

I PIELIKUMS
ZĀĻU APRAKSTS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADCETRIS 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

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

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

ADCETRIS ir antiviēlas-zāļu konjugāts, kura sastāvā ietilpst monoklonālā antiviēla, kas piesaistās pie CD30 antigēna (rekombinētais himēriskais imūnglobulīns G1 [IgG1], izveidota, izmantojot rekombinantās DNS tehnoloģiju, Ķīnas kāmjū olnīcu šūnās), kas ir kovalenti piesaistīta antimikrotubulārai vielai monometilauristatīnam E (MMAE).

Palīgviēla ar zināmu iedarbību

Katrs flakons satur apmēram 13,2 mg nātrija.

Pilnu palīgviēlu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai.

Balts vai gandrīz balts pulvera gabals vai pulveris.

4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

4.1. Terapeitiskās indikācijas

Hodžkina limfoma

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

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

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

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

Sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma

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

ADCETRIS ir indicēts recidivējošas vai refraktāras sALCL ārstēšanai pieaugušiem pacientiem.

Ādas T-šūnu limfoma

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

4.2. Devas un lietošanas veids

ADCETRIS jāievada vēža ārstēšanas līdzekļu lietošanā pieredzējuša ārsta uzraudzībā.

Devas

Iepriekš neārstēta HL

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

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

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

HL ar paaugstinātu recidīva vai progresēšanas risku

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

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

Recidivējošs vai refraktārs HL

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

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

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

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

Iepriekš neārstēta sALCL

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

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

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

Recidivējošs vai refraktārs sALCL

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

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

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

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

CTCL

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

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

Vispārīgi

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

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

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

Devas pielāgošana

Neitropēnija

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

1. tabula. Dozēšanas ieteikumi neitropēnijas gadījumos ar monoterapiju

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

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

2. tabula. Dozēšanas ieteikumi neitropēnijas gadījumos kombinētās terapijas laikā

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

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

Perifērā neiropātija

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

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

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

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

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

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

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

Īpašas pacientu populācijas

Nieru un aknu darbības traucējumi

Kombinētā terapija

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

Pacienti ar aknu darbības traucējumiem rūpīgi jānovēro, vai nerodas blakusparādības. Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto ADCETRIS kombinācijā ar AVD, ir 0,9 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 2 nedēļām. Ieteicamā sākuma deva pacientiem ar viegliem aknu darbības traucējumiem, kuri lieto ADCETRIS kombinācijā ar CHP, ir 1,2 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs, ik pēc 3 nedēļām. Nav klīnisko pētījumu datu par ADCETRIS lietošanu kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kam kopējais bilirubīna daudzums $> 1,5$ reizes pārsniedz normas augšējo robežu (*upper limit of normal - ULN*) (ja vien nav Gilberta sindroms) vai aspartāta aminotransferāze (ASAT) vai alanīna aminotransferāze (ALAT) > 3 reizes pārsniedz ULN vai > 5 reizes pārsniedz ULN, ja to

paaugstināšanos var pamatoti attiecināt uz HL klātbūtni aknās. Jāizvairās no ADCETRIS lietošanas kombinācijā ar ķīmijterapiju pacientiem ar mēreniem un smagiem aknu darbības traucējumiem.

Monoterapija

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

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediatriskā populācija

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

Lietošanas veids

Ieteicamo ADCETRIS devu ievada infūziju veidā 30 minūtēs.

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

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

4.3. Kontrindikācijas

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

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

4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

Progresējoša multifokāla leikoencefalopātija

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

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

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

Pankreatīts

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

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

Plaušu toksicitāte

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

Nopietnas infekcijas un oportūnistiskās infekcijas

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

Ar infūziju saistītās reakcijas

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

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

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

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

Audzēja līzes sindroms

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

Perifērā neiropātija

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

Hematoloģiskā toksicitāte

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

Febrila neitropēnija

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

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

Smagas ādas blakusparādības (SCARs - *severe cutaneous adverse reactions*)

Lietojot ADCETRIS, ziņots par SCARs, ieskaitot Stīvensa-Džonsona sindromu (SJS - *Stevens-Johnson syndrome*), toksisko epidermālo nekrolīzi (TEN) un zāļu reakciju ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS – *drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*). Ir bijuši ziņojumi par letāliem SJS un TEN iznākumiem. Ja konstatēts SJS, TEN vai DRESS, ārstēšana ar ADCETRIS jāpārtrauc un jānozīmē atbilstoša medikamentoza ārstēšana.

