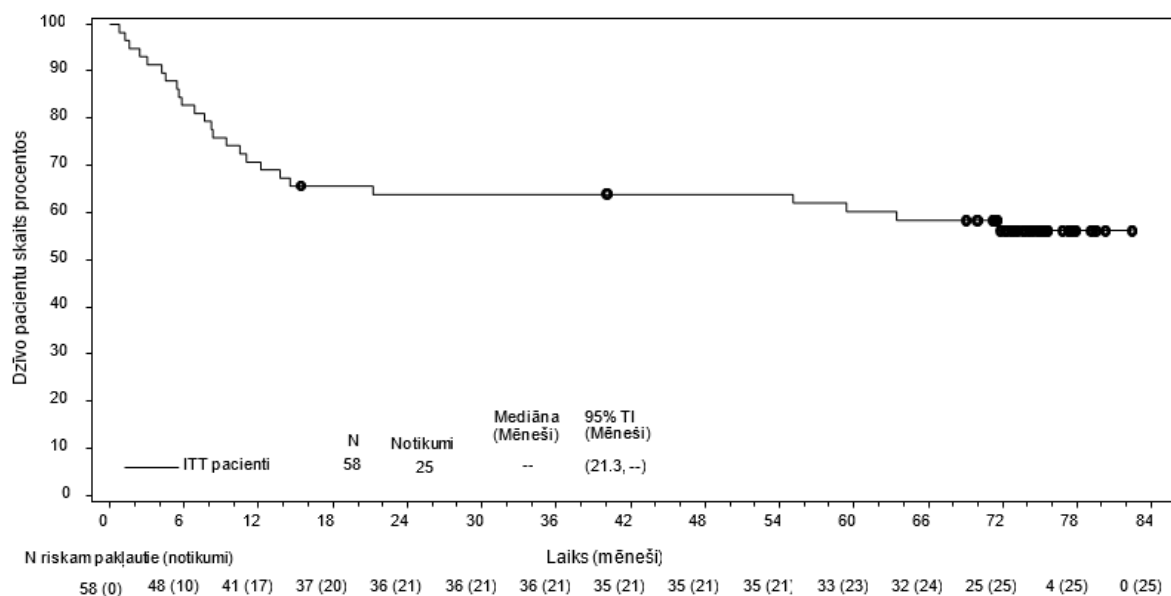
Objektīvā atbildes reakcija (ORR) pēc IRF novērtējuma bija 86% (50 no 58 pacientiem ITT grupā). Pilnīga remisija (CR) tika konstatēta 59% (34 no 58 pacientiem ITT grupā), un audzēja samazināšanās (jebkāda pakāpē) tika panākta 97% pacientu. Aprēķinātā kopējā dzīvildze pēc 5 gadiem bija 60% (95% TI [47%, 73%]). Novērošanas laika mediāna (laiks līdz nāvei vai pēdējām kontaktam) no pirmās devas lietošanas bija 71,4 mēneši. Pētnieka novērtējums kopumā atbilda neatkarīgo skenēšanas izmeklējumu novērtējumam. No ārstētajiem pacientiem 9 pacienti ar atbildes reakciju saņēma alogēno cilmes šūnu transplantu (SCT) un 9 pacienti ar atbildes reakciju saņēma autologo cilmes šūnu transplantu (SCT). Sīkāki efektivitātes rezultāti apkopoti 16 tabulā un 7 attēlā.

**16. tabula. Efektivitātes rezultāti recidivējošas vai refraktāras anaplastiskās lielšūnu limfomas (sALCL) pacientiem, lietojot ADCETRIS 1,8 mg/kg reizi 3 nedēļās**

Vislabākā klīniskā atbildes reakcija (N = 58)	Neatkarīga pārskata organizācija (IRF) N (%)	95% TI
Objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (pilnīga remisija (CR) + daļēja remisija (PR))	50 (86)	74,6; 93,9
Pilnīga remisija (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Daļēja remisija (PR)	16 (28)	NI
Slimības kontroles rādītājs (CR + PR + SN)	52 (90)	78,8; 96,1
Atbildes reakcijas ilgums	Mediānas rādītājs, IRF noteikts	95% TI
Objektīvās atbildes reakcija (pilnīga remisija (CR) + daļēja remisija (PR)) <sup>a</sup>	13,2	5,7; 26,3
Pilnīga remisija (CR)	26,3	13,2; nebija novērtējams (NE) <sup>b</sup>
Dzīvildze bez slimības progresēšanas	Mediānas rādītājs, IRF noteikts	95% TI
Mediānas rādītājs	14,6	6,9; 20,6
Kopējā dzīvildze	Mediānas rādītājs	95% TI
Mediānas rādītājs	Netika panākta	21,3, NE <sup>b</sup>

- a. Atbildes reakcijas ilguma (DOR) diapazons bija no 0,1+ mēnešiem līdz 39,1+ mēnešiem un novērošanas laika mediānas rādītājs no pirmās devas ievadīšanas pacientiem, kuri sasniedza objektīvo atbildes reakciju (OR) pēc IRF novērtējuma, bija 15,5 mēneši.
- b. Nebija novērtējams.

### 7. attēls. Kaplan-Meier OS līkne



Pētnieciska katra pacienta analīze liecināja, ka aptuveni 69% pacientu ar sALCL, kas tika ārstēti ar ADCETRIS klīniskajā pētījumā SG035-0004, bija novērojama klīniska uzlabošanās, konstatējot ilgāku dzīvildzi bez slimības progresēšanas (PFS), salīdzinot ar visnesenāko pirmās izvēles ārstēšanu.

No 17 pacientiem (29%), kuriem novēroja B simptomus sākumstāvoklī, 14 pacientiem (82%) konstatēja visu B simptomu izzušanu mediāni 0,7 mēnešu laikā pēc ADCETRIS lietošanas uzsākšanas.

#### Pētījums SGN35-006 (atkārtotas ārstēšanas pētījums)

Atkārtotas ārstēšanas efektivitāte pacientiem, kuriem iepriekš bija atbildes reakcija (CR vai PR) uz ADCETRIS terapiju, tika vērtēta 2. fāzes atklātā, daudzcentru pētījumā. Septiņi pacienti ar recidivējošu sALCL saņēma ADCETRIS sākuma devu 1,8 mg/kg, bet viens patients saņēma ADCETRIS sākuma devu 1,2 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Mediānais ciklu skaits bija 8,5 (diapazonā no 2 līdz 30 cikliem). No astoņiem sALCL pacientiem trīs tika ārstēti atkārtoti — kopā 11 atkārtotas ārstēšanas epizodes. Atkārtotas ārstēšanas ar ADCETRIS rezultātā bija 6 CR (55%) un 4 PR (36%), ORR esot 91%. Mediānais atbildes reakcijas ilgums attiecīgi bija 8,8 un 12,3 mēneši pacientiem, kuri sasniedza OR (CR + PR) un CR.

#### *Ādas T-šūnu limfoma*

#### Pētījums C25001

ADCETRIS monoterapijas efektivitāte un drošums tika vērtēts galvenajā 3. fāzes atklātā, randomizētā, daudzcentru pētījumā 128 pacientiem ar histoloģiski apstiprinātu CD30+ CTCL. Kā CD30 pozitīvs tika uzskatīts, ja  $\geq 10\%$  ir mērķa limfoīdo šūnu demonstrējoša membrāna, ir citoplazmatiska un/vai Goldži iekrāsošanās, pamatojoties uz imunohistoķīmijas analīzi (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Pacienti ar *Mycosis fungoides* (MF) vai primāru ādas anaplastisku lielšūnu limfomu (pcALCL<sub>primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma</sub>) tika uzskatīti par piemērotiem pētījumam. Pacienti tika stratificēti pēc šiem slimību tipiem un randomizēti attiecībā 1:1, lai saņemtu ADCETRIS vai pēc ārsta izvēles metotreksātu vai beksarotēnu. Pacienti ar pcALCL iepriekš saņēma vai nu staru terapiju, vai vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku ārstēšanu un MF pacienti saņēma vismaz vienu iepriekšēju sistēmisku ārstēšanu. Pacienti ar vienlaicīgi esošu sistēmisku ALCL, *Sezary* sindromu un citu ne-Hodžkina limfomu (izņemot limfomatoīdo papulozi [LyP]) tika izslēgti no pētījuma. Pacienti tika ārstēti, intravenozi ievadot 1,8 mg/kg ADCETRIS 30 minūtes ilgi, katru trešo nedēļu līdz 16 cikliem vai pēc ārsta izvēles līdz 48 nedēļām. Mediānais ciklu skaits bija apmēram 12 cikli ADCETRIS grupā. Grupā, kurā lietoja zāles pēc ārsta izvēles, mediānais ārstēšanas ilgums (ciklu skaits) pacientiem, kas lietoja beksarotēnu bija apmēram 16 nedēļas (5,5 cikli) un 11 nedēļas (3 cikli) pacientiem, kas lietoja metotreksātu. 17. tabulā ir kopsavilkums par pacientu un slimības raksturojumu sākuma stāvoklī.

