

**PRILOGA I**  
**POVZETEK GLAVNIH ZNAČILNOSTI ZDRAVILA**

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

## 1. IME ZDRAVILA

ADCETRIS 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

## 2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 50 mg brentuksimaba vedotina.

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) en ml vsebuje 5 mg brentuksimaba vedotina.

Zdravilo ADCETRIS je konjugirano zdravilo iz protiteles, ki ga sestavlja monoklonsko protitelo, usmerjeno proti CD30 (rekombinantni himerni imunoglobulin G1 [IgG1], pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNA v ovarijskih celicah kitajskega hrčka), ki se kovalentno veže na antimikrotubulno učinkovino monometil avristatin E (MMAE).

### Pomožne snovi z znanim učinkom

Ena viala vsebuje približno 13,2 mg natrija.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

## 3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bela do belkasta pogača ali prašek

## 4. KLINIČNI PODATKI

### 4.1 Terapevtske indikacije

Hodgkinov limfom

Zdravilo ADCETRIS je v kombinaciji z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom (AVD) indicirano za odrasle bolnike s predhodno nezdravljenim CD30-pozitivnim Hodgkinovim limfomom (HL) stadija IV (glejte poglavji 4.2 in 5.1).

Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s CD30-pozitivnim HL s povečanim tveganjem ponovitve ali napredovanja bolezni po avtologni presaditvi krvotvornih matičnih celic (PKMC) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z refraktarnim CD30-pozitivnim Hodgkinovim limfomom (HL):

1. po PKMC ali
2. po vsaj dveh predhodnih zdravljenjih, ko avtologna PKMC ali večtirna kemoterapija ne prideta v poštev kot obliki zdravljenja.

### Sistemi anaplastični velikocelični limfom

Zdravilo ADCETRIS je v kombinaciji s ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom (CHP) indicirano za odrasle bolnike s predhodno nezdravljenim sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom (sALCL - *systemic anaplastic large cell lymphoma*) (glejte poglavje 5.1).

Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s ponovljenim ali z refraktarnim sALCL.

### Kožni T-celični limfom

Zdravilo ADCETRIS je indicirano za zdravljenje odraslih bolnikov s CD30-pozitivnim kožnim T-celičnim limfomom (CTCL, "*cutaneous T-cell lymphoma*") po vsaj enem predhodnem sistemskem zdravljenju (glejte poglavje 5.1).

## **4.2 Odmerjanje in način uporabe**

Zdravilo ADCETRIS se mora uporabljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil proti raku.

### Odmerjanje

#### *Predhodno nezdravljeni HL*

Priporočeni odmerek v kombinaciji s kemoterapijo (doksorubicin [A], vinblastin [V] in dakarbazin [D] [AVD]) je 1,2 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije na 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla, 6 ciklov (glejte poglavje 5.1).

Pri vseh bolnikih s predhodno nezdravljenim HL, ki prejemajo kombinirano zdravljenje, je priporočljiva primarna profilaksa s podporo z rastnim faktorjem (G-CSF) (glejte poglavje 4.4), začenši s prvim odmerkom.

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) kemoterapevtikov, ki se dajejo v kombinaciji z zdravilom ADCETRIS za bolnike s predhodno nezdravljenim HL.

#### *HL pri povečanem tveganju ponovitve ali napredovanja bolezni*

Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne.

Zdravljenje z zdravilom ADCETRIS naj se začne po okrevanju od avtologne PKMC na osnovi klinične presoje. Ti bolniki naj prejmejo do 16 ciklov (glejte poglavje 5.1).

#### *Ponovljen ali refraktarni HL*

Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne.

Priporočeni začetni odmerek za ponovno uvedbo zdravljenja pri bolnikih, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS, je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Alternativno se zdravljenje lahko uvede tudi v zadnjem odmerku, ki ga je bolnik prenašal (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih se bolezen stabilizira ali izboljša, naj prejmejo vsaj 8 ciklov in do največ 16 ciklov (približno 1 leto) (glejte poglavje 5.1).

### *Predhodno nezdravljen sALCL*

Priporočeni odmerek v kombinaciji s kemoterapijo (ciklofosamid [C], doksorubicin [H] in prednizon [P]; [CHP]) je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne, 6 do 8 ciklov (glejte poglavje 5.1).

Primarna profilaksa z G-CSF, začenši s prvim odmerkom, je priporočena pri vseh bolnikih s predhodno nezdravljenim sALCL, ki prejemajo kombinirano zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

Glejte povzetek glavnih značilnosti zdravila (SmPC) za kemoterapevtike, ki se dajejo v kombinaciji z zdravilom ADCETRIS za bolnike s predhodno nezdravljenim sALCL.

### *Ponovljen ali refraktarni sALCL*

Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne.

Priporočeni začetni odmerek za ponovno uvedbo zdravljenja pri bolnikih, ki so se predhodno odzvali na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS, je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Alternativno se zdravljenje lahko uvede tudi v zadnjem odmerku, ki ga je bolnik prenašal (glejte poglavje 5.1).

Zdravljenje je treba nadaljevati do napredovanja bolezni ali nesprejemljive toksičnosti (glejte poglavje 4.4).

Bolniki, pri katerih se bolezen stabilizira ali izboljša, naj prejmejo vsaj 8 ciklov in do največ 16 ciklov (približno 1 leto) (glejte poglavje 5.1).

### *CTCL*

Priporočeni odmerek je 1,8 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne.

Bolniki s CTCL naj prejmejo do 16 ciklov (glejte poglavje 5.1).

### *Splošno*

Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg, je treba pri izračunu odmerka uporabiti 100 kg (glejte poglavje 6.6).

Pred aplikacijo vsakega odmerka zdravila je treba preveriti celotno krvno sliko bolnika (glejte poglavje 4.4).

Bolnike je treba nadzirati med infundiranjem in po njem (glejte poglavje 4.4).

### Prilagoditev odmerka

#### *Nevtropenija*

Če se med zdravljenjem razvije nevtropenija, jo je treba uravnati z odložitvijo odmerka. Glejte preglednico 1 in preglednico 2 za priporočeno odmerjanje pri samostojnem zdravljenju in kombiniranem zdravljenju (glejte tudi poglavje 4.4).

### Preglednica 1: Priporočeno odmerjanje pri nevtropeniji s samostojnim zdravljenjem

Stopnja resnosti nevtropenije (znaki in simptomi [okrajšan opis CTCAE <sup>a</sup> ])	Sprememba režima odmerjanja
1. stopnja ( $< LLN - 1.500/\text{mm}^3$ $LLN - 1,5 \times 10^9/l$ ) ali 2. stopnja ( $< 1500 - 1.000/\text{mm}^3$ $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$ )	Nadaljujte z enakim odmerkom in režimom.
3. stopnja ( $< 1.000 - 500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ ) ali 4. stopnja ( $< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Odložite odmerek, dokler se toksičnost ne vrne na $\leq 2.$ stopnjo ali izhodiščno, nato pa nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom in režimom <sup>b</sup> . Za bolnike, pri katerih se razvije nevtropenija 3. stopnje ali 4. stopnje, razmislite o podpori z G-CSF ali GM-CSF pri naslednjih ciklih.

<sup>a</sup>. Razvrstitev v stopnje temelji na terminološko poenotenih kriterijih neželenih učinkov (CTCAE, "Common Terminology Criteria for Adverse Events") nacionalnega onkološkega inštituta, različica 3.0; glejte nevtrofilci/granulociti;

LLN = spodnja meja normalne vrednosti

<sup>b</sup>. Bolniki, pri katerih se razvije limfopenija 3. stopnje ali 4. stopnje, lahko z zdravljenjem nadaljujejo brez prekinitve.

### Preglednica 2: Priporočeno odmerjanje pri nevtropeniji med kombiniranim zdravljenjem

Stopnja resnosti nevtropenije (znaki in simptomi [okrajšan opis CTCAE <sup>a</sup> ])	Sprememba režima odmerjanja
1. stopnja ( $< LLN - 1.500/\text{mm}^3$ $< LLN - 1,5 \times 10^9/l$ ) ali 2. stopnja ( $< 1.500 - 1.000/\text{mm}^3$ $< 1,5 - 1,0 \times 10^9/l$ )  3. stopnja ( $< 1.000 - 500/\text{mm}^3$ $< 1,0 - 0,5 \times 10^9/l$ ) ali 4. stopnja ( $< 500/\text{mm}^3$ $< 0,5 \times 10^9/l$ )	Primarna profilaksa z G-CSF, začeni s prvim odmerkom, je priporočena za vse bolnike, ki prejemajo kombinirano zdravljenje. Nadaljujte z enakim odmerkom in režimom.

<sup>a</sup>. Razvrstitev v stopnje temelji na terminološko poenotenih kriterijih neželenih učinkov (CTCAE, "Common Terminology Criteria for Adverse Events") nacionalnega onkološkega inštituta, različica 4.03; glejte nevtrofilci/granulociti; LLN = spodnja meja normalne vrednosti

#### Periferna nevropatija

Če se med zdravljenjem pojavi ali poslabša periferna senzorična ali motorična nevropatija, glejte preglednico 3 in preglednico 4 za ustrezna priporočila za odmerjanje pri samostojnem zdravljenju oz. kombiniranem zdravljenju (glejte poglavje 4.4).

**Preglednica 3: Priporočila za odmerjanje za primere nove ali poslabšane periferne senzorične ali motorične nevropatije s samostojnim zdravljenjem**

<b>Resnost periferne senzorične ali motorične nevropatije (znaki in simptomi [okrajšan opis CTCAE<sup>a</sup>])</b>	<b>Sprememba odmerka in režim</b>
1. stopnja (parestezija in/ali izguba refleksov, brez izgube funkcije)	Nadaljujte z enakim odmerkom in režimom.
2. stopnja (motnje funkcije, a brez motenj vsakodnevnih aktivnosti)	Odložite odmerek, dokler se toksičnost ne vrne na ≤ 1. stopnjo ali izhodiščno, nato pa zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 1,2 mg/kg do največ 120 mg vsake 3 tedne.
3. stopnja (motnje vsakodnevnih aktivnosti)	Odložite odmerek, dokler se toksičnost ne vrne na ≤ 1. stopnjo ali izhodiščno, nato pa zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 1,2 mg/kg do največ 120 mg vsake 3 tedne.
4. stopnja (senzorična nevropatija, ki onemogoča vsakdanje dejavnosti ali motorična nevropatija, ki ogroža življenje ali vodi v paralizo)	Prekinite zdravljenje.

<sup>a</sup>. Razvrstitev v stopnje temelji na terminološko poenotenih kriterijih neželenih učinkov (CTCAE, "Common Terminology Criteria for Adverse Events") nacionalnega onkološkega inštituta, različica 3.0; glejte nevropatija: motorična; nevropatija: senzorična; in nevropatska bolečina.

**Preglednica 4: Priporočila za odmerjanje za primere nove ali poslabšane periferne senzorične ali motorične nevropatije med kombiniranim zdravljenjem**

	<b>Kombinirano zdravljenje z AVD</b>	<b>Kombinirano zdravljenje s CHP</b>
<b>Resnost periferne senzorične ali motorične nevropatije (znaki in simptomi [okrajšan opis CTCAEa])</b>	<b>Sprememba odmerka in režima</b>	<b>Sprememba odmerka in režima</b>
1. stopnja (parestezija in/ali izguba refleksov, brez izgube funkcije)	Nadaljujte z enakim odmerkom in režimom.	Nadaljujte z enakim odmerkom in režimom.
2. stopnja (motnje funkcije, a brez motenj vsakodnevnih aktivnosti)	Zmanjšajte odmerek na 0,9 mg/kg do največ 90 mg vsaka 2 tedna.	Senzorična nevropatija: Nadaljujte zdravljenje z enakim odmerkom. Motorična nevropatija: zmanjšajte odmerek na 1,2 mg/kg do največ 120 mg vsake 3 tedne.
3. stopnja (motnje vsakodnevnih aktivnosti)	Odložite zdravljenje z zdravilom ADCETRIS, dokler ni toksičnost $\leq$ od 2. stopnje, nato pa zdravljenje nadaljujte z zmanjšanim odmerkom 0,9 mg/kg do največ 90 mg vsaka 2 tedna.	<u>Senzorična nevropatija:</u> Zmanjšajte odmerek na 1,2 mg/kg do največ 120 mg vsake 3 tedne. <u>Motorična nevropatija:</u> Prekinite zdravljenje.
4. stopnja (senzorična nevropatija, ki onemogoča vsakdanje dejavnosti ali motorična nevropatija, ki ogroža življenje ali vodi v paralizo)	Prekinite zdravljenje.	Prekinite zdravljenje.

Razvrstitev v stopnje temelji na terminološko poenotenih kriterijih neželenih učinkov (CTCAE, "Common Terminology Criteria for Adverse Events") nacionalnega onkološkega inštituta, različica 4.03; glejte nevropatija: motorična; nevropatija: senzorična; in nevropatska bolečina.

Posebne populacije bolnikov

*Okvara ledvic in jeter*

**Kombinirano zdravljenje**

Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov. Na voljo ni nobenih podatkov o izkušnjah iz kliničnih preskušanj z uporabo zdravila ADCETRIS v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih z okvaro ledvic, pri katerih serumski kreatinin znaša  $\geq 2,0$  mg/dl in/ali kreatininski očistek oz. izračunani kreatininski očistek znaša  $\leq 40$  ml/minuto. Uporabi zdravila ADCETRIS v kombinaciji s kemoterapijo se je treba izogibati pri bolnikih s hudo okvaro ledvic.

Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS v kombinaciji z AVD, je 0,9 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna. Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z blago okvaro jeter, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS v kombinaciji s CHP, je 1,2 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Na voljo ni nobenih podatkov o izkušnjah iz kliničnih preskušanj z uporabo zdravila ADCETRIS v kombinaciji s kemoterapijo pri bolnikih z okvaro jeter, pri katerih skupni bilirubin znaša  $> 1,5$ -kratnik zgornje meje normalnih vrednosti (ULN) (razen če gre za Gilbertov sindrom) ali pri katerih aspartat-aminotransferaza (AST) ali alanin-aminotransferaza (ALT) znaša  $> 3$ -kratnik ULN oz.  $> 5$ -kratnik ULN, če je zadevne povišane

vrnodnosti mogoče utemeljeno pripisati prisodnosti HL v jetrih. Uporabi zdravila ADCETRIS v kombinaciji s kemoterapijo se je treba izogibati pri bolnikih z zmerno in hudo okvaro jeter.

#### Samostojno zdravljenje

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih s hudo okvaro ledvic je 1,2 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Bolnike z okvaro ledvic je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

Priporočeni začetni odmerek pri bolnikih z okvaro jeter je 1,2 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Bolnike z okvaro jeter je treba skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov (glejte poglavje 5.2).

#### *Starostniki*

Priporočeno odmerjanje za bolnike, stare 65 let in več, je enako kot za odrasle. Trenutno razpoložljivi podatki so navedeni v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost in učinkovitost zdravila ADCETRIS pri otrocih, mlajših od 18 let, še nista bili dokazani. Trenutno razpoložljivi podatki so opisani v poglavjih 4.8, 5.1 in 5.2, toda priporočil za odmerjanje ni mogoče podati.

V predkliničnih študijah so opazili upadanje priželjca (glejte poglavje 5.3).

#### Način uporabe

Priporočeni odmerek zdravila ADCETRIS se infundira v 30 minutah.

Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

Zdravila ADCETRIS se ne sme aplicirati v obliki hitre intravenske ali bolusne infuzije. Zdravilo ADCETRIS je treba aplicirati skozi intravensko linijo, ki je namenjena samo temu zdravilu. Ne sme se ga mešati z drugimi zdravili (glejte poglavje 6.2).

### **4.3 Kontraindikacije**

Preobčutljivost za učinkovino ali katero koli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.

Kombinirana uporaba bleomicina in zdravila ADCETRIS povzroča pljučno toksičnost (glejte poglavje 4.5).

### **4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi**

#### Progressivna multifokalna levkoencefalopatija

Pri bolnikih, ki se zdravijo z zdravilom ADCETRIS, se lahko ponovno aktivira John Cunningham virus (JCV), kar povzroči progresivno multifokalno levkoencefalopatijo (PML) in smrt. O PML so poročali pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo po predhodnem zdravljenju z več režimi kemoterapije. PML je redka demielinizacijska bolezen osrednjega živčnega sistema, ki je posledica reaktivacije latentnega JCV, in je pogosto smrtna.

Bolnike je treba skrbno nadzirati glede nastanka novih ali poslabšanja obstoječih nevroloških, kognitivnih ali vedenjskih znakov ali simptomov, ki lahko nakazujejo na PML. Zdravilo ADCETRIS je treba v primeru suma na PML začasno prekiniti. Predlagano vrednotenje PML vključuje nevrološko posvetovanje, magnetnoresonančno slikanje možganov, poudarjeno z gadolinijem, in analizo



cerebrospinalne tekočine za DNA JCV s pomočjo polimerazne verižne reakcije ali biopsijo možganov z dokazi za JCV. Negativni test PCR za JCV ne izključuje PML. Morda bo potrebno dodatno spremljanje in vrednotenje, če ne bo mogoče postaviti alternativnih diagnoz. Uporabo zdravila ADCETRIS je treba trajno ukiniti, če se diagnoza PML potrdi.

Zdravnik mora biti zlasti pozoren na simptome, ki nakazujejo na PML, in jih bolnik morda ne opazi (npr. kognitivni, nevrološki ali psihiatrični simptomi).

### Pankreatitis

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ADCETRIS, so poročali o pojavih akutnega pankreatitisa, vključno s smrtnimi izidi.

Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava nove ali poslabšanja že obstoječe bolečine v trebuhu, ki bi lahko kazala na pojav akutnega pankreatitisa. Preiskava bolnika lahko vključuje klinični pregled, laboratorijske preiskave glede vrednosti amilaze in lipaze v serumu, slikovne preiskave trebuha, kot je ultrazvok, in druge ustrezne diagnostične ukrepe. V primeru suma na akutni pankreatitis je treba zdravljenje z zdravilom ADCETRIS začasno prekiniti. Če se diagnozo akutnega pankreatitisa potrdi, je treba zdravljenje z zdravilom ADCETRIS trajno ukiniti.

### Toksičnost za pljuča

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ADCETRIS, so poročali o primerih toksičnih učinkov na pljuča, vključno s pnevmonitisom, intersticijsko pljučno boleznijo in sindromom akutne dihalne stiske (ARDS, »acute respiratory distress syndrome«), z nekaj smrtnimi izidi. Vzročna povezava z zdravilom ADCETRIS sicer ni bila ugotovljena, vendar pa tveganja toksičnosti za pljuča ni mogoče izključiti. V primeru pojava novih ali poslabšanja že obstoječih pljučnih simptomov (npr. kašelj, dispneja) je nemudoma treba izvesti ustrezne diagnostične postopke in bolnika ustrezno zdraviti. Razmisliti je treba o začasni prekinitvi uporabe zdravila ADCETRIS med diagnostičnimi postopki in do izboljšanja simptomov.

### Resne okužbe in oportunistične okužbe

Pri bolnikih, zdravljenih z zdravilom ADCETRIS, so poročali o resnih okužbah, kot so pljučnica, stafilokokna bakteriemija, sepsa/septični šok (vključno s smrtnimi izidi) in herpes zoster, okužbi s citomegalovirusom (CMV) (reaktivaciji), ter o oportunističnih okužbah, kot so pljučnica, ki jo povzroča *Pneumocystis jiroveci*, in oralna kandidoza. Bolnike je treba med zdravljenjem skrbno nadzirati glede pojava možnih resnih in oportunističnih okužb.

### Reakcije, povezane z infundiranjem

Poročali so tako o takojšnjih in zakasnelih reakcijah, povezanih z infundiranjem (IRR, »infusion-related reactions«), kot o anafilaktičnih reakcijah.

Bolnike je treba med infundiranjem in po njem skrbno nadzirati. Če se pojavi anafilaktična reakcija, je treba dajanje zdravila ADCETRIS takoj in trajno ukiniti in dati ustrezna zdravila.

Če se pojavijo IRR, je treba z infundiranjem prenehati in uvesti ustrezno zdravljenje. Infundiranje se lahko ponovno začne z nižjo hitrostjo, ko simptomi izzvenijo. Bolniki, ki so že imeli IRR, morajo pred naslednjim infundiranjem prejeti premedikacijo. Premedikacija lahko vključuje paracetamol, antihistaminik in kortikosteroid.

IRR so lahko pogostejše in hujše pri bolnikih s protitelesi proti brentuksimabu vedotinu (glejte poglavje 4.8).

### Sindrom tumorske lize

Pri zdravlilu ADCETRIS so poročali o sindromu tumorske lize (TLS). Pri bolnikih s hitro proliferacijskimi tumorji in veliko tumorsko obremenitvijo obstaja tveganje za sindrom tumorske lize. Te bolnike je treba skrbno nadzirati in zdraviti po najboljši medicinski praksi. Zdravljenje TLS lahko vključuje agresivno hidriranje, spremljanje delovanja ledvic, popravek nenormalnih elektrolitov, zdravljenje hiperurikemije in podporno nego.

### Periferna nevropatija

Zdravilo ADCETRIS lahko povzroči periferno nevropatijo, tako senzorično kot motorično. Periferna nevropatija, ki jo povzroči zdravilo ADCETRIS, je običajno učinek kumulativne izpostavljenosti temu zdravilu in je v večini primerov reverzibilna. Pri večini bolnikov v kliničnih preskušanjih so simptomi izzveneli ali so se izboljšali (glejte poglavje 4.8). Bolnike je treba spremljati glede simptomov nevropatije, kot so hipestezija, hiperestezija, parestezija, nelagodje, pekoč občutek, nevropatska bolečina ali oslabelelost. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi nova ali poslabša obstoječa periferna nevropatija, bo morda treba odmerek zdravila ADCETRIS odložiti ali zmanjšati ali zdravljenje prekiniti (glejte poglavje 4.2).

### Hematološka toksičnost

Pri zdravljenju z zdravilom ADCETRIS se lahko pojavijo anemija 3. ali 4. stopnje, trombocitopenija in podaljšana ( $\geq 1$  teden) nevtropenija 3. ali 4. stopnje. Pred vsakim odmerkom je treba preveriti celotno krvno sliko. Če se razvije nevtropenija 3. ali 4. stopnje, glejte poglavje 4.2.

### Febrilna nevtropenija

Pri zdravljenju z zdravilom ADCETRIS so poročali o febrilni nevtropeniji (zvišana telesna temperatura neznanega izvora brez klinično ali mikrobiološko dokumentirane okužbe z absolutnim številom nevtrofilcev  $< 1,0 \times 10^9/l$ , telesno temperaturo  $\geq 38,5$  °C; ref. CTCAE v3). Pred aplikacijo vsakega odmerka zdravila je treba preveriti celotno krvno sliko. Bolnike je treba skrbno nadzirati glede pojava zvišane telesne temperature in jo zdraviti po najboljši medicinski praksi, če se pojavi febrilna nevtropenija.