Kuņģa-zarnu trakta komplikācijas

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

Hepatotoksicitāte

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

Hiperglikēmija

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

Ekstravazācija infūzijas vietā

Intravenozas infūzijas laikā ir notikusi ekstravazācija. Ņemot vērā ekstravazācijas iespēju, zāļu lietošanas laikā ieteicams rūpīgi uzraudzīt infūzijas vietu, lai konstatētu iespējamu infiltrāciju.

Nieru un aknu darbības traucējumi

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

CD30+ CTCL

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

Nātrija saturs palīgvielās

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

Izsekojamība

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

4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi

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

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

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

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

Doksorubicīns, vinblastīns un dakarbazīns (AVD)

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

Vienlaicīga lietošana neietekmēja AVD koncentrāciju plazmā.

Ciklofosfamīds, doksorubicīns un prednizons (CHP)

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

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

Bleomicīns

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

4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti

Sievietēm reproduktīvā vecumā

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

Grūtniecība

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

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

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

Barošana ar krūti

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

Nevar izslēgt risku jaundzimušajam/zīdaiņiem.

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

Fertilitāte

Neklīniskajos pētījumos ārstēšana ar brentuksimaba vedotīnu izraisīja testikulāru toksicitāti, un var ietekmēt vīriešu fertilitāti. Pierādīts, ka MMAE piemīt aneugēniskas īpašības (aneuploidijai līdzīgi hromosomu traucējumi) (skatīt 5.3. apakšpunktu). Tādēļ vīriešiem pirms ārstēšanas uzsākšanas ar šīm

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

4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus

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

4.8. Nevēlamās blakusparādības

Drošuma profila kopsavilkums

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

Monoterapija

Kopējā datu apkopojumā par ADCETRIS monoterapiju HL, sALCL un CTCL pētījumos (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN-006, C25001, C25006 un C25007, skatīt 5.1. apakšpunktu) visbiežāk ziņotās blakusparādības ($\geq 10\%$) bija infekcijas, perifēra sensora neiropātija, slikta dūša, nogurums, caureja, drudzis, neitropēnija, augšējo elpceļu infekcija, artralģija, izsitumi, klepus, vemšana, nieze, perifēra motora neiropātija, ar infūziju saistītas reakcijas, aizcietējums, aizdusa, mialģija, samazināta ķermeņa masa un sāpes vēderā.

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

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

Drošuma dati pacientiem, kas tika ārstēti ar ADCETRIS (SGN35-006, skatīt 5.1. apakšpunktu) bija līdzīgi tiem, kas iegūti kombinētos galvenajos 2. fāzes pētījumos, izņemot perifēro motoru neiropātiju, kas tika novērota biežāk (28%, salīdzinot ar 9% galvenajos 2. fāzes pētījumos) un galvenokārt bija 2.pakāpes. Šiem pacientiem biežāk tika novērota arī artralģija, 3.pakāpes anēmija un muguras sāpes, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika novēroti kombinētos galvenajos 2.fāzes pētījumos.

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

Kombinēta terapija

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

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

kaulu sāpes, izsitumi, klepus, aizdusa, artralģija, mialģija, sāpes mugurā, perifēra motora neiropātija, augšējo elpceļu infekcija un reibonis.