**17 tabula. Pacientu un slimības raksturojuma sākuma stāvokli kopsavilkums 3. fāzes CTCL pētījumā (ITT populācija)**

<b>Pacientu raksturojums</b>	<b>ADCETRIS n = 64</b>	<b>Ārsta izvēle (Metotreksāts vai beksarotēns) n = 64</b>
Mediānais vecums (diapazons)	62 gadi (22–83)	58,5 gadi (22–83)
Pacienti ≥ 65 gadus veci n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Dzimums n (%)	33 vīr. (52%)/31 siev. (48%)	37 vīr. (58%)/27 siev. (42%)
ECOG statuss n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
<b>Slimības raksturojums</b>		
Mediānais iepriekšējo terapiju skaits (diapazons)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Mediānais terapiju, kas saistītas ar ādu, skaits (diapazons)	1 (0-6)	1 (0-9)
Mediānais sistēmisko terapiju skaits (diapazons)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Agrīns (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Progresīvs (IIB-IVB <sup>a</sup> )	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Tikai āda	9 (56)	11 (73)
Ar ādu nesaistītas slimības	7 (44)	4 (27)

<sup>a</sup> Vienam pacientam katrā grupā bija nepilnīgi dati un tie nav iekļauti tabulā.

ITT populācijā visbiežākās ar ādu saistītās iepriekšējās terapijas bija staru terapija (64%), fototerapija (48%) un ārīga steroīdu lietošana (17%). ITT populācijā visbiežākās iepriekšējās sistēmiskās terapijas bija ķīmijterapija (71%), imūnterapija (43%) un beksarotēna lietošana (38%).

Primārie mērķa kritēriji bija objektīvas atbildes reakcijas līmenis, kas saglabājas vismaz 4 mēnešus (ORR4 -*Objective response rate*) (ilgums no pirmās atbildes reakcijas līdz pēdējai atbildei ≥ 4 mēnešiem), ko noteica, izmantojot neatkarīgu *Global Response Score* (GRS) vērtējumu, un kas sastāv no ādas stāvokļa novērtējuma (dažāda smaguma pakāpes izvērtēšanas palīg līdzeklis (*modified severity weighted assessment tool*- mSWAT) kā novērtējis pētnieks), mezglu un viscerālās radiogrāfijas izvērtējuma un cirkulējošo *Sezary* šūnu noteikšanas (Olsen 2011). 18. tabulā iekļauti ORR4 rezultāti un citi svarīgākie sekundārie mērķa kritēriji.

**18. tabula. Efektivitātes rezultāti CTCL pacientiem, kas tika ārstēti ar 1,8 mg/kg ADCETRIS katras 3 nedēļas (ITT populācija)**

	<b>ADCETRIS (n = 64)</b>	<b>Ārsta izvēle (Metotreksāts vai beksarotēns) n = 64</b>
<b>Objektīvās atbildes reakcijas līmenis, kas saglabājās vismaz 4 mēnešus (ORR4) pēc IRF</b>		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Procentuālā atšķirība (95% TI)		43,8 (29,1, 58,4)
p-vērtība		< 0,001
<b>Pilnīga atbildes reakcija (CR) pēc IRF</b>		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Procentuālā atšķirība (95% TI)		14,1 (-4,0, 31,5)
Pielāgotā p-vērtība <sup>a</sup>		0,0046
<b>Dzīvildze bez slimības progresēšanas (PFS) pēc IRF</b>		
Vidējais (mēneši)	16,7	3,5
Riska attiecība		0,270
95% TI		(0,17, 0,43)
Pielāgotā p-vērtība <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> Aprēķināts no svērtās Holmsa procedūras.

Iepriekš noteiktās ORR4 apakšgrupas analīzes pēc IRF tika veiktas ar pacientu CTCL apakštipu, ārstu izvēlēto ārstēšanu, ECOG statusu sākuma stāvoklī, vecumu, dzimumu un ģeogrāfisko reģionu. Analīzes uzrādīja konsekventu noslieci uz ieguvumu pacientiem, kas saņēma ADCETRIS salīdzinot ar pacientiem, kas saņēma zāles pēc ārsta izvēles. ORR4 bija 50% un 75% ADCETRIS grupā pret attiecīgi 10,2% un 20% pēc ārsta izvēles grupā MF un pcALCL.

Nozīmīgas atšķirības dzīves kvalitātē (novērtēts ar *EuroQol* piecu dimensiju aptauju [EQ-5D] un vēža terapijas vispārējā funkcionālā novērtējumā *Functional Assessment of Cancer Therapy-General* [FACT-G]) starp terapijas grupām netika novērotas.

ADCETRIS drošums un efektivitāte tika pētīta divos papildus atklātos pētījumos ar 108 pacientiem ar CD30+ CTCL recidīvu (iekļauti MF un pcALCL, kā arī SS, Lyp un jauktas CTCL histoloģijas pacienti), neatkarīgi no CD30 izteiktības pakāpes. Pacienti tika ārstēti intravenozi, ievadot ADCETRIS 1,8 mg/kg vairāk nekā 30 minūtes ilgi katras 3 nedēļas līdz 16 cikliem. Šajos pētījumos iegūtie drošuma un efektivitātes rezultāti atbilst rezultātiem, kas iegūti C25001 pētījumā. Kopējais MF atbildes līmenis bija 54–66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92%; un jaukta CTCL histoloģija, 82–85%.

#### *Pediātriskā populācija*

ADCETRIS drošums, farmakokinētika un pretaudzēju iedarbība 36 pediātriskiem pacientiem (vecumā no 7 līdz 17 gadiem) ar r/r HL vai sALCL (bērni vecumā no 7 līdz 11 gadiem, n = 12 un pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, n = 24) tika vērtēta 1/2 fāzes atklātā, viena līdzekļa, daudzcentru, devas palielināšanas pētījumā (C25002). Pētījuma 1. fāzē vērtēja drošuma profilu (skatīt 4.8. apakšpunktu), noteica maksimālo panesamo devu (MTD - *maximum tolerated dose*) pediātriskiem pacientiem un/vai ieteicamo devu 2. fāzes pētījumā (RP2D - *recommended phase 2 dose*), un vērtēja ADCETRIS farmakokinētiku (skatīt 5.2. apakšpunktu). 1. fāzes pētījumā tika iekļauti 3 r/r HL pacienti, ka tika ārstēti ar 1,4 mg/kg, un 9 pacienti (7 r/r HL un 2 sALCL), kas tika ārstēti ar 1,8 mg/kg. MTD netika sasniegta. RP2D tika noteikta 1,8 mg/kg. Pētījumā kopumā 16 pacienti ar r/r HL un 17 pacienti ar sALCL, no kuriem 10 bija recidīvs pirmo reizi, tika ārstēti ar 1,8 mg/kg ADCETRIS. Labāko kopējo atbildes reakcijas rādītāju (ORR - *overall response rate*) pēc Neatkarīgas pārskata organizācijas (IRF - *independent review facility*) novērtējuma analizēja abās pētījuma fāzēs, izmantojot RP2D. No šiem 33 pacientiem, kuri saņēma RP2D, 32 bija novērtējama atbildes reakcija. ORR bija 47% pacientiem ar r/r HL, kuriem varēja novērtēt atbildes reakciju, 53% pacientiem ar r/r sALCL un 60% sALCL

pacientiēm pirmā recidīva gadījumā. Astoņi HL pacienti un 9 sALCL pacienti turpināja saņemt SCT pēc terapijas ar ADCETRIS.