Pri kombinirani terapiji z AVD ali CHP je bila višja starost dejavnik tveganja za febrilno nevtropenijo. Pri aplikaciji zdravila ADCETRIS v kombinaciji z AVD ali CHP je priporočljiva primarna profilaksa z G-CSF, začevši s prvim odmerkom, in sicer pri vseh bolnikih ne glede na starost

### Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza

Pri zdravljenju z zdravilom ADCETRIS so poročali o Stevens-Johnsonovem sindromu (SJS) in toksični epidermalni nekrolizi (TEN). Poročali so tudi o usodnih izidih. Če se pojavi SJS ali TEN, je treba uporabo zdravila ADCETRIS prekiniti in uvesti ustrezno zdravljenje.

### Gastrointestinalni zapleti

Pri bolnikih, ki so se zdravili z zdravilom ADCETRIS, so poročali o gastrointestinalnih zapletih, vključno z obstrukcijo črevesja, ileusom, enterkolitisom, nevtropeničnim kolitisom, erozijo, ulkusom, perforacijo in krvavitvijo, z nekaj smrtnimi izidi. V primeru novih gastrointestinalnih simptomov ali poslabšanja teh simptomov je nemudoma treba izvesti ustrezne diagnostične postopke in bolnika ustrezno zdraviti.

### Hepatotoksičnost

Pri zdravljenju z zdravilom ADCETRIS so poročali o hepatotoksičnosti v obliki zvišanih vrednosti alanin-aminotransferaze (ALT) in aspartat-aminotransferaze (AST). Pojavili so se tudi hujši primeri hepatotoksičnosti z nekaj smrtnimi izidi. Predhodno obstoječa jetrna bolezen, soobolenja in sočasno

jemanje drugih zdravil lahko povečajo tveganje. Pri bolnikih, ki prejemajo zdravilo ADCETRIS, je treba pred začetkom zdravljenja preveriti jetrno funkcijo in jo nato rutinsko spremljati. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi hepatotoksičnost, bo morda potrebno začasno prekiniti zdravljenje, spremeniti odmere ali trajno prekiniti zdravljenje z zdravilom ADCETRIS.

### Hiperglikemija

Med kliničnimi preskušnji pri bolnikih z zvišanim indeksom telesne mase s sladkorno boleznijo v anamnezi ali brez nje so poročali o hiperglikemiji. Pri bolnikih, pri katerih se pojavi hiperglikemija, je potrebno skrbno spremljanje glukoze v serumu. Po potrebi je treba uvesti zdravila proti sladkorni bolezni.

### Bolniki z okvaro ledvic in jeter

Izkušnje pri bolnikih z okvaro ledvic in jeter so omejene. Razpoložljivi podatki kažejo, da lahko huda okvara ledvic, okvara jeter in nizke koncentracije albumina v serumu vplivajo na očistek MMAE (glejte poglavje 5.2).

### CD30-pozitivni CTCL

Obseg učinka zdravljenja pri drugih CD30-pozitivnih podtipih CTCL, razen pri fungoidnem granulomu (MF, "*mycosis fungoides*") in primarnem kožnem anaplastičnem velikoceličnem limfomu (pcALCL, "*primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma*"), ni jasen zaradi pomanjkanja trdnih dokazov. V dveh študijah 2. faze z enim krakom, v katerih so preučevali zdravilo ADCETRIS, je prišlo do aktivnosti bolezni pri podtipih Sézaryjev sindrom (SS), limfomatoidna papuloza (LyP, "*lymphomatoid papulosis*") in CTCL mešanega tipa. Ti podatki kažejo, da je mogoče učinkovitost in varnost ekstrapolirati na druge CD30-pozitivne podtype CTCL. Kljub temu je treba zdravilo ADCETRIS pri drugih bolnikih s CD30-pozitivnim CTCL uporabljati previdno ter po skrbnem premisleku možnih koristi in tveganj v posameznih primerih (glejte poglavje 5.1).

### Vsebnost natrija v pomožnih snoveh

To zdravilo vsebuje 13,2 mg natrija na vialo, kar je enako 0,7% največjega dnevnega vnosa natrija za odrasle osebe, ki ga priporoča SZO in znaša 2 g.

### Sledljivost

Za izboljšanje sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

## **4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij**

### Medsebojno delovanje z zdravili, ki se presnavljajo z encimom CYP3A4 (zaviralci/induktorji CYP3A4)

Sočasno dajanje brentuksimaba vedotina s ketokonazolom, močnim zaviralcem CYP3A4 in P-gp, je povečalo izpostavljenost antimikrotubulnemu zdravilu MMAE za približno 73%, in ni spremenilo izpostavljenosti brentuksimabu vedotinu v plazmi. Zato lahko sočasno dajanje brentuksimaba vedotina z močnimi zaviralci CYP3A4 in P-gp poveča incidenco nevtropenije. Če se razvije nevtropenija, glejte preglednico 1 in preglednico 2 glede priporočenega odmerjanja pri nevtropeniji (glejte poglavje 4.2).

Sočasno dajanje brentuksimaba vedotina z rifampicinom, močnim induktorjem CYP3A4, ni spremenilo izpostavljenosti brentuksimaba vedotina v plazmi. Kljub omejenim podatkom o farmakokinetiki je videti, da je sočasno jemanje rifampicina povzročilo zmanjšanje plazemskih koncentracij presnovkov MMAE, ki jih je bilo mogoče določiti.

Sočasno dajanje midazolama, substrata CYP3A4, z brentuksimabom vedotinom ni spremenilo presnove midazolama, zato se ne pričakuje, da bi brentuksimab vedotin spremenil izpostavljenost zdravilom, ki jih presnavljajo encimi CYP3A4.

#### Dokсорubicin, vinblastin in dakarbazin (AVD)

Serumske in plazemske farmakokinetične značilnosti konjugiranega zdravila s protitelesi (ADC -*antibody drug conjugate*) oz. MMAE po dajanju brentuksimaba vedotina v kombinaciji z AVD so bile podobne kot pri samostojnem zdravljenju.

Sočasno dajanje brentuksimaba vedotina ni vplivalo na plazemsko izpostavljenost AVD.

#### Ciklofosamid, dokсорubicin in prednizon (CHP)

Serumske in plazemske farmakokinetične značilnosti ADC oz. MMAE po dajanju brentuksimab vedotina v kombinaciji s CHP so bile podobne kot pri samostojnem zdravljenju.

Ni pričakovati, da bi sočasno dajanje brentuksimab vedotina vplivalo na izpostavljenost CHP.

#### Bleomicin

Izvedene ni bilo nobene uradne študije o medsebojnem delovanju zdravil z brentuksimabom vedotinom in bleomicinom (B). Pri študiji 1. faze za določanje odmerka in varnosti zdravila (SGN35-009) so opazili nesprejemljive toksične učinke na pljuča (vključno z 2 smrtnima primeroma) pri 11 od 25 bolnikov (44%), zdravljenih z brentuksimabom vedotinom v kombinaciji z ABVD. Pri brentuksimabu vedotinu v kombinaciji z AVD niso poročali o toksičnih učinkih na pljuča ali smrtnih primerih. Zato je sočasno dajanje zdravila ADCETRIS in bleomicina kontraindicirano (glejte poglavje 4.3).

### **4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje**

#### Ženske v rodni dobi

Ženske v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom ADCETRIS in še 6 mesecev po zdravljenju uporabljati dve obliki učinkovite kontracepcije.

#### Nosečnost

Podatkov o uporabi zdravila ADCETRIS pri nosečnicah ni. Študije na živalih so pokazale vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila ADCETRIS ne smete uporabljati med nosečnostjo, razen če so koristi za mater večje od možnega tveganja za plod. Če je nosečnico treba zdraviti, jo je treba jasno opozoriti glede možnih tveganj za plod.

Glejte spodnje poglavje za plodnost, ki vsebuje nasvet za ženske, katerih moški partnerji se zdravijo z zdravilom ADCETRIS.

#### Dojenje

Ni podatkov o tem, ali se brentuksimab vedotin ali njegovi presnovki izločajo v materino mleko.

Tveganja za dojenega novorojenca/otroka ne moremo izključiti.

Odločiti se je treba med prenehanjem dojenja in prenehanjem/prekinitvijo zdravljenja, pri čemer je treba pretehtati potencialno tveganje dojenja za otroka in prednosti zdravljenja za mater.

## Plodnost

V predkliničnih študijah je zdravljenje z brentuksimabom vedotinom povzročilo testikularno toksičnost, lahko pa spremeni tudi plodnost pri moškem. Pokazalo se je, da ima MMAE anevgenične lastnosti (glejte poglavje 5.3). Zato je treba moškim, ki se zdravijo s tem zdravilom, svetovati, da si dajo pred zdravljenjem zamrzniti in shraniti vzorce sperme. Moškim, ki se zdravijo s tem zdravilom, je treba svetovati, da med zdravljenjem in še 6 mesecev po zadnjem odmerku ne spočnejo otroka.

### **4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev**

Zdravilo ADCETRIS ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev (npr. omotica), glejte poglavje 4.8.

### **4.8 Neželeni učinki**

#### Povzetek varnostnega profila

Varnostni profil zdravila ADCETRIS temelji na razpoložljivih podatkih iz kliničnih preskušanj, programa uporabe zdravila pred pridobitvijo dovoljenja za promet pri bolnikih, ki so izčrpali vse druge možnosti zdravljenja (NPP, "Named Patient Program") in spremljanja zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet. Pogostnost neželenih učinkov, navedenih v nadaljevanju in v preglednici 5, so določili na osnovi podatkov iz kliničnih študij.

#### *Samostojno zdravljenje*

V združenem naboru podatkov o zdravilu ADCETRIS, uporabljenem kot monoterapija v študijah HL, sALCL in CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 in C25007, glejte poglavje 5.1), so bili najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 10\%$ ) okužbe, periferna senzorična nevropatija, navzea, utrujenost, driska, pireksija, okužba zgornjih dihal, nevtropenija, izpuščaj, kašelj, bruhanje, artralgijska, periferna motorična nevropatija, reakcije, povezane z infundiranjem, pruritus, zaprtost, dispneja, zmanjšanje telesne mase, mialgija in bolečine v trebuhu.

Resni neželeni učinki zdravila so se pojavili pri 12% bolnikov. Pogostost edinstvenih resnih neželenih učinkov zdravila je znašala  $\leq 1\%$ .

Zdravljenje z zdravilom ADCETRIS je bilo zaradi pojava neželenih dogodkov prekinjeno pri 24% bolnikov.

Podatki o varnosti pri bolnikih, pri katerih je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z zdravilom ADCETRIS (SGN35-006, glejte poglavje 5.1), so se ujemale s podatki, zabeleženimi v kombiniranih ključnih študijah 2. faze, razen glede periferne motorične nevropatije, ki je imela višjo incidenco (28% v primerjavi z 9% v ključnih študijah 2. faze) in je bila predvsem 2. stopnje. Pri teh bolnikih so bile v primerjavi z bolniki, opazovanimi v kombiniranih ključnih študijah 2. faze, pogostejše tudi artralgijska, anemija 3. stopnje in bolečine v hrbtu.

Varnostni podatki pri bolnikih s ponovitvijo ali z refraktarnim HL, brez opravljene presaditve avtolognih matičnih celic, ki so se zdravili s priporočenim odmerkom 1,8 mg/kg vsake tri tedne v študiji z enim krakom 4. faze (n = 60), študijah 1. faze z višanjem odmerkov in kliničnih farmakoloških študijah (n = 15 bolnikov) ter v NPP (n = 26 bolnikov) (glejte poglavje 5.1), so skladni z varnostnim profilom ključnih kliničnih študij.

#### *Kombinirano zdravljenje*

Za podatke o varnosti kemoterapevtikov (doksorubicin, vinblastin in dakarbazin (AVD) ali ciklofosamid, doksorubicin in prednizon (CHP)), ki se uporabljajo v kombinaciji z zdravilom ADCETRIS, glejte ustrezne povzetke glavnih značilnosti zdravila.

Pri študijah zdravila ADCETRIS pri kombiniranem zdravljenju 662 bolnikov s predhodno nezdravljenim napredovanim HL (C25003) in 223 bolnikov s predhodno nezdravljenim CD30-pozitivnim perifernim T-celičnim limfomom (PTCL) (SGN35 014) so bili najpogostejši neželeni učinki ( $\geq 10\%$ ) naslednji: infekcije, nevtropenija, periferna senzorična nevropatija, navzea, zaprtost, bruhanje, diareja, utrujenost, pireksija, alopecija, anemija, zmanjšana telesna masa, stomatitis, febrilna nevtropenija, abdominalne bolečine, zmanjšan apetit, nespečnost, bolečine v kosteh, izpuščaji, kašelj, dispneja, artralgiya, mialgiya, bolečine v hrbtu, periferna motorična nevropatija, okužba zgornjih dihal in omotica.

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo ADCETRIS v okviru kombiniranega zdravljenja, so se resni neželeni učinki pojavili v 34% primerov. Resni neželeni učinki, ki so se pojavili  $\geq 3\%$  bolnikov, so vključevali febrilno nevtropenijo (15%), pireksijo (5%) in nevtropenijo (3%).

Zaradi pojava neželenih dogodkov je bilo zdravljenje prekinjeno pri 10% bolnikov. Neželeni dogodki, ki so privedli do prekinitve zdravljenja pri  $\geq 2\%$  bolnikov, so vključevali periferno senzorično nevropatijo in periferno nevropatijo.

#### Neželeni učinki v obliki preglednice

Neželeni učinki zdravila ADCETRIS so navedeni po MedDRA podatkovni bazi glede na organske sisteme (glejte preglednico 5). Znotraj vsakega organskega sistema so neželeni učinki navedeni po kategorijah pogostnosti: zelo pogosti ( $\geq 1/10$ ), pogosti ( $\geq 1/100$  do  $< 1/10$ ), občasni ( $\geq 1/1.000$  do  $< 1/100$ ), redki ( $\geq 1/10.000$  do  $< 1/1.000$ ), zelo redki ( $< 1/10.000$ ) in neznana pogostnost (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). V posamezni skupini glede na pogostnost so neželeni učinki navedeni po padajoči resnosti.

#### **Preglednica 5: Neželeni učinki zdravila ADCETRIS**

<b>Organski sistem</b>	<b>Neželeni učinki (samostojno zdravljenje)</b>	<b>Neželeni učinki (kombinirano zdravljenje)</b>
<b>Infekcijske in parazitske bolezni</b>		
Zelo pogosti:	okužba <sup>a</sup> , okužba zgornjih dihal	okužba <sup>a</sup> , okužba zgornjih dihal
Pogosti:	herpes zoster, pljučnica, herpes simpleks, oralna kandidoza	pljučnica, oralna kandidoza, sepsa/septični šok, herpes zoster
Občasni:	pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis jiroveci</i> , stafilokokna bakteriemija, okužba s citomegalovirusom ali reaktivacija okužbe, sepsa/septični šok	herpes simpleks, pljučnica, ki jo povzroča <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Neznana:	progresivna multifokalna levkoencefalopatija	
<b>Bolezni krvi in limfatičnega sistema</b>		
Zelo pogosti:	nevtropenija	nevtropenija <sup>a</sup> , anemija, febrilna nevtropenija
Pogosti:	anemija, trombocitopenija	trombocitopenija
Občasni:	febrilna nevtropenija	
<b>Bolezni imunskega sistema</b>		
Občasni:	anafilaktična reakcija	anafilaktična reakcija na transfuzijo
<b>Presnovne in prehranske motnje</b>		
Zelo pogosti:		zmanjšan tek
Pogosti:	hiperglikemija	hiperglikemija
Občasni:	sindrom tumorske lize	sindrom tumorske lize
<b>Psihiatrične motnje</b>		
Zelo pogosti:		nespečnost
<b>Bolezni živčevja</b>		
Zelo pogosti:	periferna senzorična nevropatija, periferna motorična nevropatija	periferna senzorična nevropatija, periferna motorična nevropatija <sup>a</sup> ,

Organski sistem	Neželeni učinki (samostojno zdravljenje)	Neželeni učinki (kombinirano zdravljenje)
		omotica
Pogosti:	omotica	
Občasni:	demielinizacijska polinevropatija	
<b>Bolezni dihal, prsnega koša in mediastinalnega prostora</b>		
Zelo pogosti:	kašelj, dispneja	kašelj, dispneja
<b>Bolezni prebavil</b>		
Zelo pogosti:	navzea, driska, bruhanje, zaprtje, bolečine v trebuhu	navzea, zaprtje, bruhanje, driska, bolečine v trebuhu, stomatitis
Občasni:	akutni pankreatitis	akutni pankreatitis
<b>Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov</b>		
Pogosti:	zvišanje vrednosti alanin-aminotransferaze/aspartat-aminotransferaze (ALT/AST)	zvišanje vrednosti alanin aminotransferaze/aspartat aminotransferaze (ALT/AST)
<b>Bolezni kože in podkožja</b>		
Zelo pogosti:	izpuščaj <sup>a</sup> , pruritus	alopecija, izpuščaj <sup>a</sup>
Pogosti:	alopecija	pruritus
Občasni:	Stevens-Johnsonov sindrom/toksična epidermalna nekroliza	Stevens-Johnsonov sindrom <sup>b</sup>
<b>Bolezni mišično-skeletnega sistema in vezivnega tkiva</b>		
Zelo pogosti:	artralgija, mialgija	bolečina v kosteh, artralgija, mialgija, bolečina v hrbtu
Pogosti:	bolečina v hrbtu	
<b>Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije</b>		
Zelo pogosti:	utrujenost, pireksija, reakcije, povezane z infundiranjem <sup>a</sup>	utrujenost, pireksija
Pogosti:	mrzlica	reakcije, povezane z infundiranjem <sup>a</sup> , mrzlica
<b>Preiskave</b>		
Zelo pogosti:	zmanjšanje telesne mase	zmanjšanje telesne mase

<sup>a</sup>. Predstavlja združene podatke za preferenčne izraze.

<sup>b</sup>. Pri kombiniranem zdravljenju niso poročali o toksični epidermalni nekrolizi.

## Opis izbranih neželenih učinkov

### *Nevtropenija in febrilna nevtropenija*

#### Samostojno zdravljenje

V kliničnih preskušanjih je nevtropenija povzročila odložitev odmerka pri 14% bolnikov. O nevtropeniji 3. stopnje so poročali pri 13% bolnikov, o nevtropeniji 4. stopnje pa pri 5% bolnikov. Pri nobenem od bolnikov ni bilo potrebno zmanjšanje odmerka ali prekinitve zdravljenja zaradi nevtropenije.

Pri tem zdravljenju se lahko pojavi resna in podaljšana ( $\geq 1$  teden) nevtropenija, ki lahko pri bolnikih poveča tveganje za razvoj resnih okužb. Pri  $< 1\%$  bolnikov so poročali o febrilni nevtropeniji (glejte poglavje 4.2).

V ključni populaciji 2. faze (SG035-0003 in SG035-0004) je bilo mediano trajanje nevtropenije 3. stopnje ali 4. stopnje omejeno (1 teden); 2% bolnikov sta imela nevtropenijo 4. stopnje, ki je trajala  $\geq 7$  dni. Manj kot polovica bolnikov ključne populacije 2. faze z nevtropenijo 3. stopnje ali 4. stopnje je imela začasne povezane okužbe, pri čemer je bila večina začasnih povezanih okužb 1. ali 2. stopnje.

## Kombinirano zdravljenje

V kliničnih preskušanjih zdravila ADCETRIS v obliki kombiniranega zdravljenja je nevtropenija povzročila odložitev odmerka pri 19% bolnikov. O nevtropeniji 3. stopnje so poročali pri 17% bolnikov, o nevtropeniji 4. stopnje pa pri 41% bolnikov. Zmanjšanje odmerka je bilo potrebno pri dveh odstotkih bolnikov, prekinitve dajanja enega od več zdravil v sklopu študije zaradi nevtropenije pa je bila potrebna pri < 1% bolnikov.

O febrilni nevtropeniji so poročali pri 20% bolnikov, ki niso prejeli primarne profilakse z G-CSF (glejte poglavje 4.2). Pogostnost febrilne nevtropenije pri bolnikih, ki so prejeli primarno profilakso z G-CSF, je bila 13%.

## *Resne okužbe in oportunistične okužbe*

### Samostojno zdravljenje

V kliničnih preskušanjih so se resne okužbe in oportunistične okužbe pojavile pri 10% bolnikov, sepsa ali septični šok pa sta se pojavila pri < 1% bolnikov. Oportunistični okužbi, o katerih so najpogosteje poročali, sta bili herpes zoster in herpes simpleks.

### Kombinirano zdravljenje

V kliničnih preskušanjih zdravila ADCETRIS v obliki kombiniranega zdravljenja so se resne okužbe, vključno z oportunističnimi okužbami, pojavile pri 15% bolnikov; sepsa, nevtropenična sepsa, septični šok ali bakteremija se je pojavila pri 4% bolnikov. Oportunistične okužbe, o katerih so najpogosteje poročali, so bile herpesvirusne okužbe.

## *Periferna nevropatija*

### Samostojno zdravljenje

V kliničnih preskušanjih se je nevropatija zaradi zdravljenja pojavila pri 59% bolnikov v populaciji, periferna motorična nevropatija pa se je pojavila pri 14% bolnikov. Periferna nevropatija je povzročila prekinitve zdravljenja pri 15%, zmanjšanje odmerka pri 15% in odložitev odmerka pri 17% bolnikov. Pri bolnikih s periferno nevropatijo je bil mediani čas do nastopa periferne nevropatije 12 tednov. Pri bolnikih, ki so prenehali uporabljati zdravilo zaradi periferne nevropatije, je zdravljenje mediano trajalo 12 ciklov.

Pri bolnikih, ki so imeli periferno nevropatijo v ključnih študijah 2. faze (SG035-0003 in SG035-0004) ter randomiziranih študijah samostojnega zdravljenja 3. faze (SGN35-005 in C25001), je mediani čas spremljanja od konca zdravljenja do zadnje ocenitve znašal od 48,9 do 98 tednov. Ob zadnji ocenitvi je pri večini bolnikov (82–85%), ki so imeli periferno nevropatijo, stanje izzvenelo ali pa so se simptomi periferne nevropatije izboljšali. Mediani čas od začetka do prenehanja ali izboljšanja vseh dogodkov je znašal od 16 do 23,4 tedna.

Pri bolnikih s ponovljenim ali refraktarnim HL ali sALCL, pri katerih je bilo ponovno uvedeno zdravljenje z zdravilom ADCETRIS (SGN35-006), so se ob zadnji ocenitvi pri večini bolnikov (80%) simptomi periferne nevropatije izboljšali ali so izzveneli.

### Kombinirano zdravljenje

V kliničnih preskušanjih zdravila ADCETRIS v obliki kombiniranega zdravljenja z AVD se je nevropatija zaradi zdravljenja pojavila pri 67% bolnikov v populaciji, periferna motorična nevropatija pa se je pojavila pri 11% bolnikov. Periferna nevropatija je povzročila prekinitve zdravljenja pri 7%, zmanjšanje odmerka pri 21% in odložitev odmerka pri 1% bolnikov. Pri bolnikih s periferno nevropatijo je bil mediani čas do nastopa periferne nevropatije 8 tednov. Bolniki, pri katerih je bilo



zdravljenje prekinjeno zaradi periferne nevropatije, so mediano prejeli 8 odmerkov zdravila ADCETRIS + AVD (A + AVD), preden so prenehali uporabljati eno ali več učinkovin.