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

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

Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

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

5. tabula. ADCETRIS nevēlamās blakusparādības

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (monoterapija)	Nevēlamās blakusparādības (kombinēta terapija)
Infekcijas un infestācijas		
Ļoti bieži	Infekcija ^a , augšējo elpceļu infekcija	Infekcija ^a , augšējo elpceļu infekcija
Bieži	<i>Herpes zoster</i> , pneimonija, <i>herpes simplex</i> , mutes kandidoze	Pneimonija, mutes kandidoze, sepse/septisks šoks, <i>herpes zoster</i>
Retāk	<i>Pneumocystis jiroveci</i> pneimonija, stafilokoku izraisīta bakterēmija, citomegalovīrusa (CMV) infekcija vai reaktivācija, sepse/septisks šoks	<i>Herpes simplex</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> pneimonija
Biežums nav zināms	Progresīva multifokāla leikoencefalopātija	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Neitropēnija	Neitropēnija ^a , anēmija, febrila neitropēnija
Bieži	Anēmija, trombocitopēnija	Trombocitopēnija
Retāk	Febrila neitropēnija	
Imūnās sistēmas traucējumi		
Retāk	Anafilaktiska reakcija	Anafilaktiska reakcija
Vielmaiņas un uztures traucējumi		
Ļoti bieži		Samazināta ēstgriba
Bieži	Hiperglikēmija	Hiperglikēmija
Retāk	Audzēja sabrukšanas sindroms	Audzēja sabrukšanas sindroms
Psihiskie traucējumi		
Ļoti bieži		Bezmiegs
Nervu sistēmas traucējumi		
Ļoti bieži	Perifēra sensora neiropātija, perifēra motora neiropātija	Perifēra sensora neiropātija ^a , perifēra motora neiropātija ^a , reibonis
Bieži	Reibonis	
Retāk	Demielinizējoša polineuropātija	

Orgānu sistēmu klasifikācija	Nevēlamās blakusparādības (monoterapija)	Nevēlamās blakusparādības (kombinēta terapija)
Elpošanas sistēmas traucējumi, krūšu kurvja un videnes slimības		
Ļoti bieži:	Klepus, aizdusa	Klepus, aizdusa
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi		
Ļoti bieži	Slikta dūša, caureja, vemšana, aizcietējums, sāpes vēderā	Slikta dūša, aizcietējums, vemšana, caureja, sāpes vēderā, stomatīts
Reti	Akūts pankreatīts	Akūts pankreatīts
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi		
Bieži	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes/aspartāta aminotransferāzes (ALAT/ASAT) līmenis	Paaugstināts alanīna aminotransferāzes/aspartāta aminotransferāzes (ALAT/ASAT) līmenis
Ādas un zemādas audu bojājumi		
Ļoti bieži	Izsitumi ^a , nieze	Alopēcija, izsitumi ^a
Bieži	Alopēcija	Nieze
Retāk	Stīvensa-Džonsona sindroms/toksiska epidermas nekrolīze	Stīvensa-Džonsona sindroms ^b
Nav zināmi	Zāļu reakcija ar eozinofiliju un sistēmiskiem simptomiem (DRESS)	
Skeleta-muskuļu un saistaudu sistēmas bojājumi		
Ļoti bieži	Artralģija, mialģija	Kaulu sāpes, artralģija, mialģija, sāpes mugurā
Bieži	Sāpes mugurā	
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā		
Ļoti bieži	Nogurums, drudzis, ar infūziju saistītas reakcijas ^a	Nogurums, drudzis
Bieži	Drebuļi	Ar infūziju saistītas reakcijas ^a , drebuļi.
Nav zināmi	Ekstravazācija infūzijas vietā ^c	
Izmeklējumi		
Ļoti bieži	Samazināta ķermeņa masa	Samazināta ķermeņa masa

a. Atspoguļo vēlamo terminu apkopojumu.

b. Toksiska epidermas nekrolīze netika novērota, lietojot kombinētu terapiju.

c. Ekstravazācijas rezultātā var rasties ādas apsārtums, sāpes, pietūkums, pūšļi, ādas lobīšanās vai celulīts infūzijas vietā vai ap to.

Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

Neitropēnija un febrila neitropēnija

Monoterapija

Klīniskajos pētījumos neitropēnijas dēļ 13% pacientu zāļu devas ievadīšanu atlika. Par 3. pakāpes neitropēniju tika ziņots 13% pacientu un par 4. pakāpes neitropēniju tika ziņots 5% pacientu. Vienam pacientam neitropēnijas dēļ bija nepieciešama devas samazināšana un 1 pacients neitropēnijas dēļ terapiju pārtrauca.

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

Galvenā 2. fāzes pētījuma populācijā (SG035-0003 un SG035-0004), mediānais 3. vai 4. pakāpes neitropēnijas ilgums bija ierobežots (1 nedēļa); 2% pacientu bija 4. pakāpes neitropēnija, kas ilga

≥ 7 dienas. Mazāk kā pusei pacientu galvenā 2. fāzes pētījuma populācijā ar 3. vai 4. pakāpes neitropēniju novēroja īslaicīgi saistītas infekcijas, un lielākā daļa no īslaicīgi saistītajām infekcijām bija 1. vai 2. pakāpes.