Eiropas Zāļu aģentūra atliek pienākumu iesniegt pētījumu rezultātus ar ADCETRIS vienā vai vairākās pediātriskās populācijas apakšgrupās Hodžkina limfomas ārstēšanā un anaplastiskas lielšūnu limfomas ārstēšanā (informāciju par lietošanu bērniem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Šīs zāles ir reģistrētas “ar nosacījumiem”. Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz ik gadu pārbaudīs jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu aprakstu.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

### Monoterapija

Brentuksimaba vedotīna farmakokinētika tika pētīta 1. fāzes pētījumā un analizējot populācijas farmakokinētikas datus 314 pacientiem. Visos klīniskajos pētījumos brentuksimaba vedotīns tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā.

Maksimālās brentuksimaba vedotīna zāļu-antivielas konjugāta (ADC) koncentrācijas parasti tika novērotas infūzijas beigās vai paņemot paraugu tuvu infūzijas beigām. Multieksponenciāla zāļu-antivielas konjugāta (ADC) seruma koncentrāciju samazināšanās tika novērota ar apmēram 4–6 dienas ilgu terminālo pusperiodu. Iedarbība bija apmēram proporcionāla devai. Minimāla līdz neakumulējoša ADC tika novērota, ievadot vairākas devas ik pa 3 nedēļām, saskaņā ar sagaidāmo terminālo pusperiodu. Parastā ADC  $C_{max}$  un AUC pēc vienas 1,8 mg/kg devas ievadīšanas 1. fāzes pētījumā bija aptuveni attiecīgi 31,98 µg/ml un 79,41 µg/ml x dienā.

Brentuksimaba vedotīna nozīmīgākais metabolīts ir monometilauristatīns E (MMAE). Mediānas rādītājs MMAE  $C_{max}$ , AUC un  $T_{max}$  pēc vienas 1,8 mg/kg ADC 1. fāzes pētījumā bija attiecīgi apmēram 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dienā un 2,09 dienas. Monometilauristatīna E (MMAE) iedarbība pēc vairāku brentuksimaba vedotīna devu ievadīšanas samazinājās par apmēram 50%–80% no pirmās devas iedarbības, novērojot turpmākās devas. MMAE tiek tālāk metabolizēts par vienlīdz spēcīgu metabolītu; tomēr tā iedarbība ir vairākkārt mazāka par MMAE metabolītu. Tādējādi ir maz ticams, ka tam ir būtiska ietekme uz MMAE sistēmisko iedarbību.

Pirmajā ciklā izteiktāka MMAE iedarbība bija saistīta ar neitrofilo leikocītu skaita absolūtu samazinājumu.

### Kombinēta terapija

ADCETRIS farmakokinētika kombinācijā ar AVD tika vērtēta vienā 3. fāzes pētījumā 661 pacientam. Populācijas farmakokinētikas analīze norādīja, ka ADCETRIS farmakokinētika kombinācijā ar AVD atbilsta monoterapijas farmakokinētikai.

Pēc vairāku devu, intravenozu 1,2 mg/kg brentuksimaba vedotīna infūziju ievadīšanas katru otro nedēļu, maksimālā ADC koncentrācija serumā tika novērota tuvāk infūzijas beigām un eliminācija uzrādīja multi-eksponenciālu kritumu ar  $t_{1/2z}$  apmēram 4 līdz 5 dienas. Maksimālā MMAE koncentrācija plazmā tika novērota apmēram 2 dienas pēc infūzijas beigām un uzrādīja mono-eksponenciālu kritumu ar  $t_{1/2z}$  apmēram 3 līdz 4 dienas.

Pēc vairāku devu, intravenozu 1,2 mg/kg brentuksimaba vedotīna infūziju ievadīšanas katru otro nedēļu, ADC un MMAE zemākās koncentrācijas līdzsvara stāvoklis tika sasniegts līdz 3. ciklam. Kad līdzsvara stāvoklis sasniegts, ADC FK laika gaitā nemainījās. ADC uzkrāšanās (kā novērtēts ar  $AUC_{14D}$  starp 1. un 3. ciklu) bija 1,27 reizes lielāka. MMAE koncentrācija (kā novērtēts ar  $AUC_{14D}$  starp 1. un 3. ciklu) laika gaitā samazinājās par apmēram 50%.



ADCETRIS farmakokinētika kombinācijā ar CHP tika vērtēta vienā 3. fāzes pētījumā 223 pacientiem (SGN35-014). Pēc vairāku devu intravenozas 1,8 mg/kg ADCETRIS infūzijas ievadīšanas katru 3. nedēļu ADC un MMAE farmakokinētika bija līdzīga monoterapijas farmakokinētikai.

### Izkliede

*In vitro* monometilauristatīna E (MMAE) piesaiste cilvēka seruma plazmas proteīniem bija robežās no 68 līdz 82%. Maz iespējams, ka MMAE var aizstāt vai tikt aizstāts ar zālēm, kas ievērojami piesaista proteīnus. *In vitro* MMAE darbojas kā P-gp substrāts un klīniskajās koncentrācijās nebija P-gp inhibitoris.

Cilvēkiem ADC vidējais (vidējais aritmētiskais) izkļedes tilpums līdzsvara stāvoklī bija apmēram 6–10 l. Pamatojoties uz populācijas farmakokinētiku, sagaidāmais tipiskais centrālais šķietamais MMAE izkļedes tilpums bija 35,5 l.

### Biotransformācija

Sagaidāms, ka ADC tiks katabolizēts tāpat kā olbaltumvielas, veidojot aminoskābes, kuras pēc tam tiks pārstrādātas vai eliminētas.

Cilvēku un dzīvnieku *in vivo* dati liecina, ka tikai neliela no brentuksimaba vedotīna izdalītā MMAE daļa tiek metabolizēta. MMAE metabolītu koncentrācijas cilvēka plazmā nav noteiktas. Vismaz viena MMAE metabolīta aktivitāte ir pierādīta *in vitro*.

MMAE ir CYP3A4 un, iespējams, CYP2D6 substrāts. *In vitro* dati norāda, ka primārais MMAE metabolisms norisinās oksidācijas veidā, izmantojot CYP3A4/5. *In vitro* veiktie cilvēka aknu mikrosomu pētījumi norāda, ka MMAE inhibē CYP3A4/5 tikai koncentrācijās, kas ir daudz augstākās nekā klīniskajā lietošanā sasniegtās. MMAE neinhibē citas izoformas.

MMAE neinducē nozīmīgākos CYP450 enzīmus primārās cilvēka aknu šūnu kultūrās.

### Eliminācija

ADC tiek eliminēts kataboliski, ar sagaidāmo tipisko klīrensu (CL) un eliminācijas pusperiodu attiecīgi 1,5 l/dienā un 4–6 dienas.

MMAE elimināciju ierobežo tā izdalīšanās ātrums no ADC; parastais šķietamais klīrenss (CL) un MMAE eliminācijas pusperiods attiecīgi bija 19,99 l/dienā un 3–4 dienas.

Pacientiem, kuri saņēma brentuksimaba vedotīnu 1,8 mg/kg, tika veikts pētījums par izvadīšanu no organisma. Apmēram 24% no kopējā ADC sastāvā ievadītā MMAE (ievadot brentuksimaba vedotīna infūziju) tika konstatēts urīnā un fēcēs 1 nedēļu ilgā periodā. Apmēram 72% no konstatētā MMAE, tika atrasti fēcēs. Mazāks MMAE apjoms (28%) tika izdalīts ar urīnu.

### Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

Populācijas farmakokinētikas (FK) analīze liecina, ka seruma albumīna koncentrācija ir būtiska MMAE klīrensa kovariance. Analīze liecina, ka MMAE klīrenss bija divas reizes zemāks pacientiem ar zemu seruma albumīna koncentrāciju, proti, < 3,0 g/dl, salīdzinot ar pacientiem, kuriem seruma albumīna koncentrācijas bija normas robežās.

### *Aknu darbības traucējumi*

Pētījumā novērtēta brentuksimaba vedotīna un MMAE farmakokinētika (FK) pēc 1,2 mg/kg ADCETRIS ievadīšanas pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, n = 1), vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, n = 5) un smagiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, n = 1) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar normālu aknu darbību MMAE

iedarbība palielinājās apmēram 2,3 reizes (90% TI 1,27–4,12 reizes), salīdzinot ar pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

#### *Nieru darbības traucējumi*

Pētījumā novērtēta brentuksimaba vedotīna un MMAE farmakokinētika (FK) pēc 1,2 mg/kg ADCETRIS ievadīšanas pacientiem ar viegliem ( $n = 4$ ), vidēji smagiem ( $n = 3$ ) un smagiem ( $n = 3$ ) nieru darbības traucējumiem. Pacientiem ar normālu nieru darbību MMAE iedarbība palielinājās apmēram 1,9 reizes (90% TI 0,85–4,21 reizes), salīdzinot ar pacientiem ar smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss  $< 30$  ml/min). Pacientiem ar viegliem vai vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ietekmi nenovēroja.