Pri bolnikih, ki so imeli periferno nevropatijo, je mediani čas spremljanja od konca zdravljenja do zadnje ocenitve znašal približno 91 tednov. Ob zadnji ocenitvi je pri večini bolnikov (76%), ki so imeli periferno nevropatijo, stanje izzvenelo ali pa so se simptomi periferne nevropatije izboljšali. Mediani čas od začetka do prenehanja ali izboljšanja dogodkov periferne nevropatije je znašal 10 tednov (razpon od 0 tednov do 139 tednov).

V kliničnem preskušanju zdravila ADCETRIS v obliki kombiniranega zdravljenja s CHP se je nevropatija pojavila pri 52% bolnikov v populaciji, periferna motorična nevropatija pa se je pojavila pri 9% bolnikov. Periferna nevropatija je povzročila prekinitev zdravljenja pri 1%, zmanjšanje odmerka pri 7% in odložitev odmerka pri < 1% bolnikov. Pri bolnikih, ki so imeli periferno nevropatijo je bil mediani čas do nastopa periferne nevropatije 9,1 tedna. Bolniki, pri katerih je bilo zdravljenje prekinjeno zaradi periferne nevropatije, so mediano prejeli 5 odmerkov zdravila ADCETRIS + CHP (A + CHP), preden so prenehali uporabljati eno ali več učinkovin.

Pri bolnikih, ki so imeli periferno nevropatijo, je mediani čas spremljanja od konca zdravljenja do zadnje ocenitve znašal približno 177 tednov. Ob zadnji ocenitvi je pri večini bolnikov (64%), ki so imeli periferno nevropatijo, stanje izzvenelo ali pa so se simptomi periferne nevropatije izboljšali. Mediani čas od začetka do prenehanja ali izboljšanja dogodkov periferne nevropatije je znašal 19,0 tedna (razpon od 0 tednov do 205 tednov).

#### *Reakcije, povezane z infudiranjem*

##### Samostojno zdravljenje

O IRR, kot so glavobol, izpuščaj, bolečine v hrbtu, bruhanje, mrzlica, navzea, dispneja, pruritus in kašelj, so poročali pri 13% bolnikov. Poročali so o anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4). Simptomi anafilaktične reakcije lahko med drugimi vključujejo urtikarijo, angioedem, hipotenzijo in bronhospazem.

##### Kombinirano zdravljenje

O IRR, kot so glavobol, izpuščaj, bolečine v hrbtu, bruhanje, mrzlica, navzea, dispneja, pruritus, kašelj, bolečina na mestu infundiranja in pireksija, so poročali pri 8% bolnikov. Poročali so o anafilaktičnih reakcijah (glejte poglavje 4.4). Simptomi anafilaktične reakcije lahko med drugimi vključujejo urtikarijo, angioedem, hipotenzijo in bronhospazem.

#### *Imunogenost*

Pri bolnikih v kliničnih preskušanjih so periodično testirali protitelesa proti brentuksimabu vedotinu z uporabo občutljivega elektrokemiluminescenčnega imunskega testa. Pri bolnikih s protitelesi proti brentuksimabu vedotinu so opazili višjo incidenco reakcij, povezanih z infundiranjem, v primerjavi z bolniki, pri katerih je bil test prehodno pozitiven ali negativen.

Prisotnost protiteles proti brentuksimabu vedotinu ni sovpadala s klinično pomembnim zmanjšanjem ravni brentuksimaba vedotina v serumu in ni povzročila zmanjšanja učinkovitosti brentuksimaba vedotina. Čeprav prisotnost protiteles proti brentuksimabu vedotinu ne napoveduje vedno razvoja IRR, so pri bolnikih, ki so trajno pozitivni na ADA ("anti-drug antibodies", protitelesa proti zdravilu) v primerjavi z bolniki, ki so prehodno pozitivni na ADA ali niso bili nikoli pozitivni na ADA, opazili večjo incidenco IRR.

Opazen je bil trend povečanega očistka brentuksimaba vedotina pri pediatričnih bolnikih, ki so bili pozitivni na ADA. Noben bolnik v starosti pod 12 let (0 od 11) in 2 bolnika v starosti  $\geq$  12 let (2 od 23) sta postala trajno pozitivna na ADA.

## Pediatrična populacija

Varnost je bila ocenjena v študiji faze I/II pri pediatričnih bolnikih, starih od 7 do 17 let (n = 36), s ponovljenim ali z refraktarnim (r/r) HL in sALCL (glejte poglavje 5.1). V tej študiji s 36 bolniki niso poročali o morebitnih novih varnostnih vprašanjih.

## Starostniki

### *Samostojno zdravljenje*

Varnostni profil pri starejših bolnikih se običajno ujema z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih. Vendar so starejši bolniki lahko bolj podvrženi neželenim učinkom, kot so pljučnica, nevtropenija in febrilna nevtropenija.

### *Kombinirano zdravljenje*

Pri starejših bolnikih ( $\geq 60$  let; n = 186 [21%]) je bila incidenca neželenih dogodkov podobna v vseh skupinah zdravljenih bolnikov. O resnejših neželenih dogodkih in spremembah odmerkov (vključno z odložitvami in zmanjšanjem odmerkov ter prekinitvami zdravljenja) so poročali pri starejših bolnih v primerjavi s celotno populacijo bolnikov, ki so sodelovali v študiji. Višja starost je bila dejavnik tveganja za febrilno nevtropenijo pri bolnikih v obeh skupinah. Starejši bolniki, ki so prejeli primarno profilakso z G-CSF, so imeli manjšo incidenco nevtropenije in febrilne nevtropenije kot bolniki, ki niso prejeli primarne profilakse z G-CSF.

## Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o katerem koli domnevnem neželenem učinku zdravila na **nacionalni center za poročanje**, ki je naveden v [Prilogi V](#).

## **4.9 Preveliko odmerjanje**

Za preveliki odmerek zdravila ADCETRIS ni znanega antidota. V primeru prevelikega odmerjanja je treba bolnika skrbno nadzirati glede pojava neželenih učinkov, zlasti nevtropenije, in uvesti podporno zdravljenje (glejte poglavje 4.4).

## **5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI**

### **5.1 Farmakodinamične lastnosti**

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); druga zdravila z delovanjem na novotvorbe (citostatiki); monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC12.

### Mehanizem delovanja

Brentuksimab vedotin je ADC, ki dostavi snov, ki deluje proti novotvorbam, kar povzroči smrt selektivnih apoptotičnih celic pri tumorskih celicah, ki izražajo CD30. Predklinični podatki kažejo, da povzroči biološka aktivnost brentuksimaba vedotina večstopenjski postopek. Vezava ADC na CD30 na površini celic začne internalizacijo kompleksa ADC-CD30, ki se nato prenese v lizosomalni kompartment. Znotraj celice se s proteolitičnim cepljenjem sprošča ena sama opredeljena aktivna komponenta, MMAE. Vezava MMAE na tubulin prekine mikrotubulno omrežje znotraj celice, povzroči ustavitev celičnega cikla in apoptozo tumorskih celic z izraženim CD30.

Klasični HL, sALCL in podtipi CTCL (vključno z MF in pcALCL) izražajo CD30 kot antigen na površini svojih malignih celic. To izražanje je neodvisno od stadija bolezni, vrste zdravljenja ali

morebitne presaditve celic. Zaradi teh značilnosti je CD30 tarča za terapevtski poseg. Zaradi mehanizma delovanja brentuksimaba vedotina, ki je usmerjen proti CD30, lahko zdravilo premaga odpornost na kemoterapevtike, saj se CD30 stalno izraža pri bolnikih, ki so odporni na večtirno kemoterapijo, ne glede na morebitno predhodno presaditev celic. Mehanizem delovanja brentuksimaba vedotina, ki je usmerjen proti CD30, stalno izražanje CD30 v celotnem poteku bolezni klasičnega HL, sALCL in CD30-pozitivnega CTCL in pri vseh načinih zdravljenja ter klinični dokazi iz študij CD30-pozitivnih malignomov po številnih načinih zdravljenja predstavljajo biološko osnovo za njegovo uporabo pri bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim klasičnim HL, sALCL, z ali brez predhodne presaditve avtolognih matičnih celic, in CD30-pozitivnim CTCL po vsaj enem predhodnem sistematičnem zdravljenju.

Prispevkov k mehanizmu delovanja drugih funkcij, povezanih s protitelesi, niso izključili.

### Farmakodinamični učinki

#### *Elektrofiziologija srca*

Med 52 bolniki, ki so v okviru odprte, multicentrične študije 1. faze varnosti za srce z enim krakom prejeli 1,8 mg/kg brentuksimaba vedotina vsake 3 tedne, je bilo mogoče oceniti šestinštirideset (46) bolnikov s hematološkimi malignostmi, ki izražajo CD30. Primarni cilj je bil ocenitev učinka brentuksimaba vedotina na repolarizacijo srčnih ventriklov in predefinirana primarna analiza je bila sprememba intervala QTc od izhodišča do številnih časovnih točk v 1. ciklu.

Zgornji 90% interval zaupanja (IZ) okoli srednjega učinka na QTc je bil < 10 msek na vsaki časovni točki po izhodišču v 1. ciklu in 3. ciklu. Ti podatki nakazujejo na odsotnost klinično pomembnega podaljšanja intervala QT zaradi uporabe brentuksimaba vedotina, danega v odmerku 1,8 mg/kg vsake 3 tedne pri bolnikih z malignostmi, ki izražajo CD30.

### Klinična učinkovitost in varnost

#### *Hodgkinov limfom*

##### Študija C25003

Učinkovitost in varnost zdravila ADCETRIS sta bili ovrednoteni v randomizirani, odprti, multicentrični študiji z dvema krakoma, kjer je bilo vključenih 1334 bolnikov s predhodno nezdravljenim napredovalim HL v okviru zdravljenja v kombinaciji s kemoterapijo (doksorubicin [A], vinblastin [V] in dakarbazin [D] [AVD]). Vsi bolniki so imeli histološko potrjeno bolezen z izraženim CD30. Dvainšestdeset odstotkov bolnikov je imelo ekstrapodalne metastaze. Od 1334 bolnikov jih je bilo 664 randomiziranih v krak ADCETRIS + AVD, 670 pa v krak ABVD (doksorubicin [A], bleomicin [B], vinblastin [V] in dakarbazin [D]); stratificirani so bili glede na število dejavnikov tveganja po IPFP (*International Prognostic Factor Project* – Mednarodni projekt za prognostične dejavnike) in geografsko regijo. Bolniki so bili na 1. in 15. dan vsakega 28-dnevnega cikla zdravljeni z 1,2 mg/kg zdravila ADCETRIS v obliki 30-minutne intravenske infuzije, prejeli pa so tudi 25 mg/m<sup>2</sup> doksorubicina, 6 mg/m<sup>2</sup> vinblastina in 375 mg/m<sup>2</sup> dakarbazina. Mediano število prejetih ciklov je bilo 6 (razpon od 1 do 6 ciklov). V preglednici 6 je povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču. Med krakoma ni bilo pomembnih razlik glede značilnosti bolnikov in bolezni.

**Preglednica 6: Povzetek značilnosti bolnikov in boleznih ob izhodišču v študiji 3. faze v okviru zdravljenja predhodno nezdravljenega HL**

<b>Značilnosti bolnika</b>	<b>ADCETRIS + AVD n = 664</b>	<b>ABVD n = 670</b>
Mediana starost (razpon)	35 let (18–82)	37 let (18–83)
Bolniki, stari $\geq$ 65 let n (%)	60 (9)	62 (9)
Spol, n (%)	378 M (57) 286 Ž (43)	398 M (59) 272 Ž (41)
Stanje zmogljivosti po ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Manjkajoči podatki	0	2
<b>Značilnosti bolezni</b>		
Mediana čas od diagnoze HL do prvega odmerka (razpon)	0,92 meseca (0,1–21,4)	0,89 meseca (0,0–81,4)
Stadij bolezni <sup>a</sup> ob začetni diagnozi HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Ni relevantno	1 (< 1)	1 (< 1)
Manjkajoči podatki	0	2 (< 1)
Ekstranodalne metastaze ob postavitvi diagnoze, n (%)	411 (62)	416 (62)
Dejavniki tveganja po IPFP <sup>b</sup> , n (%)		
0–1	141 (21)	141 (21)
2–3	354 (53)	351 (52)
4–7	169 (25)	178 (27)
Metastaze v kostnem mozgu ob postavitvi diagnoze ali vključitvi v študijo, n (%)	147(22)	151 (23)
Simptomi B <sup>a</sup> n (%)	400 (60)	381 (57)

<sup>a.</sup> Razvrstitev po klasifikaciji Ann Arbor.

<sup>b.</sup> IPFP = *International Prognostic Factor Project* (Mednarodni projekt za prognostične dejavnike).

V študiji C25003 je bil primarni opazovani dogodek po oceni neodvisnega odbora za pregled (IRF, “*Independent Review Facility*”) modificirano preživetje brez napredovanja bolezni (mPFS, “*modified progression free survival*”), opredeljeno kot čas od randomizacije do napredovanja bolezni, smrti ali nepopolnega odziva (ne-CR) po končanem zdravljenju prve izbire po IRF, ki mu sledi nadaljnje zdravljenje raka. Časovno je bil modificirani dogodek določen z datumom prvega slikanja PET po končanem zdravljenju prve izbire, ki pokaže odsotnost popolnega odziva (CR, “*complete remission*”), kar je opredeljeno z  $\geq$  3 točkami po lestvici Deauville. Mediano modificirano PFS (“*progression free survival*”) po oceni IRF ni bilo doseženo v nobenem od dveh krakov zdravljenja. Rezultati v populaciji “z namenom zdravljenja” (ITT, “*intent-to-treat*”), so pokazali statistično pomembno izboljšanje modificiranega PFS za zdravilo ADCETRIS v kombinaciji z AVD; stratificirano razmerje ogroženosti je znašalo 0,770 (95% IZ, 0,603; 0,983, p-vrednost = 0,035), kar kaže na 23-odstotno zmanjšanje tveganja dogodkov modificiranega PFS za zdravilo ADCETRIS v kombinaciji z AVD v primerjavi z ABVD.

Vnaprej določena analiza mPFS po podskupinah glede na stadij bolezni je pokazala večji učinek pri bolnikih z boleznijo stadija IV kot pri populaciji ITT, z nestratificiranim razmerjem ogroženosti 0,71 (95% IZ, 0,53; 0,96), kar je skladno z 29-odstotnim zmanjšanjem tveganja dogodkov modificiranega

PFS za zdravilo ADCETRIS v kombinaciji z AVD v primerjavi z ABVD. V populaciji ITT je imelo 846 bolnikov (64%) bolezen stadija IV.

V preglednici 7 so navedeni rezultati učinkovitosti za modificirano PFS in celokupno preživetje (OS, "overall survival") pri populaciji ITT in bolnikih z boleznijo stadija IV.

**Preglednica 7: Rezultati učinkovitosti zdravljenja z 1,2 mg/kg zdravila ADCETRIS + AVD pri predhodno nezdravljenih bolnikih s HL, na 1. in 15. dan v 28-dnevem ciklu (ITT in stadij IV)**

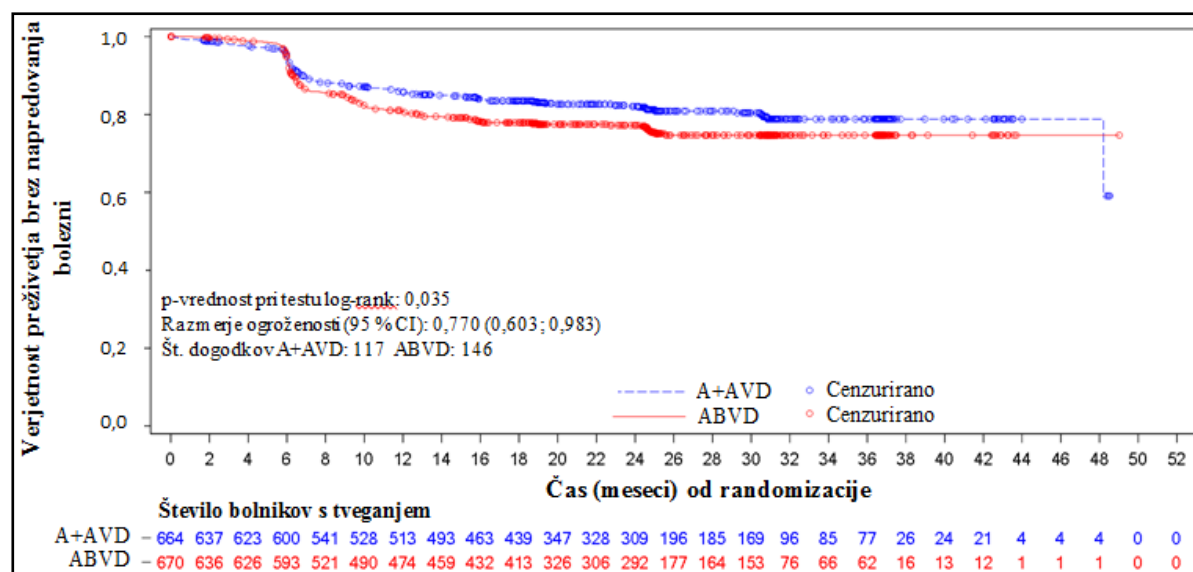
	Populacija "z namenom zdravljenja" (ITT)			Bolniki z boleznijo stadija IV		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratificirano razmerje ogroženosti in p-vrednost	ADCETRIS + AVD n = 425	ABVD n = 421	Nestratificirano razmerje ogroženosti in p-vrednost
Število dogodkov (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% IZ [0,60, 0,98]) p-vrednost = 0,035	77 (18)	102 (24)	0,71 (95% IZ [0,53, 0,96]) p-vrednost = 0,023
Ocena mPFS <sup>a</sup> po IRF po 2 letih (%)	82,1 (95% IZ [78,8, 85,0])	77,2 (95% IZ [73,7, 80,4])		82,0 (95% IZ [77,8, 85,5])	75,3 (95% IZ [70,6, 79,3])	
Celokupno preživetje <sup>b</sup> Število smrti (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% IZ [0,45, 1,18]) p-vrednost = 0,199	14 (3)	26 (6)	0,51 (95% IZ [0,27, 0,97]) p-vrednost = 0,037

a. V času analize je v obeh krakih mediani čas spremljanja modificiranega PFS znašal 24,6 mesecev.

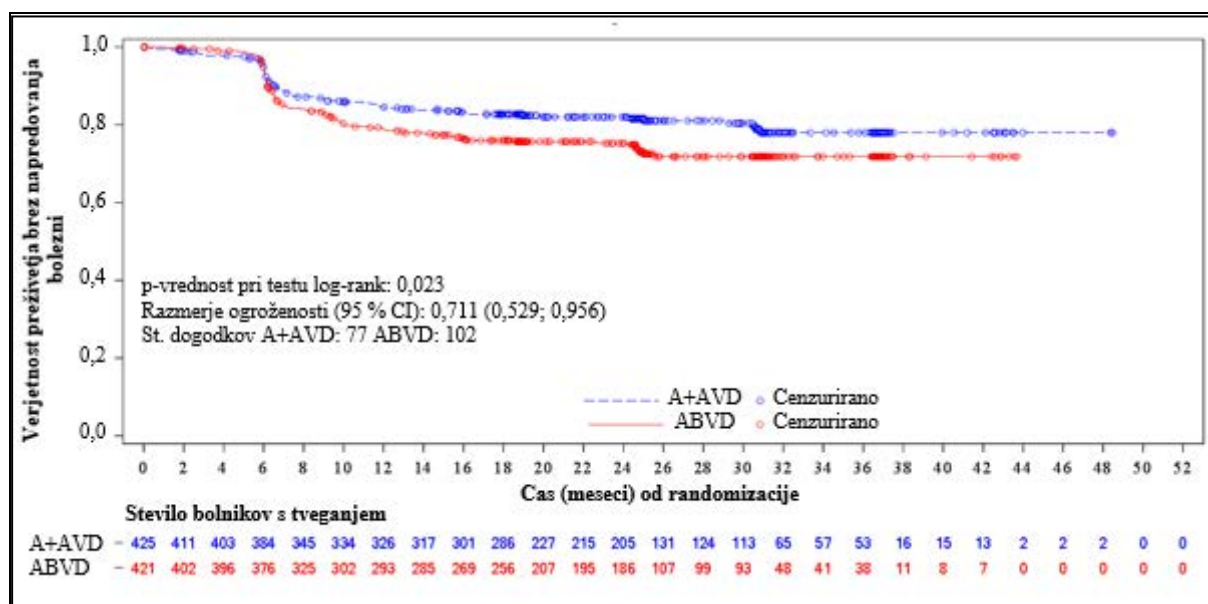
b. Podatki iz vmesne analize OS.

c. P-vrednost za stadij boleznj IV ni prilagojena za večkratnost.

**Slika 1: Modificirano preživetje brez napredovanja boleznj po IRF pri populaciji ITT (ADCETRIS + AVD v primerjavi z ABVD)**



**Slika 2: Modificirano preživetje brez napredovanja bolezni po IRF pri bolnikih z boleznijo stadija IV (ADCETRIS + AVD v primerjavi z ABVD)**



Tako pri populaciji ITT kot pri bolnikih z boleznijo stadija IV so vsi drugi sekundarni opazovani dogodki učinkovitosti, vključno z deležem CR in ORR ("objective response rate") na koncu režima randomizacije, deležem CR na koncu prve linije zdravljenja in deležem negativnih rezultatov slikanja PET na koncu 2. cikla, trajanjem odziva (DOR, *duration of response*), trajanjem popolne remisije (DOCR, *duration of complete remission*), preživetjem brez bolezni (DFS, *disease-free survival*) in preživetjem brez dogodka (EFS, *event free survival*), pokazali trend v prid zdravila ADCETRIS v kombinaciji z AVD.

Za modificirano PFS po IRF so bile pri populaciji ITT opravljene vnaprej določene analize podskupin po starosti, geografski regiji, stadiju raka ob izhodišču, ekстранodalnih meatstazah ob izhodišču, številu dejavnikov tveganja po IPFP, simptomih B ob izhodišču, oceni PET v 2. ciklu, točkah po lestvici Deauville na podlagi slikanja PET v 2. ciklu in prejemanju drugih zdravil prvega izbora (AFM, *alternative first-line medication*). Za večino podskupin so analize pokazale dosleden trend koristi za bolnike, ki so prejeli zdravilo ADCETRIS v kombinaciji z AVD v primerjavi z bolniki, ki so prejeli ABVD. Rezultati učinkovitosti pri populaciji starejših bolnikov (bolniki, stari  $\geq 60$  let [n = 186] [RO = 1,00; 95% IZ (0,58; 1,72)] in  $\geq 65$  let [n = 122] [RO = 1,01; 95% IZ (0,53; 1,94)]) in bolnikih brez ekстранodalnih metastaz (n = 445) (RO = 1,04; 95% IZ [0,67; 1,62]) niso pokazali klinično pomembne razlike med zadevnima krakoma.