Kombinēta terapija

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

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

Smagas infekcijas un oportūnistiskās infekcijas

Monoterapija

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

Kombinēta terapija

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

Perifērā neiropātija

Monoterapija

Klīniskajos pētījumos terapijas izraisīta neiropātija tika novērota 57% populācijas, perifērā motorā neiropātija tika novērota 13% pacientu. Perifērās neiropātijas dēļ terapija tika pārtraukta 15%, deva samazināta 15% un devas ievadīšana atlikta 16% pacientu. Pacientiem, kam novēroja perifēro neiropātiju, mediānais laiks līdz perifērās neiropātijas sākumam bija 12 nedēļas. Mediānais terapijas ilgums pacientiem, kam terapija tika pārtraukta perifērās neiropātijas dēļ, bija 11 cikli.

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

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

Kombinēta terapija

ADCETRIS klīniskajā pētījumā kā kombinētā terapijā ar AVD terapijas izraisīta neiropātija tika novērota 67% no populācijas; perifēra motora neiropātija tika novērota 11% pacientu. 7% pacientu perifērās neiropātijas dēļ nācās pārtraukt ārstēšanu, 21% samazināt devu un 1% pacientu aizkavēt devu. Pacientiem, kam novēroja perifēro neiropātiju, vidējais perifērās neiropātijas parādīšanās laiks

bija 8 nedēļas. Pacienti, kas perifērās neiropātijas dēļ pārtrauca ārstēšanu, vidēji saņēma 8 ADCETRIS devas +AVD (A+AVD), pirms tika pārtraukta vienu vai vairāku zāļu lietošana.

Pacientiem, kam novēroja perifēro neiropātiju, vidējais atkārtotas pārbaudes laiks no ārstēšanas beigām līdz pēdējam novērtējumam, bija apmēram 286 nedēļas. Pēdējās novērtēšanas laikā vairumam pacientu (86%), kam novēroja perifēro neiropātiju, tika novērota perifērās neiropātijas simptomu izzušana vai uzlabošanās. Vidējais laiks no perifērās neiropātijas simptomu parādīšanās līdz to izzušanai vai uzlabojumam bija 17 nedēļas (no 0 nedēļas līdz 283 nedēļas).

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

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

Ar infūziju saistītas reakcijas

Monoterapija

ISR, tādas kā galvassāpes, izsitumi, sāpes mugurā, vemšana, drebuļi, slikta dūša, aizdusa, nieze un klepus bija ziņotas 12% pacientu. Tika ziņots par anafilaktiskām reakcijām (skatīt 4.4. apakšpunktu). Anafilaktiskas reakcijas simptomi var ietvert, bet neaprobežojas ar, nātreni, angioneirotisko tūsku, hipotensiju un bronhu spazmām.

Kombinēta terapija

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

Imunogenitāte

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

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

Monoterapijas pētījums C25002

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

Kombinētas terapijas pētījums C25004

Pētījumā C25004 pozitīva ADA rādītāja biežums bija zems; 4 pacienti (vecumā ≥ 12 gadiem) no 59 pacientiem kļuva īslaicīgi ADA pozitīvi, un neviens pacients nekļuva pastāvīgi ADA pozitīvs. Ņemot vērā nelielo pacientu skaitu, kuriem īslaicīgi bija pozitīvs ADA rādītājs, nevar izdarīt secinājumus par ADA ietekmi uz efektivitāti.

Pediatriskā populācija

Monoterapijas pētījums C25002

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

Kombinētas terapijas pētījums C25004

Drošums tika vērtēts atklātā daudzcentru pētījumā 59 pediatriskajiem pacientiem vecumā no 6 līdz 17 gadiem ar iepriekš neārstētu klasisku progresējošu CD30+ HL, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju (skatīt 5.1. apakšpunktu). Šajā pētījumā netika ziņots par jauniem drošuma apsvērumiem. Šajā pētījumā visbiežāk novērotā nopietnā blakusparādība bija febrila neitropēnija (17%). G-CSF profilakse tika apsvērta pēc ārsta ieskatiem. Par perifērās neitropēnijas gadījumiem šajā pētījumā (pēc standartizētā MedDRA aptaujas) tika ziņots 24% pediatrisko pacientu.