#### *Gados vecāki pacienti*

Brentuksimaba vedotīna farmakokinētika šajā populācijā tika vērtēta vairākos pētījumos, ieskaitot datus par 380 pacientiem vecumā līdz 87 gadiem (34 pacienti bija  $\geq 65$ – $< 75$  un 17 pacienti  $\geq 75$  gadus veci). Turklāt, brentuksimaba vedotīna farmakokinētika kombinācijā ar AVD populācijā tika novērtēta, ieskaitot datus par 661 pacientu vecumā līdz 82 gadiem (42 pacienti bija  $\geq 65$ – $< 75$  un 17 pacienti  $\geq 75$  gadus veci). Katrā analizē tika pētīta vecuma ietekme uz farmakokinētiku. Vecums brentuksimaba farmakokinētiku nozīmīgi neietekmēja.

#### *Pediātriskā populācija*

Brentuksimaba vedotīna ADC un MMAE farmakokinētiku pēc 30 minūšu ilgās intravenozas brentuksimaba vedotīna infūzijas devas 1,4 mg/kg vai 1,8 mg/kg, kas ievadīta ik pa 3 nedēļām, vērtēja 1/2 fāzes klīniskajā pētījumā 36 pediātriskiem pacientiem (vecumā no 7 līdz 17 gadiem) ar r/r HL un sALCL (bērni vecumā no 7 līdz 11 gadiem,  $n = 12$  un pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem,  $n = 24$ ) (skatīt 5.1. apakšpunktu). ADC  $C_{max}$  parasti novēroja infūzijas beigās vai, ņemot paraugu, neilgi pirms infūzijas beigām. Novēroja multiekspozīcijas ADC koncentrācijas līmeņa pazemināšanos serumā ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 4 – 5 dienas. Iedarbība bija aptuveni proporcionāla devai ar tendenci novērot zemāku ADC iedarbību gados jaunākiem pētījuma dalībniekiem/dalībniekiem ar mazāku ķermeņa masu. ADC AUC mediāna bērniem un pusaudžiem šajā pētījumā bija aptuveni attiecīgi par 14% un 3% zemāka nekā pieaugušiem pacientiem, kamēr MMAE iedarbība bija attiecīgi par 53% zemāka un par 13% augstāka nekā pieaugušiem pacientiem. ADC  $C_{max}$  un AUC mediāna pēc vienas 1,8 mg/kg devas bija attiecīgi 29,8  $\mu\text{g/ml}$  un 67,9  $\mu\text{g}\cdot\text{dienā/ml}$  pacientiem vecumā  $< 12$  gadiem un attiecīgi 34,4  $\mu\text{g/ml}$  un 77,8  $\mu\text{g}\cdot\text{dienā/ml}$  pacientiem vecumā  $\geq 12$  gadi. MMAE  $C_{max}$ , AUC, un  $T_{max}$  mediāna pēc vienas 1,8 mg/kg devas bija attiecīgi 3,73 ng/ml, 17,3 ng $\cdot\text{dienā/ml}$  un 1,92 dienas pacientiem vecumā  $< 12$  gadiem un attiecīgi 6,33 ng/ml, 42,3 ng $\cdot\text{dienā/ml}$  un 1,82 dienas pacientiem vecumā  $\geq 12$  gadi. Pediātriskiem pacientiem ar apstiprinātām pozitīvām ADA bija paaugstināta brentuksimaba vedotīna klīrensa tendence. Neviens pacients vecumā  $< 12$  gadiem (0 no 11) un 2 pacienti vecumā  $\geq 12$  gadi (2 no 23) nekļuva pastāvīgi ADA pozitīvi.

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

Žurkām veiktajos kaulu smadzeņu mikrocodolu pētījumos *in vivo* MMAE tika konstatētas aneugēniskas īpašības (aneuploidijai līdzīgi hromosomu traucējumi). Šie rezultāti saskanēja ar MMAE farmakoloģisko iedarbību uz šūnu mitotisko aparātu (mikrotubulu tīklojuma sagraušana).

Brentuksimaba vedotīna ietekme uz vīriešu un sieviešu fertilitāti nav pētīta. Tomēr atkārtotu devu toksicitātes pētījumi žurkām liecina par iespējamu negatīvu brentuksimaba vedotīna ietekmi uz vīriešu reproduktīvo funkciju un fertilitāti. Sēklinieku atrofija un deģenerācija bija daļēji atgriezeniska pēc 16 nedēļu ilga perioda, kurā ārstēšana netika veikta.

Brentuksimaba vedotīns izraisīja embriju-augļu letalitāti grūsnām žurkām.

Neklīniskajos pētījumos tika novērots limfoido audu izaugsme un aizkrūts dziedzeru masas samazinājums, kas atbilst no brentuksimaba vedotīna izdalītā MMAE izraisītajai farmakoloģiskajai mikrotubulu sagraušanai.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Citronskābes monohidrāts (pH līmeņa pielāgošanai)

Nātrija citrāta dihidrāts (pH līmeņa pielāgošanai)

$\alpha,\alpha$ -trehalozes dihidrāts

Polisorbāts 80

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm, izņemot tās, kas minētas 6.6. apakšpunktā.

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

4 gadi.

No mikrobioloģijas viedokļa zāles pēc sagatavošanas/ atšķaidīšanas ir jālieto nekavējoties. Tomēr ir pierādīta ķīmiskā un fizikālā stabilitāte lietošanas apstākļos 24 stundu garumā 2 °C–8 °C temperatūrā.

### **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

### **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases stikla flakons ar butilkaučuka aizbāzni un alumīnija/plastmasas uzspiežamu vāciņu, kas satur 50 mg pulvera.

Iepakojumā 1 flakons.

### **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

#### Vispārēji piesardzības pasākumi

Jāievēro noteikumi par pareizu rīkošanos ar pretaudzēju zālēm un to iznīcināšanu.

Rīkojoties ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

#### Norādījumi par sagatavošanu

Katrā flakonā vienreizējai lietošanai jāpievieno 10,5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 5 mg/ml. Katrs flakons satur 10% virspildījumu, nodrošinot 55 mg ADCETRIS flakonā un kopējo sagatavoto tilpumu 11 ml.

1. Vērsiet strūklu pret flakona sienām, nevis tieši pret pulvera masu.
2. Viegli paskaliniet flakonu, lai veicinātu izšķīšanu. NEKRATĪT.
3. Pagatavotais šķīdums flakonā ir dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums bez krāsas, kura galīgā pH vērtība ir 6,6.
4. Pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu un/vai krāsas pārmaiņu. Ja konstatēta kāda no minētajām pazīmēm, zāles jāiznīcina.

#### Šķīduma infūzijām pagatavošana

No flakona(–iem) jāpaņem atbilstošais daudzums pagatavotā ADCETRIS un jāpievieno infūziju maisam ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu galīgo ADCETRIS koncentrāciju 0,4–1,2 mg/ml. Ieteicamais atšķaidīšanai izmantotā šķīduma tilpums ir 150 ml. Jau pagatavoto ADCETRIS var atšķaidīt arī ar 5% dekstrozes šķīdumu injekcijām vai Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām.

Uzmanīgi apgrieziet maisu, lai sajauktu ADCETRIS saturošo šķīdumu. NESAKRATĪT.

Pēc atšķaidīšanai paredzētā daudzuma paņemšanas flakonā atlikusī daļa jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

Nepievienojiet citas zāles pagatavotajam ADCETRIS šķīdumam infūzijām vai intravenozo infūziju komplektam. Infūziju līnija pēc lietošanas jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, 5% dekstrozes šķīdumu injekcijām vai Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām.

Pēc atšķaidīšanas nekavējoties ievadiet ADCETRIS šķīduma infūzijas veidā ar ieteikto infūzijas ātrumu.