Za modificirano PFS po IRF so bile opravljene naknadne analize podskupin bolnikov z boleznijo stadija IV, in sicer glede na starost, geografsko regijo, ekстранodalne metastaze ob izhodišču, število dejavnikov tveganja po IPFP, simptome B ob izhodišču, izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG in spol. Za večino podskupin so analize pokazale dosleden trend koristi za bolnike, ki so prejeli zdravilo ADCETRIS v kombinaciji z AVD v primerjavi z bolniki, ki so prejeli ABVD. Pri bolnikih z boleznijo stadija IV, pri katerih so poročali o ekстранodalni bolezni ([n = 722] [RO = 0,69; 95% IZ (0,50; 0,94)]), so opazili korist za mPFS (po IRF). Za bolnike z boleznijo stadija IV, pri katerih niso poročali o ekстранodalni bolezni, koristi v času analize niso zaznali ([n = 85] [RO = 1,49; 95% IZ (0,51; 4,31)]). Pomembnosti te ugotovitve za bolnike z HL stadija IV brez ekстранodalne bolezni ni mogoče ovrednotiti zaradi majhnega števila bolnikov in nizke stopnje pojavnosti dogodkov (14 primerov). Rezultati učinkovitosti so pri starejših bolnikih z boleznijo stadija IV v kraku A + AVD (bolniki, stari  $\geq 60$  let [n = 118] [RO = 0,80; 95% IZ (0,42; 1,53)] in  $\geq 65$  let [n = 78] [RO = 0,78; 95% IZ (0,36; 1,67)]) pokazali večjo korist v primerjavi s starejšimi bolniki v populaciji ITT.

V populaciji ITT je poznejšo rešilno kemoterapijo (n = 66) ter kemoterapijo v velikih odmerkih in presaditev (n = 36) prejelo 33% manj bolnikov, zdravljenih z ADCETRIS + AVD, v primerjavi z

bolniki, zdravljeni z ABVD (n = 99 oz. n = 54). V populaciji bolnikov z boleznijo stadija IV je poznejšo rešilno kemoterapijo (n = 45) prejelo 35% manj bolnikov, zdravljenih z ADCETRIS + AVD, v primerjavi z bolniki, zdravljeni z ABVD (n = 69), kemoterapijo v velikih odmerkih in presaditev (n = 29) pa je prejelo 22% manj bolnikov, zdravljenih z ADCETRIS + AVD, v primerjavi z bolniki, zdravljeni z ABVD (n = 37).

Pri populaciji ITT in populaciji bolnikov z boleznijo stadija IV med krakoma niso zaznali klinično pomembnih razlik glede kakovosti življenja, ki so jo ocenjevali z vprašalnikom s 30 vprašanji Evropske organizacije za raziskave in zdravljenje raka (EORTC-QLQ-C30, *European Organization for Research and Treatment of Cancer Quality of Life 30-Item Questionnaire*).

#### Študija SGN35–005

Učinkovitost in varnost zdravljenja z zdravilom ADCETRIS sta bili ovrednoteni v randomizirani, dvojno slepi, multicentrični, s placebom nadzorovani študiji z dvema krakoma, kjer je bilo vključenih 329 bolnikov s HL s tveganjem ponovitve ali napredovanja bolezni po avtologni PKMC. Bolniki z znano cerebralno/meningealno boleznijo, vključno z anamnezo PML, so bili izključeni iz študije. Značilnosti bolnikov so v preglednici 8. Od 329 bolnikov je bilo 165 bolnikov razporejenih v skupino z zdravilom ADCETRIS in 164 bolnikov v skupino s placebom. V študiji so bolniki prejeli prvi odmerek po okrevanju po avtologni PKMC (med 30. do 45. dnevom po avtologni PKMC). Bolniki so prejeli 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS ali ustrezen placebo intravensko v trajanju 30 minut vsake 3 tedne, do 16 ciklov.

Da je bil bolnik primeren, je moral imeti vsaj enega od treh naslednjih dejavnikov tveganja:

- HL, ki je refraktaren na začetno zdravljenje.
- Ponovitev ali napredovanje HL, ki se je pojavilo < 12 mesecev po zaključku začetnega zdravljenja.
- Ekstranodalne metastaze v času ponovitve bolezni pred avtologno PKMC, vključno z ekstranodalno razširitvijo vozlišč v sosednjih vitalnih organih.

**Preglednica 8: Povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču v študiji 3. faze HL po avtologni PKMC**

<b>Značilnosti bolnika</b>	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 165</b>	<b>Placebo n = 164</b>
Mediana starost, leta (razpon)	33 let (18–71)	32 let (18–76)
Spol	76 moških (46%)/89 žensk (54%)	97 moških (59%)/67 žensk (41%)
Stanje zmogljivosti po ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
<b>Značilnosti bolezni</b>		
Mediano število predhodnih kemoterapij (razpon)	2 (2–8)	2 (2–7)
Mediani čas od diagnoze HL do prvega odmerka (razpon)	18,7 mesecev (6,1–204,0)	18,8 mesecev (7,4–180,8)
Stadij bolezni ob začetni diagnozi HL		
Stadij I	1 (1%)	5 (3%)
Stadij II	73 (44%)	61 (37%)
Stadij III	48 (29%)	45 (27%)
Stadij IV	43 (26%)	51 (31%)
Neznano	0	2 (1%)
Stanje PET slikanja pred avtologno PKMC		
FDG-AVID	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIVNO	56 (34%)	57 (35%)
NI IZVEDENO	45 (27%)	56 (34%)
Ekstranodalne metastaze v času ponovitve pred avtologno PKMC	54 (33%)	53 (32%)
Simptomi B <sup>a</sup>	47 (28%)	40 (24%)
Najboljši odziv na reševalno zdravljenje pred avtologno PKMC <sup>b</sup>		
Popolni odziv	61 (37%)	62 (38%)
Delni odziv	57 (35%)	56 (34%)
Stabilna bolezen	47 (28%)	46 (28%)
Stanje HL po zaključku začetne standardne kemoterapije <sup>b</sup>		
Refraktarno	99 (60%)	97 (59%)
Ponovitev s pričetkom < 12 mesecev	53 (32%)	54 (33%)
Ponovitev s pričetkom ≥ 12 mesecev	13 (8%)	13 (8%)

<sup>a.</sup> Za refraktarno bolezen ali ob napredovanju oz. ponovitvi po začetnem zdravljenju.

<sup>b.</sup> Dejavniki stratifikacije pri randomizaciji.



Rezultati učinkovitosti so prikazani v preglednici 9. Primarni opazovani dogodek PFS je bil dosežen in je pokazal mediano razliko PFS 18,8 mesecev v korist skupine z zdravilom ADCETRIS.

**Preglednica 9: Rezultati učinkovitosti zdravljenja z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS vsake 3 tedne pri bolnikih s HL s povečanjem tveganjem ponovitve ali napredovanja bolezni po avtologni PKMC**

	<b>Zdravilo ADCETRIS</b> n = 165	<b>Placebo</b> n = 164	<b>Stratificirano razmerje ogroženosti (RO)</b>
<b>Preživetje brez napredovanja<sup>a</sup></b>	<b>Mediana po IRF</b>		
	42,9 meseca (95% IZ [30,4, 42,9])	24,1 meseca (95% IZ [11,5, -])	0,57 (95% IZ [0,40, 0,81])  stratificirani test log-rank P = 0,001
	<b>Mediana po raziskovalcu</b>		
	Ni doseženo (95% IZ [26,4, -])	15,8 mesecev (95% IZ [8,5, -])	0,5 (95% IZ [0,36, 0,70]) <sup>b</sup>
<b>Celokupno preživetje</b>	<b>Število smrti (%)</b>		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% IZ [0,67, 1,97])

<sup>a.</sup> V času primarne analize, je bil mediani čas spremljanja za obe skupini 30 mesecev [razpon od 0 do 50].

<sup>b.</sup> Stratificirani test log-rank po raziskovalcu za PFS ni bil opravljen.

Vnaprej določena analiza PFS po IRF po podskupinah je bila opravljena glede na najboljši odziv bolnikov na reševalno zdravljenje pred avtologno PKMC, stanje HL po začetnem zdravljenju, starost, spol, izhodiščno maso, izhodiščno stanje zmogljivosti ECOG, število zdravljenj pred avtologno PKMC, geografsko regijo, stanje PET pred avtologno PKMC, stanje simptomov B po neuspešnem začetnem zdravljenju in stanje ekстранodalne bolezni pred avtologno PKMC. Analize so pokazale dosleden trend koristi za bolnike, ki so prejeli zdravilo ADCETRIS v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, z izjemo bolnikov, starih  $\geq 65$  let (n = 8).

V kakovosti življenja med skupino zdravljeno z zdravilom ADCETRIS in skupino s placebom ni bilo opaziti nobene razlike. Analiza uporabe medicinskih virov (MRU, »*medical resource utilization*«) je pokazala, da je bilo hospitalizacij in ambulantnih obiskov, kot tudi delovnih dni/drugih dejavnosti, ki jih bolniki in skrbniki niso opravili, pri zdravljenju z zdravilom ADCETRIS manj v primerjavi z bolniki, ki so prejeli placebo, pri bolnikih s HL s povečanim tveganjem ponovitve bolezni.

Posodobljena analiza, ki je bila izvedena po 3 letih spremljanja, je pokazala trajno izboljšanje PFS po IRF (RO = 0,58 [95% IZ (0,41, 0,81)]).

### Naknadne analize dejavnikov tveganja

Naknadne analize so bile izvedene za ovrednotenje vpliva povečanega tveganja (število dejavnikov tveganja) na klinične prednosti (preglednica 10). Reprezentativni dejavniki tveganja za te analize so bili:

- HL, ki se je pojavil < 12 mesecev po začetnem zdravljenju oz. HL, ki je bil refraktaren na začetno zdravljenje.
- Najboljši delni odziv (PR) ali stabilna bolezen (SD) po zadnjem reševalnem zdravljenju, ovrednoten s slikanjem CT in/ali PET.
- Ekstranodalna bolezen pri ponovitvi pred avtologno PKMC.
- Simptomi B pri ponovitvi bolezn pred avtologno PKMC.
- Dve predhodni reševalni zdravljenji ali več.

Rezultati teh naknadnih analiz nakazujejo povečane klinične prednosti za bolnike z dvema ali več dejavniki tveganja, vendar brez razlike glede na posamične dejavnike tveganja. Prednosti glede PFS ali OS pri bolnikih z enim dejavnikom tveganja ponovitve ali napredovanja bolezn niso bile opažene.

### **Preglednica 10: Povzetek PFS po IRF in OS glede na število dejavnikov tveganja v študiji 3. faze HL po avtologni PKMC**

<b>Preživetje brez napredovanja (PFS) po IRF</b>						
	<b>Število dejavnikov tveganja = 1</b>		<b>Število dejavnikov tveganja ≥ 2</b>		<b>Število dejavnikov tveganja ≥ 3</b>	
	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 21</b>	<b>Placebo n = 28</b>	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 144</b>	<b>Placebo n = 136</b>	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 82</b>	<b>Placebo n = 84</b>
Število bolnikov z napredovanjem bolezn ali smrtjo <sup>a</sup> (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratificiran o razmerje ogroženosti	1,65 (95% IZ [0,60, 4,55]) <sup>b</sup>		0,49 (95% IZ [0,34, 0,71])		0,43 (95% IZ [0,27, 0,68])	
<b>Celokupno preživetje (OS)</b>						
	<b>Število dejavnikov tveganja = 1</b>		<b>Število dejavnikov tveganja ≥ 2</b>		<b>Število dejavnikov tveganja ≥ 3</b>	
	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 21</b>	<b>Placebo n = 28</b>	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 144</b>	<b>Placebo n = 136</b>	<b>Zdravilo ADCETRIS n = 82</b>	<b>Placebo n = 84</b>
Število smrti <sup>c</sup> (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratificiran o razmerje ogroženosti	7,94 (95% IZ [0,93, 68,06]) <sup>b</sup>		0,94 (95% IZ [0,53, 1,67])		0,92 (95% IZ [0,45, 1,88])	

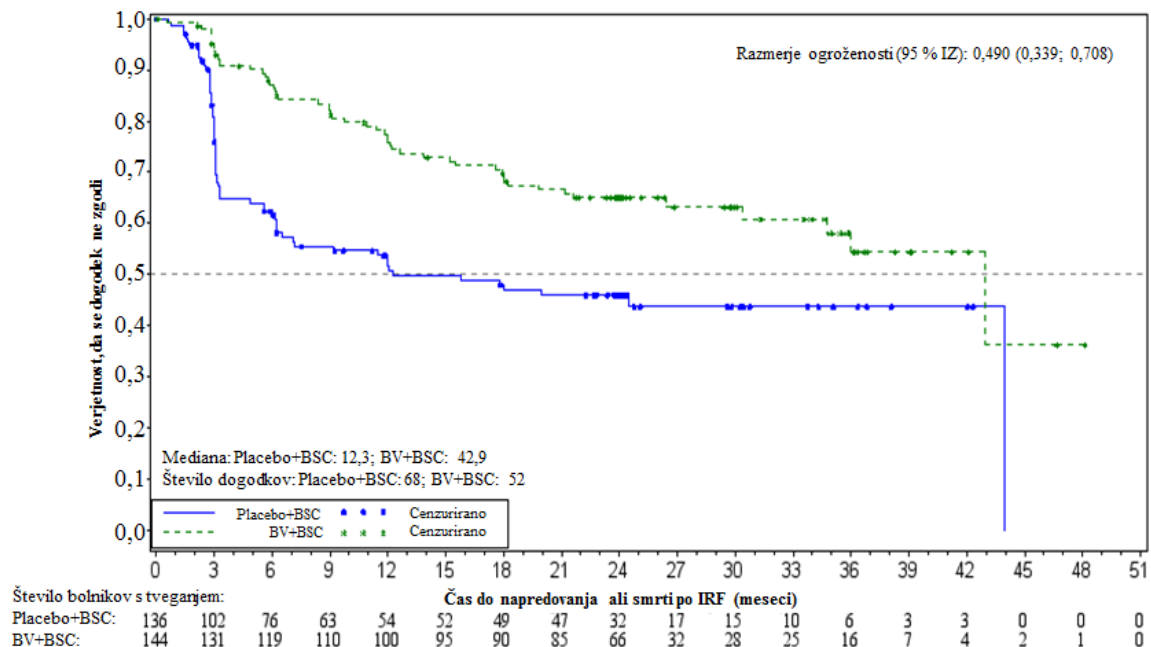
<sup>a</sup>. Smrtni primeri ne vključujejo bolnikov s predhodnim napredovanjem ali več kot enim zgrešenim obiskom za ovrednotenje.

<sup>b</sup>. Prikazani rezultati nestratificirane analize.

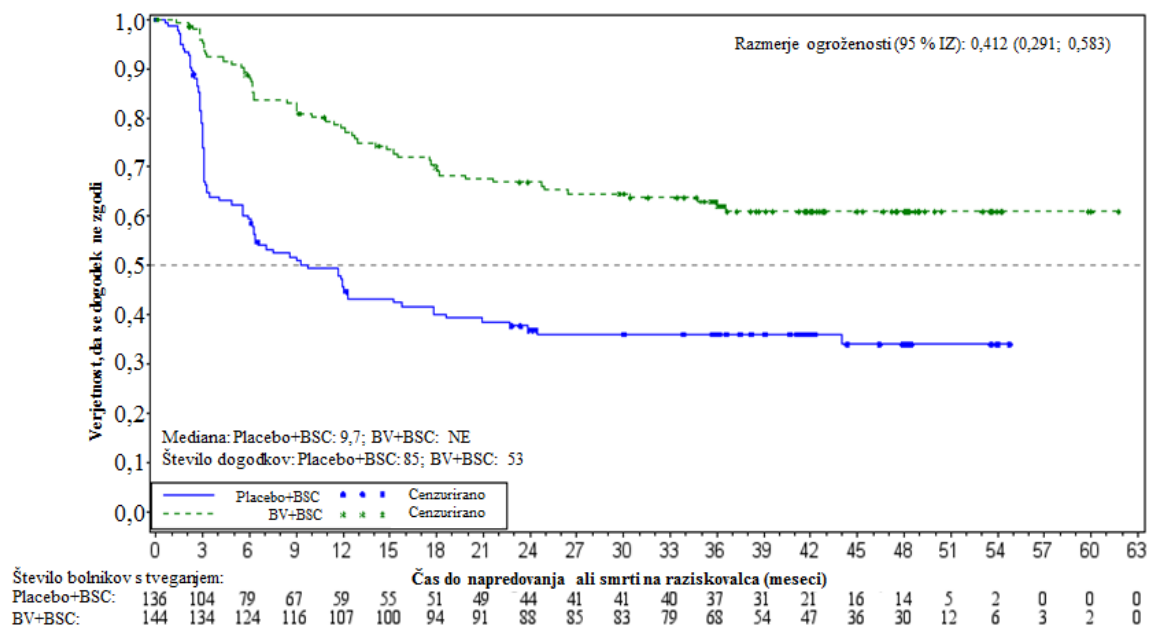
<sup>c</sup>. Dogodki so smrti iz kakršnega koli vzroka.

V obdobju posodobljene analize (3 leta spremljanja) pri bolnikih z 2 ali več dejavniki tveganja je bilo razmerje ogroženosti za PFS po IRF 0,49 (95% IZ [0,34, 0,71]) in razmerje ogroženosti za PFS po raziskovalcu 0,41 (95% IZ [0,29, 0,58]) (glejte sliki 3 in 4).

**Slika 3: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja za PFS po IRF pri bolnikih z  $\geq 2$  dejavnikoma tveganja**



**Slika 4: Kaplan-Meierjeva krivulja preživetja za PFS po raziskovalcu pri bolnikih z  $\geq 2$  dejavnikoma tveganja**



Študija SG035-0003

Učinkovitost in varnost zdravila ADCETRIS kot edinega zdravila sta bili ovrednoteni v ključni, odprti, multicentrični študiji z enim krakom pri 102 bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim HL. Glejte spodnjo preglednico 11 za povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču.

**Preglednica 11: Povzetek značilnosti bolnikov in boleznih ob izhodišču v študiji 2. faze ponovljenega ali refraktarnega HL**

<b>Značilnosti bolnika</b>	<b>n = 102</b>
Mediana starost, leta (razpon)	31 let (15–77)
Spol	48 M (47%)/54 Ž (53%)
Stanje zmogljivosti po ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Predhodna avtologna PKMC	102 (100%)
Število predhodnih kemoterapij	3,5 (1–13)
Čas od avtologne PKMC do prve ponovitve po presaditvi	6,7 mes. (0–131)
Histološko potrjena bolezen z izraženim CD30	102 (100%)
<b>Značilnosti bolezni</b>	
Primarno refraktarna na začetno zdravljenje <sup>a</sup>	72 (71%)
Refraktarna na zadnje zdravljenje	43 (42%)
Simptomi B v izhodišču	35 (33%)
Stadij III ob prvotni diagnozi	27 (26%)
Stadij IV ob prvotni diagnozi	20 (20%)

<sup>a</sup> Primarni refraktarni HL je opredeljen kot nedoseganje popolne remisije ali napredovanje v roku 3 mesecev od končanega začetnega zdravljenja.

Osemnajst (18) bolnikov (18%) je prejelo 16 ciklov zdravila ADCETRIS, mediano število prejetih ciklov je bilo 9 (v razponu med 1 in 16).

Odziv na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS je ocenil neodvisen odbor za pregled (IRF) z uporabo revidiranih kriterijev odziva za maligni limfom (“*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*”) (Cheson, 2007). Odziv na zdravljenje so ocenili s spiralnim CT prsnega koša, vratu, trebuha in medenice, slikanji PET in kliničnimi podatki. Oceno odziva so opravili v 2., 4., 7., 10., 13. in 16. ciklu in s slikanjem PET v 4. in 7. ciklu.

Delež objektivnega odziva (ORR) je po oceni IRF znašal 75% (76 od vseh 102 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo (ITT), zmanjšanje tumorja pa je bilo doseženo pri 94% bolnikov. Popolno remisijo (CR) je doseglo 33% (34 od vseh 102 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo [ITT]). Mediani čas celokupnega preživetja (OS) je znašal 40,5 meseca (mediani čas opazovanja bolnikov (čas do smrti ali zadnjega stika) od prvega odmerka je bil 35,1 meseca (v razponu 1,8 do 72,9+ mesecev)). Ocenjeno celokupno 5-letno preživetje je bilo 41% (95% IZ [31%, 51%]). Ocena raziskovalca je bila na splošno skladna z neodvisnimi pregledi posnetkov. Med zdravljenimi bolniki je 8 odzivnih bolnikov zdravljenje nadaljevalo s presaditvijo alogenih matičnih celic. Za nadaljnje rezultate učinkovitosti glejte preglednico 12.

**Preglednica 12: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim Hodgkinovim limfomom, zdravljenih z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS vsake 3 tedne**

<b>Najboljši klinični odziv (n = 102)</b>	<b>IRF n (%)</b>	<b>95-% IZ</b>
Objektivni odziv (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Popolna remisija (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Delna remisija (PR)	42 (41)	n/s
Nadzorovana bolezen (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
<b>Trajanje odziva</b>	<b>Mediana po IRF</b>	<b>95-% IZ</b>
Objektivni odziv (CR + PR) <sup>a</sup>	6,7 mesecev	3,6; 14,8
Popolna remisija (CR)	27,9 mesecev	10,8; NE <sup>b</sup>
<b>Celokupno preživetje</b>		<b>95-% IZ</b>
Mediana	40,5 meseca	28,7; 61,9
Ocenjeno 5-letno celokupno preživetje	41%	31%, 51%

a. Razpon trajanja odziva je znašal od 1,2+ meseca do 43+ meseca, mediani čas spremljanja od prvega odmerka za bolnike, ki so dosegli objektivni odziv (OR) po IRF, pa je bil 9,0 mesecev.

b. Ni mogoče oceniti.

Preiskovalna analiza med bolniki je pokazala, da je pri približno 64% bolnikov s HL, ki so bili zdravljeni z zdravilom ADCETRIS v okviru klinične študije SG035–0003, prišlo do izboljšanja kliničnih koristi, izmerjeno kot daljše preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi z zadnjim zdravljenjem, ki so ga prejeli.

Med 35 bolniki (33%), ki so imeli ob izhodišču simptome B, so pri 27 bolnikih (77%) vsi simptomi B izzveneli ob medianem času 0,7 mesecev od začetka uporabe zdravila ADCETRIS.