Gados vecāki cilvēki

Monoterapija

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

Kombinēta terapija

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

Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

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

4.9. Pārdozēšana

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

5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju līdzekļi, monoklonālās antivielas un antivielas-zāļu konjugāti, ATK kod: L01FX05.

Darbības mehānisms

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

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

Nav izslēgta citu ar antivielām saistīto funkciju loma darbības mehānismā.

Farmakodinamiskā iedarbība

Sirds elektrofizioloģija

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

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

Klīniskā efektivitāte un drošums

Hodžkina limfoma

Pētījums C25003

ADCETRIS drošums un efektivitāte tika vērtēti randomizētā, atvērtā, 2 grupu, daudzcentru pētījumā ar 1334 pacientiem ar progresīvu iepriekš neārstētu HL, kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīnu

[A], vinblastīnu [V] un dakarbazīnu [D] [AVD]. Pacienti ar nodulāru limfocītu dominējošu HL (NLPHL) tika izslēgti no pētījuma. Visiem pacientiem bija histoloģiski apstiprināta CD30-ekspresējoša slimība. Sešdesmit diviem procentiem pacientu bija ekstranodāli veidojumi. No 1334 pacientiem 664 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ADCETRIS +AVD grupā un 670 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ABVD (doksorubicīns [A], bleomicīns [B], vinblastīns [V] un dakarbazīns [D]) apakšgrupā un stratificēti pēc Starptautiskā prognožu faktora projekta (*International Prognostic Factor Project – IPFP*) riska faktoru skaita un reģiona. Katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā pacienti saņēma 1,2 mg/kg ADCETRIS intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs + doksorubicīnu 25 mg/m², vinblastīnu 6 mg/m² un dakarbazīnu 375 mg/m². Vidēji tika saņemti 6 ārstēšanas cikli (no 1 līdz 6 cikliem). 6 tabulā norādīts pacientu un slimības raksturojuma kopsavilkums sākumstāvoklī.

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

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

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

a. Pēc Annas Arboras (*Ann Arbor*) stadiju klasifikācijas.

b. IPFP - Starptautiskais prognožu faktora projekts (*International Prognostic Factor Project*).

Primārais pētījuma C25003 mērķa kritērijs bija Neatkarīgas pārskata organizācijas (*Independent review facility – IRF*) modificēts PFS (mPFS), kas tika definēts kā laiks no randomizēšanas līdz slimības progresēšanai, nāvei vai pierādījumam, ka ir nepilnīga atbildes reakcija (*non-complete response -non-CR*), pēc IRF pēc pirmās izvēles terapijas beigām, kam sekoja pretvēža terapija. Par

modificētā notikuma laiku tika uzskatīts datums, kad pirmo reizi pēc pirmās izvēles terapijas pabeigšanas ar pilnīgu atbildes (CR) trūkumu, definēts kā *Deauville* vērtējums ≥ 3 , veikta pirmā PET skenēšana. Pēc IRF mediānais modificētā PFS novērtējums netika sasniegts nevienā no terapijas apakšgrupām. Rezultāts ārstēšanai paredzētajā populācijā (*intent-to-treat-ITT*) uzrādīja statistiski ievērojamu uzlabojumu modificētajā PFS ADCETRIS + AVD grupā, ar stratificēto riska attiecību 0,770 (95% TI, 0,603; 0,983, $p = 0.035$), norādot uz modificēta PFS gadījumu riska samazināšanu par 23% ADCETRIS + AVD grupā, salīdzinot ar ABVD grupu.