Kopējais uzglabāšanas laiks no pagatavošanas līdz infūzijai nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

#### Devas apjoma noteikšana

Turpmāk atšķaidāmās kopējās ADCETRIS devas (ml) aprēķināšana (skatīt 4.2 apakšpunktu):

$$\frac{\text{ADCETRIS deva (mg/kg) x pacienta ķermeņa svars (kg)}}{\text{Atšķaidītā flakona koncentrācija (5 mg/ml)}} = \text{Kopējā ADCETRIS deva (ml) turpmākai atšķaidīšanai}$$

Piezīme: ja pacienta ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, deva jāaprēķina uz 100 kg ķermeņa masu. Maksimālā ieteicamā deva ir 180 mg.

*Nepieciešamā ADCETRIS flakonu kopējā skaita aprēķins:*

$$\frac{\text{Kopējā ievadāmā ADCETRIS deva (ml)}}{\text{Kopējais flakona tilpums (10 ml/flakons)}} = \text{Nepieciešamo ADCETRIS flakonu skaits}$$

**19. tabula. Aprēķinu piemēri pacientiem ar ķermeņa masu robežās no 60 kg līdz 120 kg, kuri saņem ADCETRIS ieteicamo devu 1,8 mg/kg**

Pacienta masa (kg)	Kopējā deva = Pacienta masas reizinājums ar ieteicamo devu [1,8 mg/kg <sup>a</sup> )	Kopējais atšķaidāmais tilpums <sup>b</sup> = kopējā deva dalīta ar atšķaidītā flakona koncentrāciju [5 mg/ml])	Nepieciešamo flakonu skaits = kopējais atšķaidāmais tilpums dalīts ar flakona kopējo tilpumu [10 ml/flakons])
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flakoni
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flakoni
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flakoni
120 kg <sup>c</sup>	180 mg <sup>d</sup>	36 ml	3,6 flakoni

- Samazinātas devas aprēķināšanai izmantojiet 1,2 mg/kg.
- Jāizšķīdina 150 ml atšķaidītāja un jāievada 30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā reizi 3 nedēļās.
- Ja pacienta svars pārsniedz 100 kg, deva jāaprēķina uz 100 kg ķermeņa masas.
- Maksimālā ieteicamā deva ir 180 mg.

**20. tabula. Aprēķinu piemēri pacientiem ar ķermeņa masu robežās no 60 kg līdz 120 kg, kuri saņem ADCETRIS ieteicamo devu 1,2 mg/kg kombinētā terapijā vai kad nepieciešama samazināta deva**

Pacienta masa (kg)	Kopējā deva = Pacienta masas reizinājums ar ieteicamo devu [1,2 mg/kg <sup>a</sup> )	Kopējais atšķaidāmais tilpums <sup>b</sup> = kopējā deva dalīta ar atšķaidītā flakona koncentrāciju [5 mg/mL])	Nepieciešamo flakonu skaits = kopējais atšķaidāmais tilpums dalīts ar flakona kopējo tilpumu [10 ml/flakons])
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 flakoni
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 flakoni
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 flakoni
120 kg <sup>c</sup>	120 mg <sup>d</sup>	24 ml	2,4 flakoni

- Samazinātas devas aprēķināšanai izmantojiet 0,9 mg/kg.
- Jāizšķīdina 150 ml atšķaidītāja un jāievada 30 minūšu ilgās intravenozas infūzijas veidā reizi 2 nedēļās kombinētā terapijā vai reizi 3 nedēļās, ja nepieciešama samazināta deva monoterapijā.
- Ja pacienta svars pārsniedz 100 kg, deva jāaprēķina uz 100 kg ķermeņa masas.
- Maksimālā ieteicamā deva kombinētā terapijā ir 120 mg.

#### *Iznīcināšana*

ADCETRIS paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.  
Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

## **7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

## **8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS-**

EU/1/12/794/001

## **9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2012. gada 25. oktobris

Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2020. gada 15. septembris

## **10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu/>.

## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**
- E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

## **A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

### Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Šveice

### Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

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

Drukātājā lietošanas instrukcijā jānorāda ražotāja, kas atbild par attiecīgās sērijas izlaidi, nosaukums un adrese.

## **B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

## **C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

- **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

## **D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

- **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.



Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

#### **E. ĪPAŠAS SAISTĪBAS, LAI VEIKTU PĒCREĢISTRĀCIJAS PASĀKUMUS ZĀLĒM, KAS REĢISTRĒTAS AR NOSACĪJUMIEM**

Tā kā šī ir reģistrācija ar nosacījumiem un saskaņā ar EK Regulas Nr. 726/2004 14a. panta 4. punktu, RAĪ noteiktajā laikā jāveic šāds pasākums:

<b>Apraksts</b>	<b>Izpildes termiņš</b>
Veikt vienas grupas pētījumu tādā pašā pacientu populācijā kā sALCL populācija, izpētot atbildes reakcijas rādītāju, ilgumu, (otras) autologo cilmes šūnu transplantācijas rādītāju, kā arī datus apakšpopulācijās (tai skaitā, bet ne obligāti aprobežojoties ar, ALK stāvokli un vecumu), pamatojoties uz protokolu, kas saskaņots ar <i>CHMP</i> (C25006).	Pētījuma galīgais ziņojums: 2021. gada ceturtais ceturksnis

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

## **A. MARĶĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

ADCETRIS 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
brentuximab vedotin

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 50 mg brentuksimaba vedotīna

Katrs flakons pēc pagatavošanas satur 5 mg/ml brentuksimaba vedotīna

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Palīgvielas: citronskābes monohidrāts, nātrija citrāta dihidrāts,  $\alpha,\alpha$ -trehalozes dihidrāts, polisorbāts 80  
Sīkāku informāciju skatīt lietošanas instrukcijā.

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

*Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai*

1 flakons

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)**

Intravenozai ievadīšanai pēc šķīduma pagatavošanas un atšķaidīšanas  
Izlasiet lietošanas instrukciju

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Flakons jāuzglabā ārējā iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

Tikai vienreizējai lietošanai

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)**

EU/1/12/794/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

Recepšu zāles

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU****16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

*Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts*

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ IEPAKOJUMA  
FLAKONA MARKĒJUMS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

ADCETRIS 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
brentuximab vedotin  
i.v.

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Intravenozai ievadīšanai pēc šķīduma pagatavošanas un atšķaidīšanas

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

50 mg

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

### Adcetris 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai brentuximab vedotīn

▼ Šīm zālēm tiek piemērota papildu uzraudzība. Tādējādi būs iespējams ātri identificēt jaunāko informāciju par šo zāļu drošumu. Jūs varat palīdzēt, ziņojot par jebkādam novērotajām blakusparādībām. Par to, kā ziņot par blakusparādībām, skatīt 4. punkta beigās.

#### **Pirms zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabājiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicājiet ārstam.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu. Tas attiecas arī uz iespējamām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

#### **Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir Adcetris un kādam nolūkam tās lieto
2. Kas Jums jāzina pirms Adcetris lietošanas
3. Kā Adcetris tiek lietots
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt Adcetris
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir Adcetris un kādam nolūkam tās lieto**

Adcetris satur aktīvo vielu **brentuksimaba vedotīnu**, pretvēža līdzekli, kas izgatavots no monoklonālas antivielas, kas saistīta ar vēža šūnas iznīcinošu vielu. Monoklonāla antiViela šo vielu nogādā vēža šūnās. Monoklonāla antiViela ir olbaltumviela, kura atpazīst noteiktas vēža šūnas. Hodžkina limfoma, sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma un ādas T šūnu limfoma ir balto asins šūnu vēža veidi.

Klasiskā Hodžkina limfoma uz šūnu virsmas veido specifiskas olbaltumvielas, kuras ir atšķirīgas no neklasiskās Hodžkina limfomas.

Adcetris lieto pacientu ar progresīvu klasisku Hodžkina limfomu ārstēšanai, kas iepriekš ārstēšanu nav saņēmuši. Adcetris Jums tiks lietots kopā ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu, kas ir citi ķīmijterapijas līdzekļi Hodžkina limfomas ārstēšanai.

Adcetris vienu pašu lieto, lai mazinātu iespēju, ka klasiskā Hodžkina limfoma atgriezīsies pēc autologo cilmes šūnu transplantācijas pacientiem ar noteiktiem riska faktoriem.