Podatki pri bolnikih s HL, ki niso kandidati za presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC)

#### Študija C25007

Pri bolnikih s ponovljenim ali neodzivnim HL (n = 60), ki so prejeli vsaj en predhodni kemoterapevtski režim in v času zdravljenja z zdravilom ADCETRIS niso bili kandidati za PKMC ali večkratno kemoterapijo, je bila izvedena študija z enim krakom 4. faze. Mediano število ciklov je bilo 7 (z razponom od 1 do 16 ciklov). Bolniki so bili vsake 3 tedne zdravljeni z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS. Po oceni IRF je znašal delež objektivnega odziva (ORR) pri populaciji bolnikov, ki so bili vključeni v študijo (ITT), 50% (95% IZ, 37, 63%). Pri 7 bolnikih (12%) so poročali o popolni remisiji (CR); pri 23 bolnikih (38%) pa so poročali o delni remisiji (PR). Pri teh 30 bolnikih je bil mediani čas odziva, to je čas od prvega odmerka do najhitrejše delne remisije ali popolne remisije, 6 tednov (razpon od 5 do 39 tednov). Mediani čas odziva do deleža objektivnega odziva, to je čas od prvega odmerka do najboljšega kliničnega odziva delne remisije ali popolne remisije, je znašal 11 tednov (razpon od 5 do 60 tednov). Osemindvajset bolnikov (47%) je prejelo PKMC po mediani 7 ciklov zdravljenja z zdravilom ADCETRIS (razpon od 4 do 16 ciklov). 32 bolnikov (53%), ki niso prejeli naknadnega PKMC, so prejeli zdravilo ADCETRIS za mediano 7 ciklov (razpon od 1 do 16 ciklov).

Od 60 bolnikov, ki sodelovali v študiji, je 49 bolnikov (82%) prejelo > 1 predhodno zdravljenje, povezano z rakom, in 11 bolnikov (18%) je prejelo 1 predhodno zdravljenje, povezano z rakom. Po oceni IRF je znašal delež ORR 51% (95% IZ [36%, 66%]) pri bolnikih, ki so prejeli > 1 predhodno zdravljenje, povezano z rakom, in 45% (95% IZ [17%, 77%]) z pri bolnikih, ki so prejeli 1 predhodno zdravljenje, povezano z rakom. Pri 6 bolnikih (12%), ki so prejeli > 1 predhodno zdravljenje, povezano z rakom, so poročali o popolni remisiji; pri 19 bolnikih (39%) pa so poročali o delni remisiji. Pri bolnikih, ki so prejeli 1 predhodno zdravljenje, povezano z rakom, so poročali o popolni remisiji pri 1 bolniku (9%); pri 4 bolnikih (36%) pa so poročali o delni remisiji. Od 49 bolnikov, ki so prejeli > 1 predhodno zdravljenje, je 22 bolnikov (45%) prejelo naknadno presaditev matičnih celic; od 11 bolnikov, ki so prejeli 1 predhodno zdravljenje, je 6 bolnikov (55%) prejelo naknadno presaditev matičnih celic.

Podatke so pridobili tudi od bolnikov (n = 15) iz študij 1. faze z višanjem odmerkov in kliničnih farmakoloških študij ter od bolnikov (n = 26) iz NPP, ki so imeli ponovljen ali refraktarni HL brez presaditve avtolognih matičnih celic in so se zdravili z odmerkom 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS vsake tri tedne.

Lastnosti bolnikov v izhodišču so izkazovale neuspešnost številnih predhodnih vrst kemoterapije (mediana 3 z razponom od 1 do 7) pred prvo uporabo zdravila ADCETRIS. Devetinpetdeset odstotkov (59%) bolnikov je imelo ob ugotovitvi diagnoze bolezni v napredovalem stadiju (stadij III ali IV).

Rezultati študij 1. faze in izkušnje NPP kažejo, da je pri bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim HL brez predhodne presaditve avtolognih matičnih celic mogoče doseči klinično pomemben odziv, kar dokazuje 54-% delež objektivnega odziva glede na ocene preiskovalcev in 22% delež popolne remisije po mediani 5 ciklov zdravljenja z zdravilom ADCETRIS.

#### Študija SGN35-006 (študija ponovne uvedbe zdravljenja)

Učinkovitost ponovne uvedbe zdravljenja pri bolnikih s predhodnim odzivom (CR ali PR) na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS so vrednotili v odprtem, multicentričnem preskušanju 2. faze. Dvajset bolnikov s ponovljenim ali z refraktarnim HL je zdravilo ADCETRIS prejelo v začetnem odmerku 1,8 mg/kg, en bolnik pa v začetnem odmerku 1,2 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne. Mediano število ciklov je bilo 7 (razpon od 2 do 37 ciklov). Pri ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom ADCETRIS je od 20 ovrednotenih bolnikov s HL 6 bolnikov (30%) doseglo popolno remisijo (CR), 6 bolnikov (30%) pa delno remisijo (PR). Delež objektivnega odziva (ORR) je znašal 60%. Pri bolnikih z objektivnim odzivom (CR+PR) je mediani čas trajanja odziva znašal 9,2 meseca, pri bolnikih s popolno remisijo (CR) pa 9,4 meseca.

#### *Sistemski anaplastični velikocelični limfom*

#### Študija SGN35-014

Učinkovitost in varnost zdravila ADCETRIS sta bili ovrednoteni v randomizirani, dvojno slepi multicentrični študiji z dvojnimi placebom, nadzorovani z aktivno učinkovino, v katero je bilo vključenih 452 bolnikov s predhodno nezdravljenim CD30-pozitivnim PTCL v okviru zdravljenja v kombinaciji s ciklofosfamidom [C], doksorubicinom [H] in prednizonom [P] (CHP). Pogoji za sodelovanje v preskušanju je bila imunohistokemična izraženost CD30  $\geq$  10%. Vključeni so bili samo bolniki, ki so izpolnjevali pogoje za režim zdravljenja, ki temelji na ciklofosfamidu [C], doksorubicinu [H], vinkristinu [O] in prednizonu [P] (CHOP). Kombinacija zdravila ADCETRIS + CHP ni bila preučena pri vseh podtipih PTCL. Za podtip PTCL, ki so bili vključeni v študijo, glejte preglednico 13. Od teh 452 bolnikov jih je bilo 226 randomiziranih v zdravljenje z zdravilom ADCETRIS + CHP, 226 pa v zdravljenje s CHOP. Randomizacija je bila stratificirana glede na ALK-pozitivni sALCL v primerjavi z vsemi drugimi podtipi in glede na oceno Mednarodnega prognostičnega indeksa (IPI - *International Prognostic Index*). Bolniki so bili zdravljeni z zdravilom ADCETRIS v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsak 1. dan vsakega 21-dnevnega cikla od skupno 6 do 8 ciklov + CHP. Mediano število ciklov prejemanja je bilo 6 (razpon: od 1 do 8 ciklov); 70% bolnikov je bilo deležnih 6 ciklov zdravljenja, 18% pa jih je bilo deležnih 8 ciklov zdravljenja. V preglednici 13 je predstavljen povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču.

**Preglednica 13: Povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču v študiji 3. faze v okviru zdravljenja predhodno nezdravljenega PTCL (ITT in sALCL)**

Značilnosti bolnika	Populacija ITT		Populacija sALCL <sup>b</sup>	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediana starosti (razpon)	58,0 (18–85)	58,0 (18–83)	55,0 (18–85)	54,0 (18–83)
Bolniki, stari ≥ 65 let (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Moški spol, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Stanje zmogljivosti po ECOG, 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>Značilnosti bolezni</b>				
Diagnoza glede na lokalno oceno, n (%) <sup>a</sup>				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-pozitivna	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativna	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Periferni T-celični limfom (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimunoblastni T-celični limfom (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
T-celična levkemija/limfom pri odraslih (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
T-celični limfom, povezan z enteropatijo (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediani čas od diagnoze do prvega odmerka, meseci (razpon)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Stadij bolezni ob začetni diagnozi PTCL, n (%)				
Stadij I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadij II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadij III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadij IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Ocena IPI				
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)
Ekstranodalne metastaze ob postavitvi diagnoze, n (%)				
≤ 1 mesto	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 mesto	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Metastaze limfoma v kostnem mozgu, ugotovljene z biopsijo ob izhodišču, n (%)				
Da	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Ne	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Po razvrstitvi SZO iz leta 2008.

b. Za bolnike z lokalno diagnosticiranim sALCL.

Primarni opazovani dogodek v študiji SGN35-014 je bilo PFS po IRF, opredeljeno kot čas od datuma randomizacije do datuma prvega dokumentiranja napredujoče bolezni, smrti zaradi kakršnega koli razloga ali prejetja nadaljnje kemoterapije za zdravljenje raka, s katero naj bi se zdravila rezidualna ali napredujoča bolezen, kar koli nastopi prvo. Prejemanje konsolidacijske radioterapije po zdravljenju, kemoterapije za mobilizacijo matičnih celic periferne krvi po zdravljenju ali konsolidacijske avtologne oz. alogenske presaditve matičnih celic se ni štelo za napredovanje bolezni ali začetek novega zdravljenja raka.

Ključni sekundarni opazovani dogodki so vključevali PFS po IRF za bolnike s centralno potrjenim sALCL, deležem CR po IRF po koncu zdravljenja v okviru študije, OS in ORR po IRF po koncu zdravljenja v okviru študije, ki so bili testirani s postopkom testiranja z nespremenljivim zaporedjem v skladu s statistično pomembnostjo PFS po IRF.

Doseženi so bili primarni opazovani dogodek in ključni sekundarni opazovani dogodki z zaščito alfe, ki so bili hierarhično ovrednoteni. Mediano PFS po IRF pri populaciji ITT je bilo 48,2 meseca pri kraku ADCETRIS + CHP v primerjavi z 20,8 meseca pri kraku CHOP. Stratificirano razmerje ogroženosti je bilo 0,71 (95% IZ: 0,54; 0,93,  $p = 0,011$ ), kar kaže na 29-odstotno zmanjšanje tveganja dogodkov PFS pri zdravlilu ADCETRIS + CHP v primerjavi z CHOP. Za celokupno preživetje je bilo stratificirano razmerje ogroženosti 0,66 (95-% IZ: 0,46; 0,95,  $p = 0,024$ ), kar pomeni 34-odstotno zmanjšanje tveganja dogodkov OS pri kombinaciji zdravil ADCETRIS + CHP v primerjavi s CHOP.

PFS po IRF pri bolnikih s centralno potrjenim sALCL je bilo predhodno določen ključni sekundarni opazovani dogodek. Mediana PFS po IRF je bila 55,7 meseca pri kraku ADCETRIS + CHP v primerjavi s 54,2 meseca pri kraku CHOP. Stratificirano razmerje ogroženosti je bilo 0,59 (95-% IZ: 0,42; 0,84), kompatibilno s statistično pomembnim 41-odstotnim zmanjšanjem tveganja dogodkov PFS pri kombinaciji ADCETRIS + CHP v primerjavi s CHOP ( $p$ -vrednost = 0,003), glejte sliko 5 in preglednico 14.

Za bolnike z lokalno diagnosticiranim sALCL so bile izvedene analize podskupin. Za celokupno preživetje je bilo stratificirano razmerje ogroženosti 0,54 (95-% IZ: 0,34; 0,87), kar pomeni 46-odstotno zmanjšanje tveganja dogodkov OS pri kombinaciji zdravil ADCETRIS + CHP v primerjavi s CHOP, glejte sliko 6. Ob koncu zdravljenja je bil po oceni IRF delež CR 71,0% pri bolnikih v kraku ADCETRIS + CHP v primerjavi s 53,2% pri bolnikih v kraku CHOP, razlika torej znaša 17,7% (95-% IZ: 7,2%; 28,3%). Ob koncu zdravljenja je bil po oceni IRF delež ORR 87,7% pri bolnikih v kraku ADCETRIS + CHP v primerjavi s 70,8% pri bolnikih v kraku CHOP, razlika torej znaša 16,9% (95% IZ: 8,1%; 25,7%). V podskupini bolnikov z ALK+ sALCL je bilo stratificirano razmerje ogroženosti za PFS po oceni IRF 0,29 (95-% IZ: 0,11; 0,79), v podskupini bolnikov z ALK- sALCL pa 0,65 (95-% IZ: 0,44; 0,95).



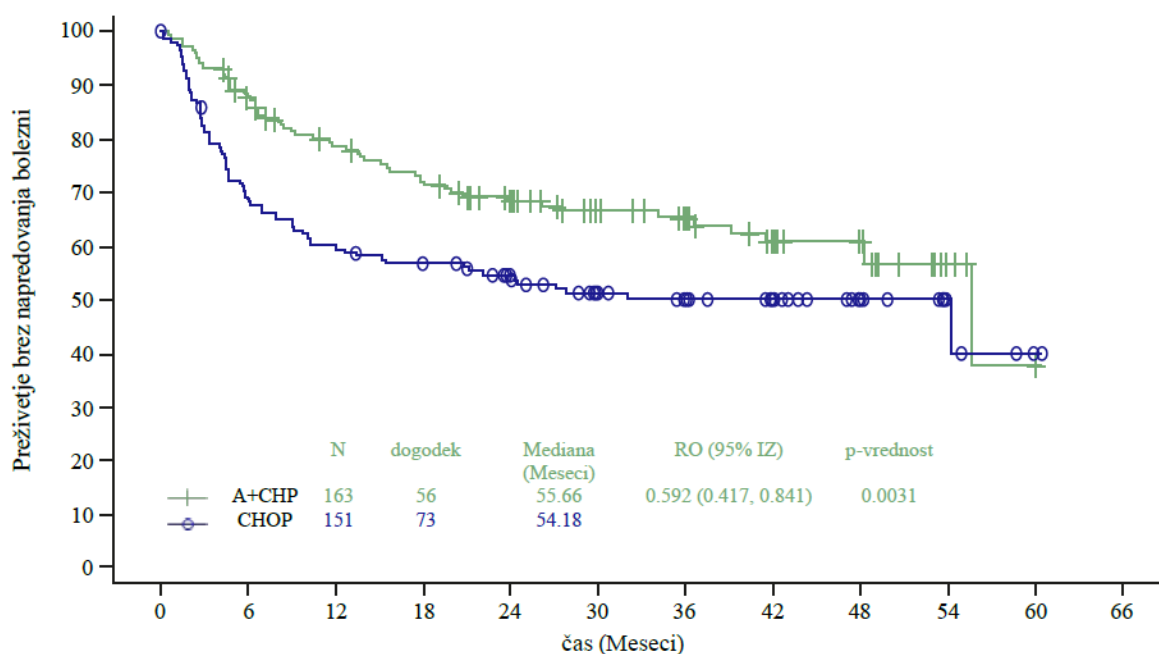
**Preglednica 14: Rezultati učinkovitosti zdravljenja bolnikov s predhodno nezdravljenim sALCL z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS 1. dan 3-tedenskega cikla**

	<b>ADCETRIS + CHP</b> n = 162 <sup>a</sup>	<b>CHOP</b> n = 154 <sup>a</sup>
<b>PFS po IRF</b>		
Število bolnikov z dogodkom PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediana PFS, meseci	55,66 (48,20, NE)	54,18 (13,44, NE)
Razmerje ogroženosti (95% IZ) <sup>b</sup>	0,59 (0,42, 0,84)	
p-vrednost <sup>c</sup>	0,0031	
<b>Ocena PFS (95% IZ)<sup>d</sup> po:</b>		
6 mesecih	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 mesecih	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 mesecih	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 mesecih	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
<b>OS<sup>e</sup></b>		
Število smrti (%)	29 (18)	44 (29)
Mediana OS, meseci (95% IZ)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Razmerje ogroženosti (95% IZ) <sup>b</sup>	0,54 (0,34, 0,87)	
p-vrednost <sup>c, f</sup>	0,0096	
<b>Delež CR<sup>g</sup></b>		
% (95% IZ)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
p-vrednost <sup>f, h</sup>	0,0004	
<b>ORR<sup>g</sup></b>		
% (95% IZ)	88% (81,6, 92,3)	71% (62,9%; 77,8%)
p-vrednost <sup>f, h</sup>	< 0,0001	

CR = popolna remisija; IRF = neodvisni odbor za pregled; NE: ni mogoče oceniti; ORR = delež objektivnega odziva; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni

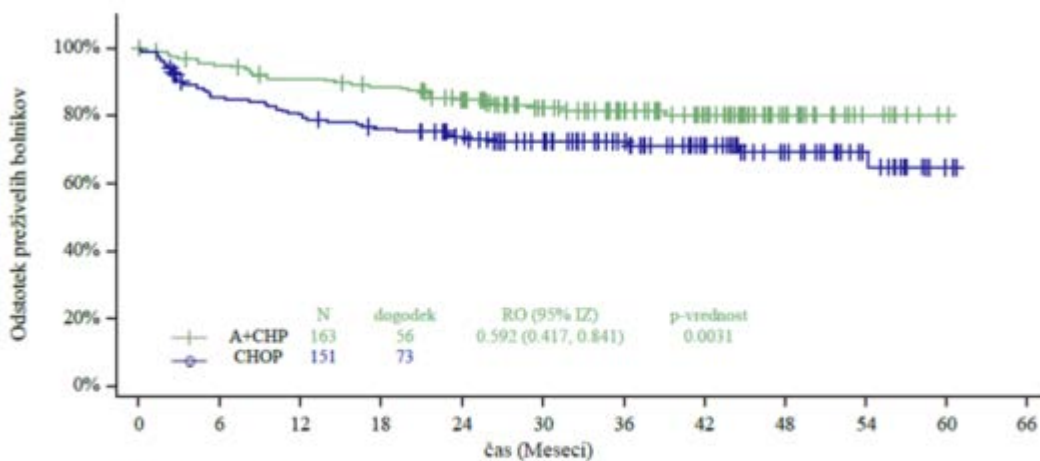
- a. PFS po oceni IRF je izračunan s številom bolnikov s centralno potrjenim sALCL, torej n = 163 bolnikov v kraku A + CHP in n = 151 bolnikov v kraku CHOP. OS, CR in ORR je izračunan s številom bolnikov z lokalno dijagnostificiranim sALCL
- b. Razmerje ogroženosti (A + CHP/CHOP) in 95-odstotni intervali zaupanja temeljijo na stratificiranem Coxovem regresijskem modelu sorazmernih tveganj s faktorji stratifikacije (ALK-pozitivni sALCL v primerjavi z vsemi drugimi in ocena Mednarodnega prognostičnega indeksa [IPI] kot izhodiščna vrednost). Razmerje ogroženosti < 1 je v prid kraku A + CHP.
- c. p-vrednost je izračunana s stratificiranim testom log-rank.
- d. Delež PFS je ocenjen s Kaplan-Meierjevimi metodami, 95-odstotni IZ pa je izračunan s komplementarno log-log metodo transformacije.
- e. Mediana OS spremljanja pri kraku ADCETRIS + CHP je bila 38,5 meseca, pri kraku CHOP pa 41,0 meseca.
- f. p-vrednost ni prilagojena za večkratnost.
- g. Odziv po kriterijih Mednarodne delovne skupine (International Working Group) ob koncu zdravljenja iz leta 2007.
- h. p-vrednost je izračunana s stratificiranim Cochran-Mantel-Haenszlovim testom.

**Slika 5: Preživetje brez napredovanja bolezni po IRF pri populaciji sALCL (ADCETRIS + CHP v primerjavi s CHOP)**



	Št. bolnikov s tveganjem											
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

**Slika 6: Celokupno preživetje pri populaciji sALCL (ADCETRIS + CHP v primerjavi s CHOP)**



	Št. bolnikov s tveganjem											
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-vrednost za celokupno preživetje ni prilagojena za večkratnost.

Učinkovitost in varnost zdravila ADCETRIS kot edinega zdravila sta bili ovrednoteni v odprti, multicentrični študiji z enim krakom pri 58 bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim sALCL. Glejte spodnjo preglednico 15 za povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču.

**Preglednica 15: Povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču v študiji 2. faze ponovljenega ali refraktarnega sALCL**

Značilnosti bolnika	n = 58
Mediana starost, leta (razpon)	52 let (14–76)
Spol	33 M (57%)/25 Ž (43%)
Stanje zmogljivosti po ECOG <sup>a</sup>	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Predhodna avtologna PKMC	15 (26%)
Predhodni režimi kemoterapije (razpon)	2 (1–6)
Histološko potrjena bolezen z izraženim CD30	57 (98%)
Bolezen z negativno anaplastično limfomsko kinazo	42 (72%)
Značilnosti bolezni	
Primarno refraktarna na začetno zdravljenje <sup>b</sup>	36 (62%)
Refraktarna na zadnje zdravljenje	29 (50%)
Ponovitev po zadnjem zdravljenju	29 (50%)
Simptomi B v izhodišču	17 (29%)
Stadij III ob prvotni diagnozi	8 (14%)
Stadij IV ob prvotni diagnozi	21 (36%)

<sup>a.</sup> En bolnik je imel izhodiščni status ECOG 2, kar je bilo po protokolu prepovedano, in je zabeleženo kot “neizpolnjevanje kriterijev za vključitev”.

<sup>b.</sup> Primarni refraktarni sALCL je opredeljen kot nedoseganje popolne remisije ali napredovanje v roku 3 mesecev od končanega začetnega zdravljenja.

Mediani čas od prvotne diagnoze sALCL do prvega odmerka zdravila ADCETRIS je bil 16,8 mesecev.

Deset (10) bolnikov (17%) je prejelo 16 ciklov zdravila ADCETRIS, mediano število prejetih ciklov je bilo 7 (v razponu med 1 in 16).

Odziv na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS je ocenil neodvisen odbor za pregled (IRF) z uporabo revidiranih kriterijev odziva za maligni limfom (“*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*”) (Cheson, 2007). Odziv na zdravljenje so ocenili s spiralnim CT prsnega koša, vratu, trebuha in medenice, slikanji PET in kliničnimi podatki. Oceno odziva so opravili v 2., 4., 7., 10., 13. in 16. ciklu in s slikanjem PET v 4. in 7. ciklu.

Delež objektivnega odziva (ORR) je po oceni IRF znašal 86% (50 od vseh 58 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo [ITT]). Popolna remisija (CR) je bila dosežena pri 59% (34 od vseh 58 bolnikov, ki so bili vključeni v študijo [ITT]), zmanjšanje tumorja (kakršne koli stopnje) pa je bilo doseženo pri 97% bolnikov. Ocenjeno celokupno preživetje pri 5 letih je znašalo 60% (95% IZ [47%, 73%]). Mediani čas opazovanja bolnikov (čas do smrti ali zadnjega stika) od prvega odmerka je bil 71,4 meseca. Ocena raziskovalca je bila na splošno skladna z neodvisnimi pregledi posnetkov. Med zdravljenimi bolniki je 9 odzivnih bolnikov zdravljenje nadaljevalo s presaditvijo alogenih matičnih celic, 9 odzivnih bolnikov pa je zdravljenje nadaljevalo s presaditvijo avtolognih matičnih celic. Za nadaljnje rezultate učinkovitosti glejte preglednico 16 in sliko 7.