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

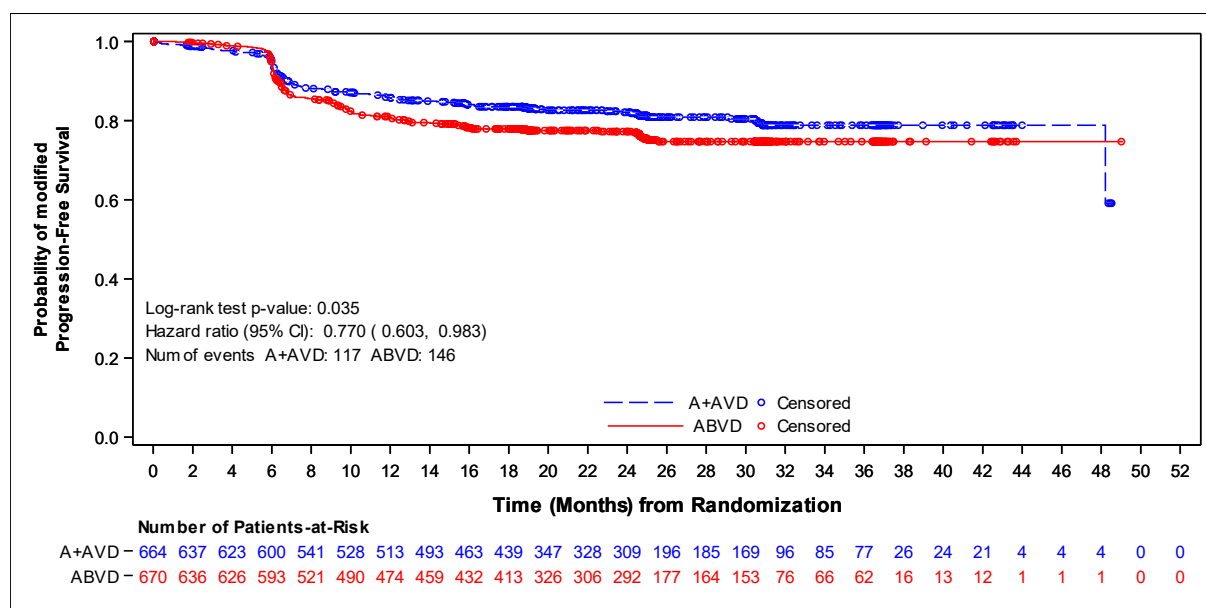
7. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu HL un ārstētu ar 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD 28 dienu cikla 1. un 15.dienā (ITT)

	Ārstēšanai paredzētā populācija (ITT)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratificētā riska attiecība un p-vērtība
Gadījumu skaits (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% TI [0,60, 0,98]) p-vērtība = 0,035
IRF noteiktais mPFS ^a 2.gadā (%)	82,1 (95% TI [78,8, 85,0])	77,2 (95% TI [73,7, 80,4])	
Kopējā dzīvildze ^b Nāves gadījumu skaits (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% TI [0,45, 1,18]) p-vērtība = 0,199

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

b. Dati no starposma OS analīzes.

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



Citi sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji, ieskaitot CR rādītāju un ORR randomizēšanas shēmas beigās, CR rādītāju pirmās izvēles terapijas beigās un negatīva PET rādītāju 2.cikla beigās, atbildes ilgumu (*duration of response-DOR*), pilnīgas remisijas ilgumu (*duration of complete remission-DOCR*), dzīvildzi bez slimības (*disease-free survival-DFS*) un dzīvildzi bez

blakusparādībām (*event-free survival-EFS*), bija ar tendenci par labu ADCETRIS + AVD grupai ITT populācijā.