Adcetris lieto vienu pašu arī klasiskās Hodžkina limfomas ārstēšanā, kura:

- *atkārtojas* vai nereaģē uz Jūsu paša veselo cilmes šūnu ievadīšanu infūzijas veidā Jūsu organismā (autologo cilmes šūnu transplantācija), vai
- atkārtojas vai nekad nav reaģējusi uz vismaz divām iepriekšējām terapijām, vai ja Jūs nevarat saņemt papildu kombinēto terapiju vēža ārstēšanai, vai ja Jums nevar transplantēt cilmes šūnas.

Sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma ir nehodžkina limfomas veids, kura konstatējama Jūsu limfmezglos un/vai citās organisma daļās.

Adcetris lieto pacientu ar sistēmisku anaplastisku lielšūnu limfomu ārstēšanai, kas iepriekš ārstēšanu nav saņēmuši. Adcetris Jums tiks lietots kopā ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu, kas ir citi ķīmijterapijas līdzekļi šo stāvokļu ārstēšanai.

Adcetris lieto arī, lai ārstētu sistēmisko anaplastisko lielšūnu limfomu, kurai raksturīga:

- nereaģēšana uz cita veida pretvēža ārstēšanu vai
- atkārtotas pēc iepriekšējas pretvēža ārstēšanas.

Ādas T šūnu limfoma ir noteiktu balto asins šūnu, ko sauc par T-šūnām, vēzis, kas galvenokārt skar ādu. Adcetris lieto ādas T šūnu limfomas ārstēšanai, kuras gadījumā uz šūnu virsmas atrodas specifiska veida olbaltumvielas.

Adcetris lieto ādas T šūnu limfomas ārstēšanai pacientiem, kas iepriekš saņēmuši vismaz vienas pretvēža zāles, kuras cirkulē asinsritē.

## **2. Kas Jums jāzina pirms Adcetris lietošanas**

**Nelietojiet Adcetris šādos gadījumos:**

- ja Jums ir alerģija pret brentuksimaba vedotīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- ja pašlaik lietojat pretvēža zāles - bleomicīnu.

### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Pirmo reizi lietojot šīs zāles un ārstēšanas kursa laikā, pastāstiet ārstam, ja Jums ir:

- apjukums, domāšanas traucējumi, atmiņas zudums, neskaidra redze vai redzes zudums, spēku samazināšanās, samazināta jutība vai kontrole vienā rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai līdzsvara zudums, jo šie simptomi var liecināt par nopietnu un iespējami letālu smadzeņu slimību - progresējošo multifokālo leikoencefalopātiju (PML). Ja novērojat šos simptomus pirms ārstēšanas ar šīm zālēm, nekavējoties pastāstiet savam ārstam par jebkādam šo simptomu izmaiņām. Jums jāinformē arī savu partneri vai aprūpētāju par savu ārstēšanu, jo viņi var novērot simptomus, par kuriem Jūs varat nenojaust;
- stipras un nepārejošas sāpes vēderā, ar vai bez sliktas dūšas un vemšanas, jo tie var būt smaga un, iespējams, letāla stāvokļa, ko sauc par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisums) simptomi;
- parādās vai pastiprinās elpas trūkums vai klepus, jo šie simptomi var liecināt par nopietnu un potenciāli nāvējošu plaušu komplikāciju (plaušu toksicitāti);
- ja lietojat vai iepriekš lietojāt zāles, kas var iedarboties uz imūno sistēmu, piemēram, ķīmijterapiju vai zāles, kas nomāc imūno sistēmu;
- ja Jums ir vai varētu būt infekcija. Dažas infekcijas var būt nopietnas, un tās var izraisīt vīrusi, baktērijas vai citi cēloņi, kuri var apdraudēt dzīvību.
- konstatējat svīpšanai līdzīgu skaņu elpošanas laikā (sēkšanu)/apgrūtinātu elpošanu, nātrēni, izsitumus vai tūsku (ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes). Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā "Ar infūziju saistītās reakcijas";
- ja Jums sagādā problēmas ādas jutības izmaiņas, īpaši rokās vai kājās, piemēram, nejutīgums, durstīšana, dedzināšanas sajūta, sāpes, nepatīkama sajūta vai vājums (neiropātija);
- galvassāpes, noguruma sajūta, reibonis, bālums (mazasinība) vai neparasta asiņošana vai zilumi zemādā, ilgāka nekā parasti asiņošana pēc asins parauga paņemšanas, kā arī smaganu asiņošana (samazināts trombocītu skaits asinīs - trombocitopēnija);
- rodas drebuļi vai trīce, vai siltuma sajūta. Tad ir jāizmēra ķermeņa temperatūra, jo Jums var būt drudzis. Drudzis kopā ar zemu balto asins šūnu skaitu var būt nopietnas infekcijas pazīme;
- reibonis, reta urinēšana, apjukums, vemšana, slikta dūša, tūska, elpas trūkums vai sirds ritma traucējumi (tas var liecināt par iespējamu dzīvībai bīstamu komplikāciju – audzēja līzes sindromu);
- gripai līdzīgi simptomi, kam seko sāpīgi sarkani vai purpura krāsas izsitumi, kas izplatās un čūlgas ieskaitot plašu ādas atdalīšanos, kas var būt dzīvībai bīstama (tās var būt nopietnas ādas reakcijas, pazīstamas kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze);

- no jauna novēro vai pasliktinās sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, jo šie simptomi var liecināt par nopietnām un potenciāli nāvējošām kuņģa vai zarnu komplikācijām (kuņģa-zarnu trakta komplikācijas);
- patoloģiskas izmaiņas aknu analīžu rezultātos, jo tās var būt saistītas ar nopietnu un potenciāli nāvējošu aknu bojājumu (hepatotoksicitāti). Aknu slimība un citas slimības, kas bija pirms Adcetris lietošanas, un atsevišķas zāles, ko Jūs pašlaik lietojat, var palielināt aknu bojājumu risku;
- noguruma sajūta, bieža urinēšana, pastiprinātas slāpes, palielināta ēstgriba ar neparedzētu svara zudumu vai aizkaitināmība (pārmērīgi augsts glikozes saturs asinīs);
- nieru vai aknu darbības traucējumi.

Lai pārliecinātos, vai Jūs varat droši lietot šīs zāles, ārsts Jums veiks regulāras asins analīzes.

### **Citas zāles un Adcetris**

Pastāstiet ārstam par visām zālēm, kuras lietojat pēdējā laikā, esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz augu valsts izcelsmes zālēm un citām zālēm, ko var iegādāties bez receptes.

### **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Jums un Jūsu partnerim ārstēšanas laikā ar šīm zālēm jālieto divas efektīvas kontracepcijas metodes. Sievietēm jāturpina lietot kontracepcija 6 mēnešus pēc pēdējās Adcetris devas ievadīšanas.

Šīs zāles nevajadzētu lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad pēc Jūsu un Jūsu ārsta domām, iespējamais ieguvums atsvēr iespējamo risku nedzimušajam bērnam.

Ja Jums iestājusies grūtniecība, ja domājat, ka Jums varētu būt iestājusies grūtniecība vai plānojat grūtniecību, pirms un šo zāļu lietošanas laikā svarīgi ir konsultēties ar ārstu.

Ja barojat bērnu ar krūti, Jums nepieciešams apspriesties ar savu ārstu, vai Jūs drīkstat lietot šīs zāles.

Pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm zālēm, vīriešiem ieteicams sasaldēt un uzglabāt spermas paraugu. Vīriešiem ieteicams atturēties no bērnu radīšanas ārstēšanas laikā ar šīm zālēm un 6 mēnešus pēc pēdējās šo zāļu devas ievadīšanas.

### **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ārstēšana ar šīm zālēm var ietekmēt Jūsu spēju vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus. Ja Jums ārstēšanas laikā ir slikta pašsajūta, nevadiet transportlīdzekļus un neapkalpoiet mehānismus.

### **Adcetris satur nātriju**

Šīs zāles satur 13,2 mg nātrija (vārāmā/galda sāls galvenā sastāvdaļa) katrā flakonā. Tas atbilst 0,7% no ieteicamās maksimālās nātrija diennakts devas pieaugušajiem.

## **3. Kā Adcetris tiek lietots**

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam vai medmāsai, kuri Jums veic infūziju.

### **Deva un biežums**

Šo zāļu deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa svara.

- Parastā Adcetris deva, lietojot to kombinācijā ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu, ir 1,2 mg/kg, ievadot reizi 2 nedēļās 6 mēnešus.

- Parastā Adcetris deva, lietojot to kombinācijā ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu, ir 1,8 mg/kg, ievadot reizi 3 nedēļās aptuveni 4–6 mēnešus.