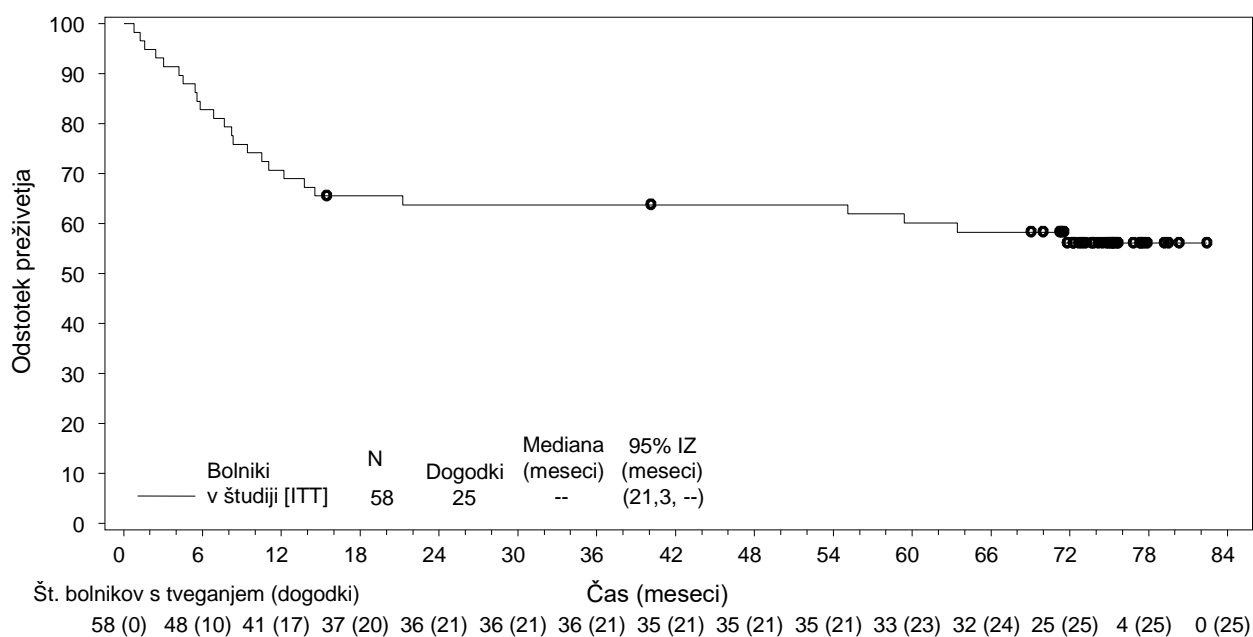
**Preglednica 16: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih s ponovljenim ali z refraktarnim sALCL, zdravljenih z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS vsake 3 tedne**

Najboljši klinični odziv (n = 58)	IRF n (%)	95-% IZ
Objektivni odziv (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Popolna remisija (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Delna remisija (PR)	16 (28)	n/s
Nadzorovana bolezen (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Trajanje odziva	Mediana po IRF	95% IZ
Objektivni odziv (CR + PR) <sup>a</sup>	13,2	5,7; 26,3
Popolna remisija (CR)	26,3	13,2; NE <sup>b</sup>
Preživetje brez napredovanja bolezni	Mediana po IRF	95% IZ
Mediana	14,6	6,9; 20,6
Celokupno preživetje	Mediana	95% IZ
Mediana	Ni dosežena	21,3; NE <sup>b</sup>

a. Razpon trajanja odziva je znašal od 0,1 meseca do 39,1+ meseca, mediani čas spremljanja od prvega odmerka za bolnike, ki so dosegli objektivni odziv (OR) po IRF, pa je bil 15,5 meseca.

b. Ni mogoče oceniti.

**Slika 7: Kaplan-Meierjeva krivulja celokupnega preživetja (OS)**



Preiskovalna analiza med bolniki je pokazala, da je pri približno 69% bolnikov s sALCL, ki so bili zdravljeni z zdravilom ADCETRIS v okviru klinične študije SG035-0004, prišlo do izboljšanja kliničnih koristi, izmerjeno kot daljše preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) v primerjavi z zadnjim zdravljenjem, ki so ga prejeli.

Med 17 bolniki (29%), ki so imeli ob izhodišču simptome B, so pri 14 bolnikih (82%) vsi simptomi B izzveneli ob medianem času 0,7 mesecev od začetka uporabe zdravila ADCETRIS.

**Študija SGN35-006 (študija ponovne uvedbe zdravljenja)**

Učinkovitost ponovne uvedbe zdravljenja pri bolnikih s predhodnim odzivom (CR ali PR) na zdravljenje z zdravilom ADCETRIS so ovrednotili v odprtem, multicentričnem preskušanju 2. faze. Sedem bolnikov s ponovljenim sALCL je zdravilo ADCETRIS prejelo v začetnem odmerku 1,8 mg/kg, en bolnik pa v začetnem odmerku 1,2 mg/kg v obliki 30-minutne intravenske infuzije

vsake 3 tedne. Mediano število ciklov je bilo 8,5 (razpon od 2 do 30 ciklov). Od 8 bolnikov s sALCL so se 3 bolniki ponovno zdravili dvakrat, tako je na voljo skupaj 11 izkušenj s ponovno uvedbo zdravljenja. Pri ponovni uvedbi zdravljenja z zdravilom ADCETRIS so poročali o 6 primerih popolne remisije (CR) (55%) in 4 primerih delne remisije (PR) (36%). Delež objektivnega odziva (ORR) je znašal 91%. Pri bolnikih z objektivnim odzivom (CR+PR) je mediani čas trajanja odziva znašal 8,8 meseca, pri bolnikih s popolno remisijo (CR) pa 12,3 meseca.

#### *Kožni T-celični limfom (CTCL)*

##### Študija C25001

Učinkovitost in varnost zdravila ADCETRIS kot samostojnega zdravila sta bili ovrednoteni v ključni, odprti, randomizirani, multicentrični študiji 3. faze pri 128 bolnikih s histološko potrjenim CD30-pozitivnim CTCL. Pozitivnost na CD30 je bila opredeljena kot  $\geq 10\%$  ciljnih limfoidnih celic z dokazanimi vzorci membranskega, citoplazemskega in/ali Golgijevega barvanja na podlagi imunohistokemijske preiskave (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Bolniki z diagnozo fungoidnega granuloma [MF] ali primarnega kožnega anaplastičnega velikoceličnega limfoma [pcALCL] so bili primerni za vključitev v študijo. Bolniki, ki so jih stratificirali po tipih bolezni, so v razmerju 1 : 1 randomizirano prejeli bodisi zdravilo ADCETRIS bodisi zdravilo po izbiri zdravnika, ki je bilo metotreksat ali beksaroten. Bolniki s pcALCL so bili podvrženi predhodni radiacijski terapiji ali vsaj enemu predhodnemu sistemskemu zdravljenju, bolniki z MF pa so prejeli vsaj eno predhodno sistemsko zdravljenje. Bolniki s sočasno diagnozo sistemskega ALCL, Sézaryjevega sindroma in drugega ne-Hodgkinovega limfoma (razen limfomatoidne papuloze [LyP]) so bili izključeni iz te študije. Bolniki so bili zdravljeni z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne v do 16 ciklov ali z zdravilom po izbiri zdravnika do 48 tednov. Mediano število ciklov v skupini zdravila ADCETRIS je bilo približno 12. V skupini z zdravilom po izbiri zdravnika je mediano trajanje zdravljenja (število ciklov) pri bolnikih, ki so prejeli beksaroten, znašalo približno 16 tednov (5,5 cikla), pri bolnikih, ki so prejeli metotreksat, pa 11 tednov (3 cikle). V preglednici 17 je povzetek značilnosti bolnikov in bolezni ob izhodišču.

**Preglednica 17: Povzetek značilnosti bolnikov in boleznih ob izhodišču v študiji 3. faze CTCL (populacija ITT)**

Značilnosti bolnikov	Zdravilo ADCETRIS n = 64	Po izbiri zdravnika (metotreksat ali beksaroten) n = 64
Mediana starost (razpon)	62 let (22–83)	58,5 let (22–83)
Bolniki, stari ≥ 65 let n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Spol n (%)	33 M (52%)/31 Ž (48%)	37 M (58%)/27 Ž (42%)
Stanje zmogljivosti po ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
<b>Značilnosti boleznih</b>		
Mediano število predhodnih zdravljenj (razpon)	4 (0–13)	3,5 (1–15)
Mediano število zdravljenj, usmerjenih na kožo (razpon)	1 (0–6)	1 (0–9)
Mediano število sistemskih zdravljenj (razpon)	2 (0–11)	2 (1–8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Zgodnji (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Napredni (IIB-IVB <sup>a</sup> )	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Samo kožni	9 (56)	11 (73)
Zunajkožna bolezen	7 (44)	4 (27)

<sup>a</sup> Pri enem bolniku v vsaki skupini so bili podatki nepopolni in niso vključeni v preglednico.

Pri bolnikih iz populacije ITT so bila najpogostejša predhodna zdravljenja, usmerjena na kožo, radioterapija (64%), fototerapija (48%) in lokalni steroidi (17%). Najpogostejša predhodna sistemska zdravljenja pri bolnikih iz populacije ITT so bili kemoterapija (71%), imunoterapija (43%) in beksaroten (38%).

Primarni opazovani dogodek je bil objektivni odziv na zdravljenje, ki traja vsaj 4 mesece (ORR4) (trajanje od prvega odziva do zadnjega odziva ≥ 4 mesece), kot ga določa neodvisni pregled ocene globalnega odziva (GRS, “*Global Response Score*”), ki ga sestavljajo ocene kože (prilagojeno orodje za ocenjevanje z uteženimi stopnjami resnosti [mSWAT, “*modified severity weighted assessment tool*”] po oceni raziskovalca), radiografska ocena bezgavk in visceralnih organov ter odkrivanje Sézaryjevih celic v obtoku (Olsen 2011). Preglednica 18 vsebuje rezultate za ORR4 in druge ključne sekundarne opazovane dogodke.

**Preglednica 18: Rezultati učinkovitosti zdravljenja z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS vsake 3 tedne pri bolnikih s CTCL (populacija ITT)**

	<b>Zdravilo ADCETRIS (n = 64)</b>	<b>Po izbiri zdravnika (methatreksat ali beksaroten) n = 64</b>
<b>Objektivni odziv na zdravljenje, ki traja vsaj 4 mesece (ORR4) po IRF</b>		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Odstotek razlike (95% IZ)		43,8 (29,1, 58,4)
p-vrednost		< 0,001
<b>Popoln odziv (CR) po IRF</b>		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Odstotek razlike (95% IZ)		14,1 (-4,0, 31,5)
Prilagojena p-vrednost <sup>a</sup>		0,0046
<b>Preživetje brez napredovanja bolezni (PFS) po IRF</b>		
Mediana (meseči)	16,7	3,5
Razmerje ogroženosti		0,270
95% IZ		(0,17, 0,43)
Prilagojena vrednost p <sup>a</sup>		< 0,001

<sup>a</sup> Izračunana iz utežene Holmove metode.

Predhodno določene analize podskupin glede ORR4 po oceni IRF so bile opravljene glede na bolnikov podtip CTCL, zdravljenje, ki ga je izbral zdravnik, izhodiščno stanje zmogljivosti po ECOG, starost, spol in geografsko regijo. Analize so pokazale stalen trend koristi za bolnike, ki so prejeli zdravilo ADCETRIS, v primerjavi z bolniki, ki so prejeli zdravilo po izbiri zdravnika. ORR4 v skupini, ki je prejela zdravilo ADCETRIS, je bil 50% pri bolnikih z MF in 75% pri bolnikih s pcALCL v primerjavi s skupino, ki je prejela zdravilo po izbiri zdravnika, kjer je znašal 10,2% pri bolnikih z MF in 20% pri bolnikih s pcALCL.

Med obema skupinama zdravljenja niso zaznali pomembnih razlik glede kakovosti življenja (ki so jo ocenjevali z vprašalnikom EuroQol s petimi dimenzijami [EQ-5D] in splošnim vprašalnikom za funkcionalno oceno zdravljenja raka [FACT-G, "Functional Assessment of Cancer Therapy-General"]).

Učinkovitost in varnost zdravila ADCETRIS sta bili ocenjeni v dveh dodatnih odprtih študijah pri 108 bolnikih s ponovitvijo CD30-pozitivnega CTCL (vključno z MF in pcALCL, kakor tudi SS, LyP in CTCL mešanega tipa), ne glede na stopnjo izražanja CD30. Bolniki so bili zdravljeni z zdravilom ADCETRIS 1,8 mg/kg intravensko v času 30 minut vsake 3 tedne v do 16 ciklih. Rezultati glede varnosti in učinkovitosti iz teh študij se ujemajo z rezultati iz študije C25001. Celokupni odziv (ORR) za MF je bil 54–66%, za pcALCL 67%, SS 50%, LyP 92% in CTCL mešanega tipa 82–85%.

#### *Pediatrična populacija*

Varnost, farmakokinetika in protitumorska aktivnost zdravila ADCETRIS pri 36 pediatričnih bolnikih (7–17 let) z r/r HL ali sALCL (otroci, stari od 7 do 11 let, n = 12, in mladostniki, stari od 12 do 17 let, n = 24) so bile ovrednotene v odprti, enostranski, multicentrični študiji povečevanja odmerka faze I/II (C25002). V študiji faze I je bil ocenjen varnostni profil (glejte poglavje 4.8), določili so največji odmerek, ki so ga bolniki še prenašali (MTD, "maximum tolerated dose"), oziroma priporočeni odmerek za fazo II (RP2D, "recommended phase 2 dose") ter ocenili farmakokinetiko zdravila ADCETRIS (glejte poglavje 5.2). V fazi I so bili vključeni 3 bolniki z r/r HL, zdravljeni z 1,4 mg/kg, in 9 bolnikov (7 r/r HL in 2 sALCL), zdravljenih z 1,8 mg/kg. MTD ni bil dosežen. Priporočeni odmerek faze II (RP2D) je bil 1,8 mg/kg. V celotni študiji je bilo skupaj 16 bolnikov z r/r HL in 17 bolnikov z r/r sALCL, od katerih je bilo 10 v prvi ponovitvi, zdravljenih z 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS. Delež najboljšega celokupnega odziva (ORR, "overall response rate"), po oceni odbora za neodvisni pregled (IRF, "independent review facility"), je bil v obeh študijskih fazah analiziran pri odmerku RP2D. Izmed 33 bolnikov, ki so prejeli odmerek RP2D, je bilo pri 32 mogoče oceniti odziv.

Delež ORR je bil 47% pri bolnikih z r/r HL, pri katerih je bilo mogoče oceniti odziv, pri bolnikih z r/r sALCL je bil ta delež 53% in pri bolnikih sALCL pri prvi ponovitvi 60%. Osmim bolnikom s HL in 9 bolnikom s sALCL so po zdravljenju z zdravilom ADCETRIS izvedli PKMC.

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom ADCETRIS za eno ali več podskupin pediatrične populacije pri zdravljenju Hodgkinovega limfoma in pri zdravljenju anaplastičnega velikoceličnega limfoma (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

Zdravilo je pridobilo tako imenovano "pogojno dovoljenje za promet". To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljen tudi povzetek glavnih značilnosti zdravila.

## 5.2 Farmakokinetične lastnosti

### Samostojno zdravljenje

Farmakokinetiko brentuksimaba vedotina so ocenili v študijah 1. faze in v farmakokinetični analizi populacije s podatki za 314 bolnikov. V vseh kliničnih preskušanjih so brentuksimab vedotin dali v obliki intravenske infuzije.

Največjo koncentracijo ADC brentuksimaba vedotina so običajno opazili ob koncu infundiranja ali ob točki vzorčenja, ki je bila najbližje koncu infundiranja. Opazili so multieksponentno upadanje koncentracij ADC v serumu s končnim razpolovnim časom približno 4 do 6 dni. Izpostavljenost je bila približno sorazmerna z odmerkom. Kopičenje ADC, ki so ga opazili z večkratnim odmerjanjem z režimom vsake 3 tedne, je bilo minimalno ali ga ni bilo, skladno z ocenjenim končnim razpolovnim časom. Običajna  $C_{max}$  in AUC za ADC po enem odmerku 1,8 mg/kg v študiji 1. faze sta bila približno 31,98 µg/ml oz. 79,41 µg/ml x dan.

MMAE je najpomembnejši presnovek brentuksimaba vedotina. Mediane vrednosti  $C_{max}$ , AUC in  $T_{max}$  za MMAE po enkratnem odmerku 1,8 mg/kg ADC v študiji 1. faze so bile približno 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dan in 2,09 dni. Izpostavljenost MMAE se je zmanjšala po več odmerkih brentuksimaba vedotina, pri čemer je bilo pri naslednjih odmerkih opaženih približno 50% do 80% izpostavljenosti prvega odmerka. MMAE se nadalje presnovi, pretežno v enako učinkovit presnovek; vendar je njegova izpostavljenost za red velikosti manjša od MMAE, zato ni verjetno, da znatno prispeva k sistemskim učinkom MMAE.

V prvem ciklusu je bila višja izpostavljenost MMAE povezana z absolutnim znižanjem števila nevtrofilcev.

### Kombinirano zdravljenje

Farmakokinetiko zdravila ADCETRIS v kombinaciji z AVD so ocenili v eni študiji 3. faze s podatki za 661 bolnikov. Analiza populacijske farmakokinetike je pokazala, da je farmakokinetika zdravila ADCETRIS v kombinaciji z AVD primerljiva s farmakokinetiko zdravila pri samostojnem zdravljenju.

Po več odmerkih 1,2 mg/kg brentuksimaba vedotina v obliki intravenske infuzije vsaka dva tedna so največje koncentracije ADC v serumu opazili ob koncu infundiranja, pri izločanju pa so ugotovili multieksponentno upadanje s končnim razpolovnim časom približno 4 do 5 dni. Največje koncentracije MMAE v plazmi so opazili približno 2 dni po koncu infundiranja, ugotovili pa so multieksponentno upadanje s končnim razpolovnim časom približno 3 do 4 dni.

Po več odmerkih 1,2 mg/kg brentuksimaba vedotina v obliki intravenske infuzije vsaka dva tedna so bile najmanjše koncentracije ADC in MMAE v stanju dinamičnega ravnovesja dosežene do 3. cikla. Ko je bilo doseženo stanje dinamičnega ravnovesja, niso več zasledili spreminjanja farmakokinetike



ADC. Kopičenje ADC (ocenjeno z  $AUC_{14D}$  med 1. in 3. ciklom) je bilo 1,27-kratno. Izpostavljenost MMAE (ocenjeno z  $AUC_{14D}$  med 1. in 3. ciklom) se je zmanjšala za približno 50%.

Farmakokinetiko zdravila ADCETRIS v kombinaciji s CHP so ocenili v eni študiji 3. faze s podatki za 223 bolnikov (SGN35-014). Po več odmerkih 1,8 mg/kg zdravila ADCETRIS v obliki intravenske infuzije vsake 3 tedne je bila farmakokinetika ADC in MMAE podobna kot pri samostojnem zdravljenju.

#### Porazdelitev

*In vitro* je bil razpon vezave MMAE na beljakovine v serumu človeške plazme med 68-82%. Ni verjetno, da bi MMAE izpodrinil zdravila, ki se močno vežejo na beljakovine, ali da bi ta zdravila izpodrinila MMAE. *In vitro* je bil MMAE substrat P-gp in ne zaviralec P-gp v kliničnih koncentracijah.

Pri ljudeh je bil povprečni volumen porazdelitve v stanju dinamičnega ravnovesja približno 6-10 l za ADC. Na podlagi populacijske farmakokinetične ocene je bil običajen navidezen osrednji volumen porazdelitve za MMAE 35,5 l.

#### Biotransformacija

Pričakuje se, da se ADC katalizira kot beljakovina, pri čemer se sestavna aminokislina reciklira ali izloči.

Podatki *in vivo* pri živalih in ljudeh kažejo, da se le majhen del MMAE, ki se sprosti iz brentuksimaba vedotina, presnovi. Ravni presnovkov MMAE v človeški plazmi niso izmerili. Pokazalo se je, da je vsaj en presnovek MMAE *in vitro* aktiven.

MMAE je substrat encima CYP3A4 in morda tudi CYP2D6. Podatki *in vitro* kažejo, da poteka presnova MMAE, ki se pojavi, primarno kot oksidacija s CYP3A4/5. Študije *in vitro* s človeškimi jetrnimi mikrosomi kažejo, da MMAE zavira samo CYP3A4/5 v koncentracijah, ki so veliko višje, kot so bile dosežene med klinično uporabo. MMAE ne zavira drugih izooblik.

MMAE ne inducira nobenih pomembnejših encimov CYP450 v primarnih kulturah človeških hepatocitov.

#### Izločanje

ADC se izloča s katabolizmom z običajnim ocenjenim očistkom in razpolovnim časom 1,5 l/dan v 4-6 dneh.

Izločanje MMAE omejuje stopnja njegovega izločanja iz ADC, običajni navidezni očistek MMAE je 19,99 l/dan in njegov razpolovni čas 3-4 dni.

Opravili so študijo izločanja pri bolnikih, ki so prejeli odmerek 1,8 mg/kg brentuksimaba vedotina. Približno 24% skupnega MMAE danega kot del ADC med infundiranjem brentuksimaba vedotina se je izločilo z urinom in blatom v obdobju 1 tedna. Približno 72% izločenega MMAE je bilo izločenega z blatom. Manjša količina MMAE (28%) se je izločila z urinom.

#### Farmakokinetika pri posebnih skupinah bolnikov

Populacijska farmakokinetična analiza je pokazala, da je bila izhodiščna koncentracija albumina pomembna sospremenljivka očistka MMAE. Analiza je pokazala, da je bil očistek MMAE 2-krat nižji pri bolnikih z nizkimi koncentracijami albumina v serumu < 3,0 g/dl v primerjavi z bolniki s koncentracijami albumina v serumu znotraj normalnega razpona.

### *Okvara jeter*

Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila farmakokinetiko brentuksimaba vedotina in MMAE po aplikaciji zdravila ADCETRIS v odmerku 1,2 mg/kg pri bolnikih z blago (Child-Pugh A; n = 1), zmerno (Child-Pugh B; n = 5) in s hudo (Child-Pugh C; n = 1) okvaro jeter. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem jeter se je pri bolnikih z okvaro jeter izpostavljenost MMAE povečala za približno 2,3-krat (90% interval zaupanja: 1,27-krat do 4,12-krat).

### *Okvara ledvic*

Izvedena je bila študija, ki je ovrednotila farmakokinetiko brentuksimaba vedotina in MMAE po aplikaciji zdravila ADCETRIS v odmerku 1,2 mg/kg pri bolnikih z blago (n = 4), zmerno (n = 3) in s hudo (n = 3) okvaro ledvic. V primerjavi z bolniki z normalnim delovanjem ledvic se je pri bolnikih s hudo okvaro ledvic (kreatininski očistek < 30 ml/min) izpostavljenost MMAE povečala za približno 1,9-krat (90% interval zaupanja: 0,85-krat do 4,21-krat). Pri bolnikih z blago ali zmerno okvaro ledvic vpliva okvare ledvic na izpostavljenost niso opazili.