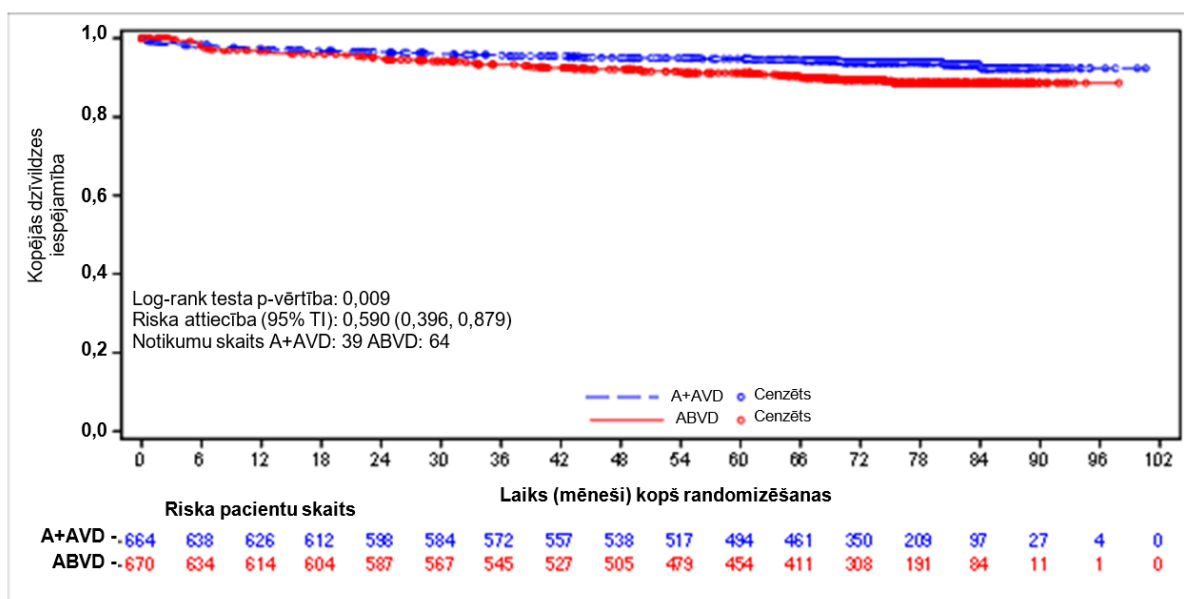
Iepriekš IRF noteiktā modificēta PFS apakšgrupas analīze neliecināja par klīniski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām gados vecāku cilvēku populācijā (pacienti ≥ 60 gadus veci [n = 186] [RA = 1,00, 95% TI (0,58, 1,72)] un ≥ 65 gadus veci [n = 122] [RA = 1,01, 95% TI (0,53, 1,94)]) un pacienti bez ekstranodālām vietām (n = 445) (RA = 1,04, 95% TI [0,67, 1,62]).

2021. gada 1. jūnijā, aptuveni 5 gadus pēc pēdējā pacienta uzņemšanas, rezultāti ITT populācijā uzrādīja statistiski nozīmīgu OS uzlabošanu ADCETRIS + AVD grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar ABVD [RA = 0,59, 95% TI (0,396; 0,879)], skatīt 2. attēlu.

III stadijas populācijā OS rezultāti liecināja par nāves riska samazināšanos A+AVD grupā par 14%, salīdzinot ar pacientiem ABVD grupā (RA = 0,86, 95% TI [0,452, 1,648]); IV stadijas populācijā nāves risks samazinājās par 52% (RA = 0,48, 95% TI [0,286, 0,799]). OS apakšgrupu analīze neuzrādīja klīniski nozīmīgu atšķirību starp abām ārstēšanas grupām pacientiem bez ekstranodālām vietām (n = 445) (RA = 1,18, 95% TI [0,641, 2,187]).

OS mediāna netika sasniegta ne A+AVD, ne ABVD pacientiem [95% TI (NE; NE)].

2.attēls. Kopējā dzīvildze (ADCETRIS + AVD salīdzinot ar ABVD) (ITT, pārbaude pēc 6 gadiem (mediāna))



Tika veikta OS aprakstošā analīze, izmantojot datus ar vidējo OS novērošanu vairāk nekā 7 gadus. ITT populācijā proporcionāli mazāka daļa pacientu, kas randomizēti A + AVD, bija miruši (44 nāves gadījumi, 7%), salīdzinot ar pacientiem, kuri tika randomizēti ABVD (67 nāves gadījumi, 10%; RA = 0,61, 95% TI [0,414, 0,892]). Līdzīgs III stadijas pacientu īpatsvars, kas randomizēti A+AVD (20 nāves gadījumi, 8%) un ABVD (20 nāves gadījumi, 8%), bija miruši (RA = 1,00, 95% TI [0,540, 1,866]). Proportcionāli mazāka IV stadijas pacientu daļa, kas tika randomizēti A + AVD (24 nāves gadījumi, 6%), bija miruši, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika randomizēti ABVD (46 nāves gadījumi, 11%; RA = 0,48, 95% TI [0,291, 0,784]).

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

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

Pētījums SGN35-005

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

Piemērotajiem pacientiem bija jābūt vismaz vienam no sekojošiem riska faktoriem:

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

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

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

a. Refraktārai slimībai, vai progresēšana vai recidīvs pēc pirmās izvēles terapijas.

b. Stratifikācijas faktori randomizējot.