Papildu informāciju par šo zāļu lietošanu kombinācijā ar Adcetris un iedarbību skatīt šo zāļu lietošanas instrukcijās. Pēc pirmās Adcetris devas kombinācijā ar ķīmijterapiju, ārsts var Jums arī nozīmēt zāles, kas pasargās no neitropēnijas (samazina baltos asins ķermeņiņus) rašanās vai mazinās iespējamās neitropēnijas, kas var palielināt infekcijas rašanās risku, smagumu. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir aknu vai nieru darbības traucējumi, jo ārsts, iespējams, samazinās sākuma devu vai var ieteikt nelietot Adcetris.

- Parastā Adcetris deva, lietojot to vienu pašu, ir 1,8 mg/kg, ievadot reizi 3 nedēļās, ne ilgāk kā vienu gadu. Jūsu ārsts var samazināt sākuma devu līdz 1,2 mg/kg, ja Jums ir nieru vai aknu darbības traucējumi.

Adcetris lieto tikai pieaugušajiem. To nedrīkst lietot bērniem.

### **Kā Adcetris ievada**

Šīs zāles ievada vēnā (intravenozi) infūzijas veidā. Tās ievada ārsts vai medmāsa 30 minūšu laikā. Ārsts vai medmāsa Jūs arī novēros infūzijas laikā un pēc tās Jūsu ārsts vai medmāsa.

Ja Jums ir kādi citi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet savam ārstam.

## **4. Iespējamās blakusparādības**

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas.

### **Ar infūziju saistītās reakcijas**

Šīs grupas zāles (monoklonālās antivielas) var izraisīt ar infūziju saistītās reakcijas, piemēram:

- izsitumus,
- elpas trūkumu,
- apgrūtinātu elpošanu,
- klepu,
- saspīlējumu krūšu kurvī,
- drudzi,
- sāpes mugurā,
- drebuļus,
- galvassāpes,
- sliktu dūšu vai vemšanu.

Ar infūziju saistītās reakcijas pret šīm zālēm var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem.

Parasti šāda veida reakcijas norisinās dažu minūšu līdz dažu stundu laikā pēc infūzijas beigām. Tomēr šādas reakcijas var arī attīsties vēlāk nekā dažu stundu laikā pēc infūzijas pabeigšanas, taču tas ir retāk sastopams. Ar infūziju saistītās reakcijas var būt nopietnas vai pat letālas (pazīstamas kā anafilaktiskās reakcijas). Nav zināms, cik bieži ar infūziju saistītās reakcijas šīm zālēm ir būtiskas vai letālas.

Jums var ievadīt citas zāles, piemēram,

- antihistamīna līdzekļus, kortikosteroīdus vai paracetamolu,
- lai palīdzētu mazināt iepriekš aprakstītās reakcijas, ja Jums šādas reakcijas tika novērotas agrāk, saņemot šāda veida zāles.

Ja domājat, ka Jums agrāk ir bijusi līdzīga reakcija, pastāstiet par to savam ārstam PIRMS šo zāļu ievadīšanas.

Ja Jums rodas ar infūziju saistītas reakcijas (kā norādīts iepriekš), ārsts var pārtraukt šo zāļu ievadīšanu un uzsākt simptomātisko ārstēšanu.

Ja infūzijas ievadīšana tiek atsākta, ārsts var paildināt infūzijas ievadīšanas laiku, lai Jums tā būtu vieglāk panesama.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, ja konstatējat kādu no turpmāk minētajiem simptomiem, jo daži no tiem var liecināt par nopietnu vai iespējami letālu stāvokli:**

- progresējošas multifokālas leikoencefalopātijas (PML) simptomi, piemēram, apjukums, domāšanas traucējumi, atmiņas zudums, neskaidra redze vai redzes zudums, spēku samazināšanās, samazināta jutība vai kontrole vienā rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai līdzsvara zudums (sīkāku informāciju skatīt 2. punktā) (skar mazāk kā 1 no 100 cilvēkiem);
- aizkuņģa dziedzera iekaisuma (pankreatīta) simptomi, piemēram, spēcīgas un nepārejošas sāpes vēderā, ar vai bez sliktas dūšas un vemšanas (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- elpas trūkums vai klepus (var skart vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem);
- gripai līdzīgi simptomi, kam seko sāpīgi sarkani vai purpura krāsas izsitumi, kas izplatās un čulgas, ieskaitot plašu ādas atdalīšanos, kas var būt dzīvībai bīstama (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem);
- sajūtu vai jutības, īpaši ādas jutības izmaiņas, nejutīgums, durstīšana, diskomforts, dedzinoša sajūta, vājums vai sāpes kājās vai rokās (neuropātija, var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- vājuma sajūta (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- aizcietējums (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- caureja, vemšana (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem);
- drebuļi vai trīce (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- noguruma sajūta, bieža urinēšana, pastiprinātas slāpes, palielināta ēstgriba ar neparedzētu svara zudumu un aizkaitināmība (tās var būt palielināta glikozes satura asinīs pazīmes, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- neparasta asiņošana vai zilumi zemādā, ilgāka nekā parasti asiņošana pēc asins parauga noņemšanas, kā arī smaganu asiņošana (tās var būt samazināta trombocītu skaita asinīs pazīmes, kas var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem);
- galvassāpes, reibonis, bālums (tās var būt mazasinības pazīmes, kas var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem).

Jums var būt šādas blakusparādības.

Sekojošās blakusparādības novērotas lietojot Adcetris vienu pašu:

**Ļoti bieži sastopamās blakusparādības** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu skaits,
- augšējo elpceļu infekcija,
- svara samazināšanās,
- infekcija,
- slikta dūša,
- sāpes vēderā,
- nieze,
- sāpes muskuļos,
- sāpes vai sāpīgums locītavās, locītavu tūska.

**Bieži sastopamās blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- pneimonija,
- sūrstoši, krēmkrāsas - dzeltenī, piepacelti izsitumi mutē (piena sēnīte),
- samazināts asins plātnīšu (trombocītu) skaits,
- reibonis,
- pūslīši (čulgas), kas var niezēt vai pārklāties ar kreveli,
- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis,
- neparasts matu zudums vai mati kļūst plānāki.

**Retāk sastopamās blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- audzēja sabrukšanas sindroms - iespējami dzīvību apdraudošs stāvoklis, kad Jums var būt reibonis, samazināta urinēšana, apjukums, vemšana, nelabums, tūska, elpas trūkums vai sirds ritma traucējumi;
- jauna vai recidivējoša citomegalovīrusa (CMV) infekcija;
- asins infekcija (sepsē) un/vai septiskais šoks (dzīvībai bīstama sepses forma); Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze – reta, smaga slimība, kad iespējami gripai līdzīgi simptomi, kam seko sāpīgi sarkani vai purpura krāsas izsitumi, kas izplatās, un čulgas, ieskaitot plašu ādas atdalīšanos.
- samazināts balto asins šūnu skaits ar drudzi;
- nervu un nervu apvalku bojājums (demielinizējoša polineuropātija).

**Nav zināms blakusparādību biežums** (biežumu nevar noteikt pēc pieejamiem datiem)

- zāļu izplūšana no vēnas apkārtējos audos (tā sauktā ekstravazācija). Infūzijas veikšanas vietā iespējamās ar ekstravazāciju saistītas reakcijas, piemēram, ādas apsārtums, sāpes, pietūkums, pūšļi vai ādas lobīšanās.

Sekojošās blakusparādības novērotas, lietojot Adcetris kombinācijā ar ķīmijterapijas zālēm:

**Ļoti bieži sastopamās blakusparādības** (var skart vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem)

- samazināts balto asins šūnu skaits,
- samazināts asins trombocītu skaits,
- samazināts balto asins šūnu skaits ar drudzi,
- ķermeņa masas samazināšanās,
- infekcija,
- slikta dūša,
- sāpes vēderā,
- neparasts matu zudums vai tie kļūst plānāki,
- sāpes muskuļos,
- sāpes vai sāpīgums locītavās, locītavu pietūkums,
- reibonis,
- samazināta ēstgriba,
- nespēja gulēt,
- kaulu sāpes,
- pūslīši (čulgas), kas var niezēt vai pārklāties ar kreveli.