### *Starostniki*

Populacijsko farmakokinetiko brentuksimaba vedotina so preučili na podlagi različnih študij, ki so vključevale podatke 380 bolnikov, starih do 87 let (34 bolnikov, starih  $\geq 65$ –< 75, in 17 bolnikov, starih  $\geq 75$  let). Poleg tega so proučili tudi populacijsko farmakokinetiko brentuksimaba vedotina v kombinaciji z AVD, pri čemer so bili vključeni podatki za 661 bolnikov, starih do 82 let (42 bolnikov, starih  $\geq 65$ –< 75, in 17 bolnikov, starih  $\geq 75$  let). Pri posamezni analizi so proučili vpliv starosti na farmakokinetiko in ugotovili, da ne gre za pomembno spremenljivko.

### *Pediatrična populacija*

Farmakokinetiko ADC in MMAE brentuksimaba vedotina po 30-minutni intravenski infuziji zdravila brentuksimab vedotin, apliciranega v odmerku 1,4 mg/kg ali 1,8 mg/kg vsake 3 tedne, so ovrednotili v kliničnem preskušanju faze I/II pri 36 pediatričnih bolnikih (7–17 leta starosti) z r/r HL ali sALCL (otročih, starih od 7 do 11 let, n = 12, in mladostnikih, starih od 12 do 17 let, n = 24) (glejte poglavje 5.1).  $C_{max}$  za ADC je bil običajno opažen ob koncu infuzije ali pri vzorčenju, ki je bilo najbližje koncu infuzije. Večstopenjsko zmanjšanje koncentracij ADC v serumu je bilo opaženo ob končni razpolovni dobi, ki je bila približno 4 do 5 dni. Izpostavljenosti so bile približno sorazmerne z odmerkom, s trendom z nižjo izpostavljenostjo ADC, ki je bil v študijski populaciji opažen pri nižjih starostih/telesnih masah. Mediana vrednost AUC za ADC iz te študije je bila pri otrocih pribl. 14% in pri mladostnikih pribl. 3% nižja kot pri odraslih bolnikih, medtem ko so bile izpostavljenosti MMAE pri otrocih za 53% nižje in pri mladostnikih za 13% višje kot pri odraslih bolnikih. Po enkratnem odmerku 1,8 mg/kg je bila mediana vrednost  $C_{max}$  za ADC pri bolnikih, starih < 12 let, 29,8  $\mu\text{g/ml}$  in pri bolnikih, starih  $\geq 12$  let, 34,4  $\mu\text{g/ml}$ , mediana vrednost AUC za ADC pa pri bolnikih, starih < 12 let, 67,9  $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$  in pri bolnikih, starih  $\geq 12$  let, 77,8  $\mu\text{g}\cdot\text{dan/ml}$ . Po enkratnem odmerku 1,8 mg/kg je bila mediana vrednost  $C_{max}$  za MMAE pri bolnikih, starih < 12 let, 3,73 ng/ml in pri bolnikih, starih  $\geq 12$  let, 6,33 ng/ml, mediana vrednost AUC za MMAE pri bolnikih, starih < 12 let, 17,3 ng\*day/ml in pri bolnikih, starih  $\geq 12$  let, 42,3 ng\*day/ml, mediana vrednost  $T_{max}$  za MMAE pa pri bolnikih, starih < 12 let, 1,92 dneva in pri bolnikih, starih  $\geq 12$  let, 1,82 dneva. Opažen je bil trend povečanega očistka brentuksimaba vedotina pri pediatričnih bolnikih, ki so bili pozitivni na ADA. Noben bolnik v starosti pod 12 let (0 od 11) in 2 bolnika v starosti  $\geq 12$  let (2 od 23) sta postala trajno pozitivna na ADA.

## **5.3 Predklinični podatki o varnosti**

V študiji *in vivo* s podganjim kostnim mozgom se je pokazalo, da ima MMAE anevgenične lastnosti. Ti rezultati so skladni s farmakološkim učinkom MMAE na mitotski aparat (prekinitev mikrotubulnega omrežja) v celicah.

Učinkov brentuksimaba vedotina na sposobnost razmnoževanja pri moških in ženskah niso preučevali. Vendar pa rezultati študij toksičnosti pri ponavljajočih se odmerkih pri podganah kažejo na potencial brentuksimaba vedotina, da okvari reprodukcijsko sposobnost in plodnost pri moških. Testikularna atrofija in degeneracija sta bili delno reverzibilni po 16-tedenskem obdobju brez zdravljenja.

Pri brejih podganjih samicah je brentuksimab vedotin povzroči smrt zarodka/plodu.

V predkliničnih študijah so opazili limfoidno izginjanje in manjšo maso timusa, kar je skladno s farmakološko prekinitvijo mikrotubulnega omrežja, ki ga povzroči MMAE, presnovek brentuksimaba vedotina.

## **6. FARMACEVTSKI PODATKI**

### **6.1 Seznam pomožnih snovi**

citronska kislina monohidrat (za uravnavanje pH)  
natrijev citrat dihidrat (za uravnavanje pH)  
 $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat  
polisorbat 80

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zaradi pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

### **6.3 Rok uporabnosti**

4 leta

Po rekonstituciji/redčenju je treba zdravilo z mikrobiološkega vidika uporabiti takoj. Vendar pa je dokazana kemična in fizikalna stabilnost uporabe za 24 ur pri temperaturi od 2 °C do 8 °C.

### **6.4 Posebna navodila za shranjevanje**

Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C).

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

### **6.5 Vrsta ovojnine in vsebina**

Steklena viala iz stekla tipa I z zamaškom iz butilne gume in aluminijasto/plastično dvižno zaporko, ki vsebuje 50 mg praška.

Pakiranje z 1 vialo.

## 6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

### Splošni varnostni ukrepi

Upoštevati morate postopke za pravilno ravnanje z zdravili proti raku in njihovo odstranjevanje.

Ves čas ravnanja s tem zdravilom morate uporabljati ustrezne aseptične tehnike.

### Navodila za rekonstitucijo

Eno enodmerno vialo morate rekonstituirati z 10,5 ml vode za injekcije do končne koncentracije 5 mg/ml. Ena viala vsebuje 10% prebitek, kar pomeni 55 mg zdravila ADCETRIS na vialo. Skupni volumen po rekonstituciji znaša 11 ml.

1. Tok usmerite proti steni viale in ne neposredno na pogačo ali prašek.
2. Nežno obračajte vialo, da olajšate raztapljanje. **NE STRESAJTE.**
3. Rekonstituirana raztopina v viali je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina s končno pH vrednostjo 6,6.
4. Rekonstituirano raztopino vizualno preglejte glede morebitne vsebnosti tujih delcev in/ali spremembe barve. V primeru, da opazite kar koli od tega, zdravilo zavrzite.

### Priprava raztopine za infundiranje

Izvlomite ustrezno količino rekonstituiranega zdravila ADCETRIS iz vial(e) in jo dajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, da dosežete končno koncentracijo zdravila ADCETRIS 0,4–1,2 mg/ml. Priporočeni volumen vehikla je 150 ml. Že rekonstituirano zdravilo ADCETRIS lahko razredčite tudi s 5% raztopino glukoze za injiciranje ali z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje.

Vrečko nežno obrnite, da se raztopina, ki vsebuje zdravilo ADCETRIS, premeša. **NE STRESAJTE.**

Potem, ko ste izvlekli ustrezno količino rekonstituiranega zdravila, potrebnega za redčenje, ostanek v viali zavrzite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pripravljeni raztopini za infundiranje ali intravenskemu kompletu za infundiranje z zdravilom ADCETRIS ne dodajajte drugih zdravil. Infuzijsko linijo morate po dajanju zdravila sprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, raztopino glukoze (5%) za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje.

Po redčenju raztopino zdravila ADCETRIS takoj infundirajte s priporočeno hitrostjo infundiranja.

Skupni čas shranjevanja raztopine od rekonstitucije do infundiranja ne sme preseči 24 ur.

### Določanje količine odmerka:

Izračun za določitev skupnega odmerka zdravila ADCETRIS (ml), ki se redči še naprej (glejte poglavje 4.2):

$$\frac{\text{Odmerek zdravila ADCETRIS (mg/kg)} \times \text{telesna masa bolnika (kg)}}{\text{Koncentracija rekonstituirane viala (5 mg/ml)}} = \text{Skupni odmerek zdravila ADCETRIS (ml), ki se redči}$$

Opomba: Pri bolnikih s telesno maso, večjo od 100 kg, je treba za izračun odmerka uporabiti 100 kg. Največji priporočeni odmerek je 180 mg.

*Izračun za določitev skupnega števila potrebnih vial zdravila ADCETRIS:*

$$\frac{\text{Skupni odmerek zdravila ADCETRIS, ki se aplicira}}{\text{Skupni volumen na vialo (10 ml/vialo)}} = \text{Število potrebnih vial zdravila ADCETRIS}$$

**Preglednica 19: Primer izračuna pri bolnikih, ki prejemajo priporočeni odmerek zdravila ADCETRIS, 1,8 mg/kg, za telesne mase od 60 kg do 120 kg**

Telesna masa bolnika (kg)	Skupni odmerek = bolnikova telesna masa, pomnožena s priporočenim odmerkom [1,8 mg/kg <sup>a</sup> ])	Skupni volumen, ki ga je treba razredčiti <sup>b</sup> = skupni odmerek, razdeljen s koncentracijo rekonstituirane vial [5 mg/ml])	Število potrebnih vial = skupni volumen, ki ga je treba razredčiti, deljen s skupnim volumnom na vialo [10 ml/vialo])
60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 vial
80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 vial
100 kg	180 mg	36 ml	3,6 vial
120 kg <sup>c</sup>	180 mg <sup>d</sup>	36 ml	3,6 vial

- a. Za zmanjšani odmerek pri izračunu uporabite 1,2 mg/kg.  
 b. Za razredčitev s 150 ml vehikla in dajanje v obliki 30 minutne intravenske infuzije vsake 3 tedne.  
 c. Če je bolnikova telesna masa večja od 100 kg, je treba pri izračunu odmerka uporabiti 100 kg.  
 d. Največji priporočeni odmerek je 180 mg.

**Preglednica 20: Primer izračuna pri bolnikih, ki prejemajo priporočeni odmerek zdravila ADCETRIS, 1,2 mg/kg, za telesne mase od 60 kg do 120 kg, in sicer v obliki kombiniranega zdravljenja ali v primeru potrebe po zmanjšanju odmerka**

Telesna masa bolnika (kg)	Skupni odmerek = bolnikova telesna masa, pomnožena s priporočenim odmerkom [1,2 mg/kg <sup>a</sup> ])	Skupni volumen, ki ga je treba razredčiti <sup>b</sup> = skupni odmerek, deljen s koncentracijo rekonstituirane vial [5 mg/ml])	Število potrebnih vial = skupni volumen, ki ga je treba razredčiti, deljen s skupnim volumnom na vialo [10 ml/vialo])
60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 vial
80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 vial
100 kg	120 mg	24 ml	2,4 vial
120 kg <sup>c</sup>	120 mg <sup>d</sup>	24 ml	2,4 vial

- a. Za zmanjšan odmerek pri izračunu uporabite 0,9 mg/kg.  
 b. Za razredčitev s 150 ml vehikla in dajanje v obliki 30-minutne intravenske infuzije vsaka 2 tedna v obliki kombiniranega zdravljenja ali vsake 3 tedne, kadar je potreben zmanjšan odmerek za samostojno zdravljenje.  
 c. Če je bolnikova telesna masa večja od 100 kg, je treba pri izračunu odmerka uporabiti 100 kg.  
 d. Največji priporočeni odmerek pri kombiniranem zdravljenju je 120 mg.

*Odstranjevanje*

Zdravilo ADCETRIS je namenjeno samo za enkratno uporabo.  
 Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

**7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharma A/S  
 Dybendal Alle 10  
 2630 Taastrup  
 Danska

**8. ŠTEVILKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

EU/1/12/794/001

**9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Datum prve odobritve: 25. oktober 2012

Datum zadnjega podaljšanja: 19. september 2019

**10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA**

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.

## **PRILOGA II**

- A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE  
IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**
- B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**
- C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA  
PROMET Z ZDRAVILOM**
- D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN  
UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**
- E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO  
PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z  
ZDRAVILOM**

## **A. IZDELOVALCI BIOLOŠKE ZDRAVILNE UČINKOVINE IN IZDELOVALCI, ODGOVORNI ZA SPROŠČANJE SERIJ**

### Ime in naslov izdelovalcev biološke zdravilne učinkovine

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

Lonza AG  
Lonzastrasse  
3930 Visp  
Švica

### Ime in naslov izdelovalcev, odgovornih za sproščanje serij

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

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

V natisnjem navodilu za uporabo zdravila morata biti navedena ime in naslov izdelovalca, odgovornega za sprostitvev zadevne serije.

## **B. POGOJI ALI OMEJITVE GLEDE OSKRBE IN UPORABE**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept s posebnim režimom (glejte Prilogo I: Povzetek glavnih značilnosti zdravila, poglavje 4.2).

## **C. DRUGI POGOJI IN ZAHTEVE DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

- **Redno posodobljena poročila o varnosti zdravila (PSUR)**

Zahteve glede predložitve PSUR za to zdravilo so določene v seznamu referenčnih datumov EU (seznamu EURD), opredeljenem v členu 107c(7) Direktive 2001/83/ES, in vseh kasnejših posodobitvah, objavljenih na evropskem spletnem portalu o zdravilih.

## **D. POGOJI ALI OMEJITVE V ZVEZI Z VARNO IN UČINKOVITO UPORABO ZDRAVILA**

- **Načrt za obvladovanje tveganja (RMP)**

Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom bo izvedel zahtevane farmakovigilančne aktivnosti in ukrepe, podrobno opisane v sprejetem RMP, predloženem v modulu 1.8.2 dovoljenja za promet z zdravilom, in vseh nadaljnjih sprejetih posodobitvah RMP.



Posodobljen RMP je treba predložiti:

- na zahtevo Evropske agencije za zdravila;
- ob vsakršni spremembi sistema za obvladovanje tveganj, zlasti kadar je tovrstna sprememba posledica prejema novih informacij, ki lahko privedejo do znatne spremembe razmerja med koristmi in tveganji, ali kadar je ta sprememba posledica tega, da je bil dosežen pomemben mejnik (farmakovigilančni ali povezan z zmanjševanjem tveganja).

#### **E. SPECIFIČNE ZAHTEVE ZA IZPOLNITEV UKREPOV PO PRIDOBITVI POGOJNEGA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Ker gre za pogojno dovoljenje za promet z zdravilom in ob upoštevanju člena 14-a(4) Uredbe (ES) št. 726/2004, mora imetnik dovoljenja za promet z zdravilom v določenem časovnem okviru izvesti naslednji ukrep:

<b>Opis</b>	<b>Do datuma</b>
Izvesti študijo z enim krakom na populaciji bolnikov, ki je podobna populaciji s sALCL ter preučiti delež odzivnosti, trajanje odziva, pogostnost (druge) presaditve avtolognih matičnih celic in podatke v pod-populacijah (vključno z, a ne nujno omejeno na, stanje anaplastične limfomske kinaze in starost) po dogovorjenem protokolu CHMP (Študija C25006).	Končno poročilo študije do: 1. četrtoletje 2021.

**PRILOGA III**  
**OZNAČEVANJE IN NAVODILO ZA UPORABO**

## **A. OZNAČEVANJE**

**PODATKI NA ZUNANJI OVOJNINI****ŠKATLA****1. IME ZDRAVILA**

ADCETRIS 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
brentuksimab vedotin

**2. NAVEDBA ENE ALI VEČ ZDRAVILNIH UČINKOVIN**

Ena viala vsebuje 50 mg brentuksimaba vedotina.

Po rekonstituciji vsebuje ena viala 5 mg/ml brentuksimaba vedotina.

**3. SEZNAM POMOŽNIH SNOVI**

Pomožne snovi: citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat,  $\alpha,\alpha$ -trehaloza dihidrat, polisorbat 80.

Za dodatne informacije glejte navodilo za uporabo.

**4. FARMACEVTSKA OBLIKA IN VSEBINA**

*prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje*

1 viala

**5. POSTOPEK IN POT(I) UPORABE ZDRAVILA**

za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju

Pred uporabo preberite priloženo navodilo!

**6. POSEBNO OPOZORILO O SHRANJEVANJU ZDRAVILA ZUNAJ DOSEGA IN POGLEDA OTROK**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

**7. DRUGA POSEBNA OPOZORILO, ČE SO POTREBNA****8. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**9. POSEBNA NAVODILA ZA SHRANJEVANJE**

Shranjujte v hladilniku.

Ne zamrzujte.

Vialo shranjujte v zunanji ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**10. POSEBNI VARNOSTNI UKREPI ZA ODSTRANJEVANJE NEUPORABLJENIH ZDRAVIL ALI IZ NJIH NASTALIH ODPADNIH SNOVI, KADAR SO POTREBNI**

samo za enkratno uporabo

**11. IME IN NASLOV IMETNIKA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danska

**12. ŠTEVILKA(E) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET**

EU/1/12/794/001

**13. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**14. NAČIN IZDAJANJA ZDRAVILA**

Predpisovanje in izdaja zdravila je le na recept.

**15. NAVODILA ZA UPORABO**

**16. PODATKI V BRAILLOVI PISAVI**

*Sprejeta je utemeljitev, da Braillova pisava ni potrebna*

**17. EDINSTVENA OZNAKA – DVODIMENZIONALNA ČRTNA KODA**

Vsebuje dvodimenzionalno črtno kodo z edinstveno oznako.

**18. EDINSTVENA OZNAKA – V BERLJIVI OBLIKI**

PC  
SN  
NN

**PODATKI, KI MORAJO BITI NAJMANJ NAVEDENI NA MANJŠIH STIČNIH  
OVOJNINAH**

**NALEPKA NA VIALI**

**1. IME ZDRAVILA IN POT(I) UPORABE**

ADCETRIS 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje  
brentuksimab vedotin  
i.v. uporaba

**2. POSTOPEK UPORABE**

za intravensko uporabo po rekonstituciji in razredčenju

**3. DATUM IZTEKA ROKA UPORABNOSTI ZDRAVILA**

EXP

**4. ŠTEVILKA SERIJE**

Lot

**5. VSEBINA, IZRAŽENA Z MASO, PROSTORNINO ALI ŠTEVILOM ENOT**

50 mg

**6. DRUGI PODATKI**

## **B. NAVODILO ZA UPORABO**

## Navodilo za uporabo

### Adcetris 50 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje brentuksimab vedotin

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Tudi sami lahko k temu prispevate tako, da poročate o katerem koli neželenem učinku zdravila, ki bi se utegnil pojaviti pri vas. Glejte na koncu poglavja 4, kako poročati o neželenih učinkih.

#### **Pred začetkom uporabe zdravila natančno preberite navodilo, ker vsebuje za vas pomembne podatke!**

- Navodilo shranite. Morda ga boste želeli ponovno prebrati.
- Če imate dodatna vprašanja, se posvetujte z zdravnikom.
- Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite katere koli neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. Glejte poglavje 4.

#### **Kaj vsebuje navodilo**

1. Kaj je zdravilo Adcetris in za kaj ga uporabljamo
2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Adcetris
3. Kako se daje zdravilo Adcetris
4. Možni neželeni učinki
5. Shranjevanje zdravila Adcetris
6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije

#### **1. Kaj je zdravilo Adcetris in za kaj ga uporabljamo**

Zdravilo Adcetris vsebuje zdravilno učinkovino **brentuksimab vedotin**, zdravilo proti raku, narejeno iz monoklonskega protitelesa, vezanega na snov, ki ubija rakave celice. Monoklonsko protitelo dostavi to snov v rakave celice. Monoklonsko protitelo je beljakovina, ki prepozna nekatere rakave celice.

Hodgkinov limfom, sistemski anaplastični velikocelični limfom in kožni T-celični limfom so vrste raka belih krvnih celic.

Klasični Hodgkinov limfom izraža specifične beljakovine na površini celice, ki so drugačne od neklasičnega Hodgkinovega limfoma.

Zdravilo Adcetris uporabljamo za zdravljenje bolnikov z napredovalim klasičnim Hodgkinovim limfomom, ki se predhodno še niso zdravili. Zdravilo Adcetris boste prejeli skupaj z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom, ki so druga kemoterapevtska zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje Hodgkinovega limfoma.

Zdravilo Adcetris se uporablja kot samostojno zdravilo za zmanjšanje verjetnosti ponovitve klasičnega Hodgkinovega limfoma po avtologni presaditvi matičnih celic pri bolnikih z določenimi dejavniki tveganja.

Zdravilo Adcetris prav tako uporabljamo kot samostojno zdravilo za zdravljenje klasičnega Hodgkinovega limfoma, ki:

- se je ponovil ali se ni odzval na infuzijo vaših lastnih zdravih matičnih celic v vaše telo (avtologna presaditev matičnih celic) ali
- se je ponovil ali se ni nikoli odzval na vsaj dve predhodni terapiji, in ko ne morete prejeti dodatnih kombiniranih oblik zdravljenja proti raku ali imeti avtologne presaditve matičnih celic.

Sistemski anaplastični velikocelični limfom je vrsta ne-Hodgkinovega limfoma v bezgavkah in/ali drugih delih telesa.



Zdravilo Adcetris uporabljamo za zdravljenje bolnikov s sistemskim anaplastičnim velikoceličnim limfomom, ki se predhodno še niso zdravili. Zdravilo Adcetris boste prejeli skupaj s ciklofosamidom, doksorubicinom in prednizonom, ki so druga kemoterapevtska zdravila, ki se uporabljajo za zdravljenje teh bolezni.

Zdravilo Adcetris prav tako uporabljamo za zdravljenje sistemskega anaplastičnega velikoceličnega limfoma, ki:

- se ni odzval na druge oblike zdravljenja proti raku ali
- se je ponovil po predhodnemu zdravljenju raka.

Kožni T-celični limfom je rak določene vrste belih krvnih celic, imenovanih limfociti T, ki prizadene predvsem kožo. Zdravilo Adcetris se uporablja za zdravljenje kožnega T-celičnega limfoma v primerih, ko je na površini celic prisotna specifična vrsta proteina.

Zdravilo Adcetris uporabljamo za zdravljenje kožnega T-celičnega limfoma (CTCL, »cutaneous T cell lymphoma«) pri bolnikih, ki so predhodno prejeli vsaj eno zdravilo proti raku, ki potuje po krvnem obtoku.

## **2. Kaj morate vedeti, preden boste prejeli zdravilo Adcetris**

### **NE uporabljajte zdravila Adcetris**

- če ste alergični na brentuksimab vedotin ali katero koli drugo sestavino tega zdravila (navedeno v poglavju 6).
- če trenutno uporabljate bleomicin, zdravilo proti raku.

### **Opozorila in previdnostni ukrepi**

Ko boste to zdravilo prvič prejeli in med zdravljenjem, povejte zdravniku, če:

- ste zmedeni, imate težave z razmišljanjem, izgubljate spomin, imate zamegljen vid ali izgubljate vid, imate zmanjšano moč, zmanjšan nadzor ali občutenje v eni roki ali nogi, spremenjen način hoje, izgubljate ravnotežje, saj so lahko to simptomi resne in potencialno smrtne bolezni možganov, imenovana progresivna multifokalna levkoencefalopatija (PML). Če imate te simptome že pred začetkom zdravljenja s tem zdravilom, takoj obvestite zdravnika, če se ti simptomi spremenijo. O zdravljenju obvestite tudi svojega partnerja ali negovalca, ker lahko opazijo simptome, ki se jih sami ne zavedate
- se pojavi huda in trdovratna bolečina v trebuhu s siljenjem na bruhanje in bruhanjem ali brez njiju. To je lahko simptom pankreatitisa (vnetja trebušne slinavke), ki je resno stanje in se lahko konča tudi s smrtjo
- se pojavi ali poslabša zadihanost ali kašelj, saj so to lahko simptomi hujšega in potencialno smrtnega zapleta v pljučih (toksičnost za pljuča)
- jemljete ali ste jemali zdravila, ki vplivajo na vaš imunski sistem, kot so kemoterapija ali imunosupresivi
- imate ali menite, da imate okužbo. Nekatero okužbo so lahko resne in jih lahko povzročajo virusi, bakterije ali so posledica drugih vzrokov, in so lahko življenjsko nevarne
- zaslišite piskajoč zvok med dihanjem (sopenje)/imate težave z dihanjem, koprivnico, srbenje ali oteklino (znaki infuzijske reakcije). Za podrobnejše informacije glejte "Infuzijske reakcije" v poglavju 4
- imate kakršne koli težave s spremembo občutljivosti kože, zlasti rok ali nog, kot so odrevenelost, mravljinčenje, pekoč občutek, bolečina, nelagodje ali oslabelost (nevropatija)
- imate glavobole, ste utrujeni, čutite omotico, ste bledi (slabokrvnost) ali imate neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo, po odvzemu krvi krvavite dlje kot običajno, ali krvavite iz dlesni (trombocitopenija)

- se pojavijo mrzlica ali tresenje ali imate občutek vročine; izmerite si telesno temperaturo, saj je morda povišana. Povišana telesna temperatura z nizkim številom levkocitov je lahko znak resne okužbe
- občutite omotico, odvajate manj urina, ste zmedeni, bruhatе, vam je slabo, otekate, ste zasopli, imate motnje srčnega ritma (to je lahko življenjsko nevaren zaplet, imenovan sindrom tumorske lize)
- imate gripi podobne simptome, ki jim sledi boleč rdeč ali vijoličast izpuščaj, ki se širi, in mehurje, vključno z obsežnim luščenjem kože, ki je lahko smrtno nevarno (to je lahko resna kožna reakcija, imenovana Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza)
- se pojavijo bolečine v trebuhu, slabost, bruhanje, zaprtost ali pa se ti znaki poslabšajo, saj lahko to predstavlja simptome hujšega in potencialno smrtnega zapleta v želodcu ali črevesju (gastrointestinalni zapleti)
- imate nenormalne izvide jetrnih testov, saj so ti lahko povezani z resnimi in potencialno smrtnimi poškodbami jeter (hepatotoksičnost). Jetrna bolezen in druga zdravstvena stanja, ki so prisotna pred jemanjem zdravila Adcetris in druga zdravila, ki jih trenutno jemljete, lahko povečajo tveganje za poškodbe jeter
- ste utrujeni, pogosto odvajate urin, ste bolj žejni kot običajno, imate povečan apetit in nehote izgublјate telesno maso, ali ste razdražljivi (hiperglikemija).
- imate težave z ledvicami ali jetri

Zdravnik bo redno opravljal krvne preiskave, da se prepriča, ali lahko to zdravilo varno uporabljate.

### **Druga zdravila in zdravilo Adcetris**

Obvestite zdravnika, če jemljete, ste pred kratkim jemali ali pa boste morda začeli jemati katero koli drugo zdravilo. To vključuje zdravila rastlinskega izvora in druga zdravila, ki jih lahko dobite brez recepta.

### **Nosečnost, dojenje in plodnost**

Vi in vaš partner morate med uporabo tega zdravila uporabljati dve obliki učinkovite kontracepcije. Ženske morajo kontracepcijo uporabljati še 6 mesecev po zadnjem odmerku zdravila Adcetris.

Tega zdravila ne uporabljajte, če ste noseči, razen če zdravnik presodi, da so koristi za vas večje od možnega tveganja za nerojenega otroka.

Pomembno je, da zdravnika pred zdravljenjem ali med njim obvestite, če ste noseči, menite, da bi lahko bili noseči, ali načrtujete zanositev.

Če dojite, se o uporabi tega zdravila posvetujte z zdravnikom.

Moškim, ki se zdravijo s tem zdravilom, svetujemo, da si dajo pred zdravljenjem zamrzniti in shraniti vzorce sperme. Moškim svetujemo, da med zdravljenjem s tem zdravilom in še do 6 mesecev po uporabi zadnjega odmerka tega zdravila ne spočne otroka.

### **Vpliv na sposobnost upravljanja vozil in strojev**

Zdravljenje lahko vpliva na sposobnost upravljanja vozil in strojev. Če se med zdravljenjem ne počutite dobro, ne vozite vozil in ne upravljajte strojev.

### **Zdravilo Adcetris vsebuje natrij**

To zdravilo vsebuje 13,2 mg natrija (glavne sestavine kuhinjske soli) na vialo. To je enako 0,7% največjega priporočenega dnevnega vnosa natrija s hrano za odrasle osebe.

### 3. Kako se daje zdravilo Adcetris

Če imate kakršna koli vprašanja o uporabi tega zdravila, vprašajte zdravnika ali medicinsko sestro, ki vam daje infuzijo.

#### Odmerek in pogostnost

Odmerek tega zdravila je odvisen od vaše telesne mase.

- Običajni odmerek zdravila Adcetris v kombinaciji z doksorubicinom, vinblastinom in dakarbazinom je 1,2 mg/kg, ki se ga daje vsaka 2 tedna v obdobju 6 mesecev.
- Običajni odmerek zdravila Adcetris v kombinaciji s ciklofosfamidom, doksorubicinom in prednizonom je 1,8 mg/kg, ki se ga daje vsake 3 tedne približno v obdobju od 4 do 6 mesecev.

Za dodatne informacije o njihovi uporabi in učinkih teh zdravil, ki se dajejo v kombinaciji z zdravilom Adcetris, glejte njihova navodila za uporabo. Po prvem odmerku zdravila Adcetris v kombinaciji s kemoterapijo vam lahko zdravnik predpiše tudi zdravilo, ki pomaga preprečiti ali zmanjšati stopnjo resnosti nevtropenije (zmanjšanje števila belih krvnih celic), katera lahko poveča tveganje za okužbe. Če imate težave z ledvicami ali jetri, to povejte zdravniku, saj vam lahko zmanjša začetni odmerek ali pa vam odsvetuje uporabo zdravila Adcetris.

- Običajni odmerek zdravila Adcetris kot samostojnega zdravila je 1,8 mg/kg, ki se ga daje vsake 3 tedne. Zdravljenje lahko traja največ eno leto. Če imate težave z ledvicami ali jetri, lahko zdravnik začetni odmerek zmanjša na 1,2 mg/kg.

Zdravilo Adcetris se daje samo odraslim. Zdravilo ni namenjeno za uporabo pri otrocih.

#### Kako se daje zdravilo Adcetris

To zdravilo se daje v veno (intravensko) v obliki infuzije. Dal vam ga bo zdravnik ali medicinska sestra v obliki 30-minutne infuzije. Zdravnik ali medicinska sestra vas bosta nadzirala med infundiranjem in po njem.

Če imate dodatna vprašanja o uporabi zdravila, se posvetujte z zdravnikom.

### 4. Možni neželeni učinki

Kot vsa zdravila ima lahko tudi to zdravilo neželene učinke, ki pa se ne pojavijo pri vseh bolnikih.

#### Infuzijske reakcije

Zdravila te vrste (monoklonska protitelesa) lahko povzročijo infuzijske reakcije, kot so:

- izpuščaj
- zasoplost
- težave z dihanjem
- kašelj
- stiskanje v prsih
- zvišana telesna temperatura
- bolečine v hrbtu
- mrzlica
- glavobol
- siljenje na bruhanje (slabost) ali bruhanje.

Infuzijske reakcije na to zdravilo se lahko pojavijo pri več kot 1 od 10 bolnikov.

Na splošno se te vrste reakcij pojavijo v nekaj minutah do nekaj urah po končanju infundiranja. Vendar pa se lahko razvijejo tudi več ur po infundiranju zdravila, čeprav je to neobičajno. Infuzijska reakcija je lahko huda ali celo smrtna (znana kot anafilaktična reakcija). Pogostnost hudih ali smrtnih infuzijskih reakcij po infundiranju tega zdravila ni znana.

Morda boste prejeli druga zdravila, kot so

- antihistaminiki, kortikosteroidi ali paracetamol

ki pomagajo zmanjšati morebitne zgoraj navedene reakcije, če ste jih pri uporabi te vrste zdravila že doživeli.

Če menite, da ste že prej imeli podobne reakcije, obvestite zdravnika, PREDEN dobite to zdravilo.

Če se razvijejo infuzijske reakcije (kot so navedene zgoraj), lahko zdravnik preneha z dajanjem tega zdravila in uvede podporno zdravljenje.

Pri ponovnem začetku infundiranja lahko vaš zdravnik podaljša čas infundiranja, da bi zdravilo bolje prenašali.

**Zdravnika takoj obvestite, če opazite katerega od naslednjih simptomov, saj so lahko nekateri od njih znaki resne ali morda smrtno nevarne bolezni:**

- simptomi progresivne multifokalne levkoencefalopatije (PML), kot so zmedenost, težave z razmišljanjem, izgubljanje spomina, zamegljen vid ali izguba vida, zmanjšana moč, zmanjšan nadzor ali občutenje v eni roki ali nogi, spremenjen način hoje, izgubljanje ravnotežja (za podrobnejše informacije glejte poglavje 2) (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)
- simptomi vnetja trebušne slinavke (pankreatitis), kot so huda in trdovratna bolečina v trebuhu s siljenjem na bruhanje in bruhanjem ali brez njiju (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- oteženo dihanje ali kašelj (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- gripi podobni simptomi, ki jim sledi boleč rdeč ali vijoličast izpuščaj, ki se širi, in mehurji, vključno z obsežnim luščenjem kože (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov).
- sprememba v občutku ali občutljivosti, zlasti kože, odrevenelost, mravljinčenje, nelagodje, pekoč občutek, oslabelelost ali bolečina rok ali nog (nevropatija, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- občutek oslabelelosti (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- zaprtost (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- driska, bruhanje (pojavit se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov).
- mrzlica ali tresenje (pojavit se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov).
- občutek utrujenosti, pogosto odvajanje urina, večja žeja, povečan apetit z nehotnim izgubljanjem telesne mase in razdražljivost (to so lahko znaki hiperglikemije, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).
- neobičajne krvavitve ali modrice pod kožo, krvavitev po odvzemu krvi, ki je daljša od običajne, ali krvavitev iz dlesni (to so lahko znaki trombocitopenije, ki se lahko pojavi pri največ 1 od 10 bolnikov).
- glavoboli, občutek omotice, bledica (to so lahko znaki anemije, ki se lahko pojavi pri več kot 1 od 10 bolnikov).

Pojavijo se lahko naslednji neželeni učinki:

Pri zdravljenju z zdravilom Adcetris kot samostojnim zdravilom so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila belih krvnih celic
- okužba zgornjih dihal
- povečanje telesne mase
- okužba
- siljenje na bruhanje
- bolečine v trebuhu
- srbenje
- bolečine v mišicah
- oboleli ali boleči sklepi, otekli sklepi

**Pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)

- pljučnica
- boleče, kremno-rumene, dvignjene lise v ustih (ustni oprh)
- zmanjšanje števila trombocitov
- omotica
- mehurji, na katerih lahko nastaja skorja ali kraste
- povečana vrednost sladkorja v krvi
- povečane vrednosti jetrnih encimov
- neobičajno izpadanje ali tanjšanje las

**Občasni neželeni učinki** (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)

- sindrom tumorske lize – potencialno življenjsko nevarna bolezen, kjer se lahko pojavijo omotica, zmanjšano odvajanje urina, zmedenost, bruhanje, slabost, oteklost, zasoplost ali motnje srčnega ritma.
- nova ali ponavljajoča se okužba s citomegalovirusom (CMV)
- okužba v krvi (sepsa) in/ali septični šok (življenjsko nevarna oblika sepse)
- Stevens-Johnsonov sindrom in toksična epidermalna nekroliza - redka, resna bolezen, pri kateri se lahko pojavijo gripi podobni simptomi, ki jih spremlja boleč rdeč ali vijoličen izpuščaj, ki se širi, in mehurji, vključno z obsežnim luščenjem kože.
- zmanjšanje števila belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo
- poškodbe živcev in živčnih ovojnic (demyelinizacijska polinevropatija)

Pri zdravljenju z zdravilom Adcetris v kombinaciji s kemoterapevtskimi zdravili so poročali o naslednjih neželenih učinkih:

**Zelo pogosti neželeni učinki** (pojavi se lahko pri več kot 1 od 10 bolnikov)

- zmanjšanje števila belih krvnih celic
- zmanjšanje števila trombocitov
- zmanjšanje števila belih krvnih celic z zvišano telesno temperaturo
- okužba zgornjih dihal
- zmanjšanje telesne mase
- okužba
- siljenje na bruhanje
- bolečine v trebuhu
- neobičajno izpadanje ali redčenje las
- bolečine v mišicah
- oboleli ali boleči sklepi, otekli sklepi
- omotica
- zmanjšan tek
- nespečnost
- bolečine v kosteh
- mehurji, na katerih lahko nastajajo kraste

### **Pogosti neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 10 bolnikov)**

- okužba v krvi (sepsa) in/ali septični šok (življenjsko nevarna oblika sepse)
- pljučnica
- razjede ali vnetje ustne sluznice
- boleče, kremno-rumene, dvignjene lise v ustih (ustni oprh)
- srbenje
- povečana vrednost sladkorja v krvi
- povečane vrednosti jetrnih encimov

### **Občasni neželeni učinki (pojavi se lahko pri največ 1 od 100 bolnikov)**

- sindrom tumorske lize – potencialno življenjsko nevarno stanje, pri katerem se lahko pojavijo omotica, zmanjšano odvajanje urina, zmedenost, bruhanje, slabost, oteklota, zasoplost ali motnje srčnega ritma.
- Stevens-Johnsonov sindrom – redka, resna bolezen, pri kateri se lahko pojavijo gripi podobni simptomi, ki jih spremlja boleč rdeč ali vijoličen izpuščaj, ki se širi, in mehurji, vključno z obsežnim luščenjem kože.
- nova ali ponavljajoča se okužba s citomegalovirusom (CMV)

Če ste starejši bolnik (stari  $\geq 65$  let), se lahko resni neželeni dogodki pri vas pojavijo pogosteje.

### **Poročanje o neželenih učinkih**

Če opazite kateri koli neželeni učinek, se posvetujte z zdravnikom. Posvetujte se tudi, če opazite neželene učinke, ki niso navedeni v tem navodilu. O neželenih učinkih lahko poročate tudi neposredno na nacionalni center za poročanje, ki je naveden v [Prilogi V](#). S tem, ko poročate o neželenih učinkih, lahko prispevate k zagotovitvi več informacij o varnosti tega zdravila.

## **5. Shranjevanje zdravila Adcetris**

Zdravilo shranjujte nedosegljivo otrokom!

Tega zdravila ne smete uporabljati po datumu izteka roka uporabnosti, ki je naveden na nalepki viala in škatli poleg oznake EXP. Rok uporabnosti zdravila se izteče na zadnji dan navedenega meseca.

**Neodprta viala:** Shranjujte v hladilniku (2 °C–8 °C). Ne zamrzujte.  
Vialo shranjujte v originalni ovojnini za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

**Rekonstituirana/razredčena raztopina:** Uporabite takoj ali shranite v hladilniku (2 °C–8 °C) ter porabite v 24 urah.

Tega zdravila ne uporabljajte, če pred uporabo opazite kakršne koli trde delce ali obarvanost.

Zdravila ne smete odvreči v odpadno vodo ali med gospodinjske odpadke. Zdravilo bo zavrgel zdravnik ali medicinska sestra. Taki ukrepi pomagajo varovati okolje.

## **6. Vsebina pakiranja in dodatne informacije**

### **Kaj vsebuje zdravilo Adcetris**

- Zdravilna učinkovina je brentuksimab vedotin. Ena viala vsebuje 50 mg brentuksimaba vedotina. Po rekonstituciji en ml raztopine vsebuje 5 mg zdravila Adcetris.
- Druge sestavine so citronska kislina monohidrat, natrijev citrat dihidrat,  $\alpha, \alpha$ -trehaloza dihidrat in polisorb 80. Za dodatne informacije o natriju glejte poglavje 2.

## **Izgled zdravila Adcetris in vsebina pakiranja**

Zdravilo Adcetris je bela do belkasta pogača ali prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje v stekleni viali.

Eno pakiranje zdravila Adcetris vsebuje eno vialo.

### **Imetnik dovoljenja za promet z zdravilom**

Takeda Pharma A/S  
Dybendal Alle 10  
2630 Taastrup  
Danska

### **Izdelovalec**

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

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

Za vse morebitne nadaljnje informacije o tem zdravilu se lahko obrnete na predstavništvo imetnika dovoljenja za promet z zdravilom:

#### **België/Belgique/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

#### **България**

Такеда България  
Тел.: + 359 2 958 27 36

#### **Luxembourg/Luxemburg**

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

#### **Česká republika**

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

#### **Magyarország**

Takeda Pharma Kft.  
Tel: +361 2707030

#### **Danmark**

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

#### **Malta**

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

#### **Deutschland**

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

#### **Nederland**

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

#### **Eesti**

Takeda Pharma AS  
Tel: +372 6177 669

#### **Norge**

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

**Ελλάδα**

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

**Österreich**

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

**España**

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

**Polska**

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

**France**

Takeda France  
Tél: +33 1 46 25 16 16

**Portugal**

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

**Hrvatska**

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

**România**

Takeda Pharmaceuticals SRL  
Tel: +40 21 335 03 91

**Ireland**

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

**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

**Navodilo je bilo nazadnje revidirano**

Zdravilo je pridobilo tako imenovano “pogojno dovoljenje za promet”. To pomeni, da se pričakujejo dodatni dokazi o zdravilu.

Evropska agencija za zdravila bo vsaj enkrat letno ponovno pregledala nove podatke o tem zdravilu. Če bo potrebno, bo posodobljeno tudi navodilo za uporabo.

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.



Naslednje informacije so namenjene samo zdravstvenemu osebju:

### Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

### Odstranjevanje

Zdravilo Adcetris je namenjeno samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

### Navodila za rekonstitucijo

Eno enodmerno vialo morate rekonstituirati z 10,5 ml vode za injekcije do končne koncentracije 5 mg/ml. Ena viala vsebuje 10% prebitek, kar pomeni 55 mg zdravila Adcetris na vialo. Skupni volumen po rekonstituciji znaša 11 ml.

1. Tok usmerite proti steni viale in ne neposredno na pogačo ali prašek.
2. Nežno obračajte vialo, da olajšate raztapljanje. **NE STRESAJTE.**
3. Rekonstituirana raztopina v viali je bistra do rahlo opalescentna, brezbarvna raztopina s končno pH vrednostjo 6,6.
4. Rekonstituirano raztopino vizualno preglejte glede morebitne vsebnosti tujih delcev in/ali spremembe barve. V primeru, da opazite kar koli od tega, zdravilo zavržite.

### Priprava raztopine za infundiranje

Izvlomite ustrezno količino rekonstituiranega zdravila Adcetris iz vial(e) in jo dajte v infuzijsko vrečko, ki vsebuje raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, da dosežete končno koncentracijo zdravila Adcetris 0,4-1,2 mg/ml. Priporočeni volumen vehikla je 150 ml. Če rekonstituirano zdravilo Adcetris lahko razredčite tudi s 5% raztopino glukoze za injiciranje ali z raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje.

Vrečko nežno obrnite, da se raztopina, ki vsebuje zdravilo Adcetris, premeša. **NE STRESAJTE.**

Potem, ko ste izvlekli ustrezno količino rekonstituiranega zdravila, potrebnega za redčenje, ostanek v viali zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

Pripravljeni raztopini za infundiranje ali intravenskemu kompletu za infundiranje z zdravilom Adcetris ne dodajajte drugih zdravil. Infuzijsko linijo morate po dajanju zdravila sprati z raztopino natrijevega klorida 9 mg/ml (0,9%) za injiciranje, raztopino glukoze (5%) za injiciranje ali raztopino Ringerjevega laktata za injiciranje.

Po redčenju raztopino zdravila Adcetris takoj infundirajte s priporočeno hitrostjo infundiranja.

Skupni čas shranjevanja raztopine od rekonstitucije do infundiranja ne sme preseči 24 ur.

**PRILOGA IV**

**ZNANSTVENI ZAKLJUČKI IN PODLAGA ZA SPREMEMBO  
POGOJEV DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM**

## **Znanstveni zaključki**

Upoštevajoč poročilo Odbora za oceno tveganja na področju farmakovigilance (PRAC) o končnem poročilu zahtevane neintervencijske študije o varnostni zdravila po pridobitvi dovoljenja za promet (PASS) za zgoraj navedeno zdravilo (navedena zdravila) je Odbor za zdravila za uporabo v humani medicini (CHMP) sprejel naslednje znanstvene zaključke:

Trenutno je v razdelku 4.8 povzetka glavnih značilnosti zdravila (SmPC) glede varnostnega profila pri starejših bolnikih, zdravljenih s samostojnim zdravljenjem z brentuksimabom vedotinom, navedeno: »Varnostni profil pri starejših bolnikih se je ujema z varnostnim profilom pri odraslih bolnikih.« Na osnovi informacij, ki jih je priskrbel imetnik dovoljenja za promet z zdravilom, ta navedba ni ustrezna. Incidenca pljučnice, febrilne nevtropenije in nevtropenije je bila precej drugačna pri bolnikih, starih 65 let ali več, kot pri bolnikih, mlajših od 65 let. Poleg tega imetnik dovoljenja za promet z zdravilom navaja, da je starost pomemben dejavnik tveganja za pojav neželenih učinkov, med drugimi tudi nevtropenije in febrilne nevtropenije.

Glede na razpoložljive podatke v zvezi s končnim poročilom študije PASS odbor PRAC meni, da je treba spremeniti informacije o zdravilu.

Odbor CHMP se strinja z znanstvenimi zaključki odbora PRAC.

## **Podlaga za spremembe pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zdravilom**

Na podlagi znanstvenih zaključkov za rezultate študije za zgoraj navedeno zdravilo (navedena zdravila) odbor CHMP meni, da je razmerje med koristjo in tveganjem teh zdravil (tega zdravila) nespremenjeno ob upoštevanju predlaganih sprememb v informacijah o zdravilu.

Odbor CHMP zato meni, da je potrebna sprememba pogojev dovoljenja (dovoljenj) za promet z zgoraj navedenim zdravilom (navedenimi zdravili).