**Bieži sastopamās blakusparādības** (var skart līdz 1 no 10 cilvēkiem)

- infekcija asinīs (sepsē) un/vai septisks šoks (dzīvību apdraudoša sepses forma);
- pneimonija,
- iekaisusi vai jēla mute,
- sūrstoši, krēmkrāsas - dzeltenī, piepacelti izsitumi mutē (piena sēnīte),
- nieze,
- paaugstināts cukura līmenis asinīs,
- paaugstināts aknu enzīmu līmenis.

**Retāk sastopamās blakusparādības** (var skart līdz 1 no 100 cilvēkiem)

- audzēja sabrukšanas sindroms - iespējami dzīvību apdraudošs stāvoklis, kad Jums var būt reibonis, samazināta urinēšana, apjukums, vemšana, nelabums, tūska, elpas trūkums vai sirds ritma traucējumi,
- Stīvensa-Džonsona sindroms – reta, smaga slimība, kad iespējami gripai līdzīgi simptomi, kam seko sāpīgi sarkani vai purpura krāsas izsitumi, kas izplatās, un čulgas, ieskaitot plašu ādas atdalīšanos,
- jauna vai recidivējoša citomegalovīrusa (CMV) infekcija.

Ja esat gados vecāks pacients ( $\geq 65$  gadus vecs) Jums iespējams novērot smagas blakusparādības biežāk.

## **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot **V pielikumā minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju**. Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt Adcetris**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietot šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona marķējuma un kastītes pēc EXP. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

**Neatvērtie flakoni:** Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.  
Uzglabāt flakonus oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

**Pagatavotais/atšķaidītais šķīdums:** izlietot nekavējoties pēc atšķaidīšanas vai uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C) un izlietot 24 stundu laikā.

Nelietojiet šīs zāles, ja pirms lietošanas ievērojat jebkādas nogulsnes vai krāsas maiņu.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Šīs zāles iznīcinās ārsts vai medmāsa. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko Adcetris satur**

- Aktīvā viela ir brentuksimaba vedotīns. Katrs flakons satur 50 mg brentuksimaba vedotīna. Pēc pagatavošanas katrs šķīduma mL satur 5 mg Adcetris.
- Citas sastāvdaļas ir citronskābes monohidrāts, nātrijs citrāta dihidrāts,  $\alpha,\alpha$ -trehalozes dihidrāts un polisorbāts 80. Sīkākai informācijai par nātrija saturu skatīt 2. punktu.

### **Adcetris ārējais izskats un iepakojums**

Adcetris ir balts vai gandrīz balts pulvera gabals vai pulveris stikla flakonā infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Katrā Adcetris iepakojumā ir viens flakons.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

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

## Itālija

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

### **België/Belgique/Belgien**

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

### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

### **Česká republika**

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

### **Danmark**

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

### **Deutschland**

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

### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

### **Ελλάδα**

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

### **España**

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

### **France**

Takeda France 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

### **Lietuva**

Takeda, UAB  
Tel: +370 521 09 070

### **Luxembourg/Luxemburg**

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

### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel.: +361 2707030

### **Malta**

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

### **Nederland**

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

### **Norge**

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

### **Österreich**

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

### **Polska**

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

### **Portugal**

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

### **România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

### **Slovenija**

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



**Ísland**

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

**Slovenská republika**

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

**Italia**

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

**Suomi/Finland**

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

**Κύπρος**

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

**Sverige**

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

**Latvija**

Takeda Latvia SIA  
Tel.: +371 67840082

**United Kingdom**

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

**Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta**

Šīs zāles ir reģistrētas "ar nosacījumiem". Tas nozīmē, ka ir sagaidāmi papildu dati par šīm zālēm. Eiropas Zāļu aģentūra vismaz reizi gadā pārbaudīs visu jauniegūto informāciju par šīm zālēm un vajadzības gadījumā atjauninās šo zāļu lietošanas instrukciju.

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē:  
<http://www.ema.europa.eu>.

-----  
Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

**Izsekojamība**

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

**Iznīcināšana**

Adcetris paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**Norādījumi par sagatavošanu**

Katrā flakonā vienreizējai lietošanai jāpievieno 10,5 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu galīgo koncentrāciju 5 mg/ml. Katrs flakons satur 10% virspildījumu, nodrošinot 55 mg Adcetris flakonā un kopējo sagatavoto tilpumu 11 ml.

1. Vērsiet strūklu pret flakona sienām, nevis tieši pret pulvera masu.
2. Viegli paskaliniet flakonu, lai veicinātu izšķīšanu. NEKRATĪT.
3. Pagatavotais šķīdums flakonā ir dzidrs līdz viegli opalescējošs šķīdums bez krāsas, kura galīgā pH vērtība ir 6,6.
4. Pagatavotais šķīdums vizuāli jāpārbauda, lai konstatētu, vai tajā nav svešķermeņu un/vai krāsas pārmaiņu. Ja konstatēta kāda no minētajām pazīmēm, zāles jāiznīcina.

### **Šķīduma infūzijām pagatavošana**

No flakona(-iem) jāpaņem atbilstošais daudzums pagatavotā Adcetris un jāpievieno infūziju maisam ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, lai iegūtu galīgo Adcetris koncentrāciju 0,4–1,2 mg/ml. Ieteicamais atšķaidīšanai izmantotā šķīduma tilpums ir 150 ml. Jau pagatavoto Adcetris var atšķaidīt arī ar 5% dekstrozes šķīdumu injekcijām vai Ringera laktāta šķīdumu injekcijām.

Uzmanīgi apgrieziet maisu, lai sajauktu Adcetris saturošo šķīdumu. NESAKRATĪT.

Pēc atšķaidīšanai paredzētā daudzuma paņemšanas flakonā atlikusī daļa jāiznīcina saskaņā ar vietējām prasībām.

Nepievienojiet citas zāles pagatavotajam Adcetris šķīdumam infūzijām vai intravenozo infūziju komplektam. Infūziju līnija pēc lietošanas jāizskalo ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, 5% dekstrozes šķīdumu injekcijām vai Ringera-laktāta šķīdumu injekcijām.

Pēc atšķaidīšanas nekavējoties ievadiet Adcetris šķīduma infūzijas veidā ar ieteikto infūzijas ātrumu.

Kopējais uzglabāšanas laiks no pagatavošanas līdz infūzijai nedrīkst pārsniegt 24 stundas.

#### **IV PIELIKUMS**

### **ZINĀTNISKIE SECINĀJUMI UN REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMU IZMAIŅU PAMATOJUMS**

## **Zinātniskie secinājumi**

Ņemot vērā Farmakovigilances riska vērtēšanas komitejas (*Pharmacovigilance Risk Assessment Committee — PRAC*) novērtējuma ziņojumu par brentuksimaba vedotīna PADZ, Cilvēkiem paredzēto zāļu komitejas (*Committee for Medicinal Products for Human Use — CHMP*) zinātniskie secinājumi ir šādi:

Saistībā ar ekstravazācijas risku periodā pēc izplatīšanas uzsākšanas ir apzināti 29 gadījumi, vairumam no tiem sākums tika konstatēts infūzijas veikšanas dienā. 10 gadījumos ir ziņoti ekstravazācijas iemesli, no kuriem daži saistīti ar kļūdām ievadīšanā, bet pārējie bijuši pēc pareizas, zāļu aprakstam atbilstīgas ievadīšanas. Pamatojoties uz reģistrācijas apliecības īpašnieka sniegto informāciju, ir atzīts, ka pēc brentuksimaba vedotīna ievadīšanas ir iespējama vietējas reakcijas izraisīta ekstravazācija un ka veselības aprūpes speciālistiem ir svarīgi zināt par to. Reģistrācijas apliecības īpašnieks pievienojis terminu “ekstravazācija infūzijas vietā” zāļu apraksta 4.8. apakšpunktā un lietošanas instrukcijas 4. punktā.

*CHMP* piekrīt *PRAC* sagatavotajiem zinātniskajiem secinājumiem.

### **Reģistrācijas nosacījumu izmaiņu pamatojums**

Pamatojoties uz zinātniskajiem secinājumiem par brentuksimaba vedotīnu, *CHMP* uzskata, ka ieguvuma un riska līdzsvars zālēm, kas satur aktīvo vielu(-as) brentuksimaba vedotīnu, ir nemainīgs, ja tiek veiktas ieteiktās izmaiņas zāļu informācijā.

*CHMP* iesaka mainīt reģistrācijas nosacījumus.