Primārās analīzes primārā mērķa kritērija efektivitātes rezultāti apkopoti 9. tabulā. Primārais PFS mērķa kritērijs pēc IRF tika sasniegts un uzrādīja atšķirību mediānajā PFS par 18,8 mēnešiem par labu terapijas grupai.

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

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

^a. Uz primārās analīzes brīdī, mediānais pārbaudes laiks abām grupām bija 30 mēneši (diapazons, 0 līdz 50).

^b. Stratificētais *log-rank* tests netika veikts, lai noteiktu PFS uz vienu pētnieku.

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

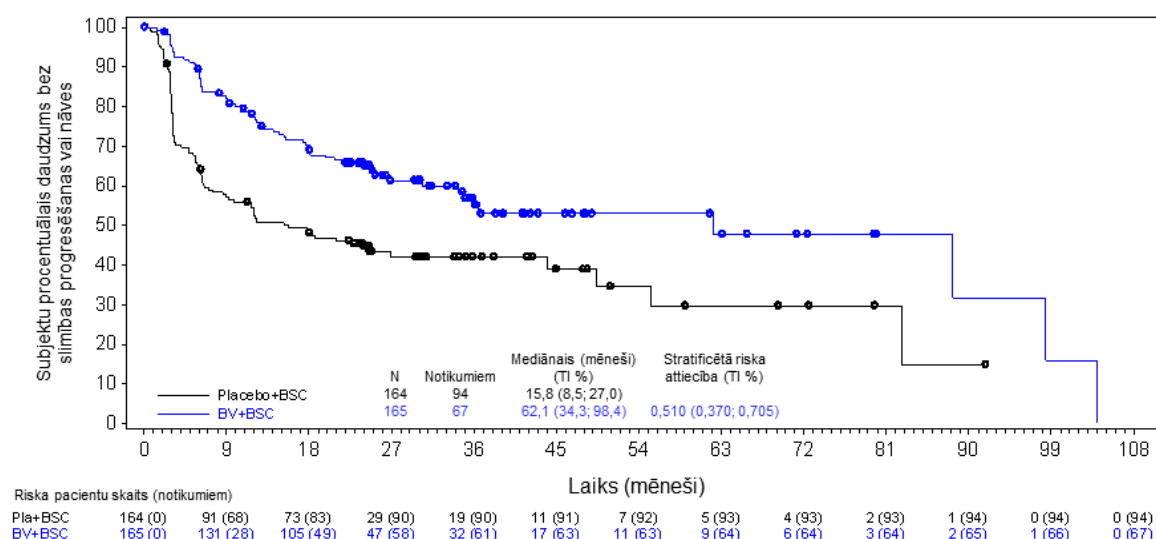
S tarp terapijas grupu un placebo nenovēroja dzīves kvalitātes atšķirības. Medicīnisko resursu izmantošanas (MRI) analīze norādīja, ka, ADCETRIS grupā salīdzinot ar placebo, pacientiem ar HL un palielinātu recidīva risku, hospitalizāciju skaits, pacientu vizīšu skaits uz poliklīnikām, kā arī pacientu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

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

Pētījuma slēgšanas laikā, apmēram 10 gadus pēc pirmā pacienta uzņemšanas, PFS pētnieka vērtējumā joprojām uzrādīja ieguvumu (Riska attiecība = 0,51 [95% TI (0,37, 0,71)]). Kopējās dzīvildzes rezultāti bija vienādi ar tiem, par kuriem ziņots primārās analīzes laikā (riskā attiecība = 1,11 [95% TI (0,72, 1,70)]).

3. attēlā parādīta PFS pētnieka vērtējumā ITT populācijā pētījuma slēgšanas laikā.

3. attēls. Kaplan-Meier PFS līkne uz vienu pētnieku (ITT, pētījuma noslēgums)



Post-hoc riska faktoru analīze

Post-hoc analīze tika veikta par primārās analīzes primāro mērķa kritēriju lai novērtētu palielināta riska ietekmi (risku faktoru skaita) uz klīnisko ieguvumu (10. tabula). Zīmīgākie šo analīžu riska faktori bija:

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

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

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

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

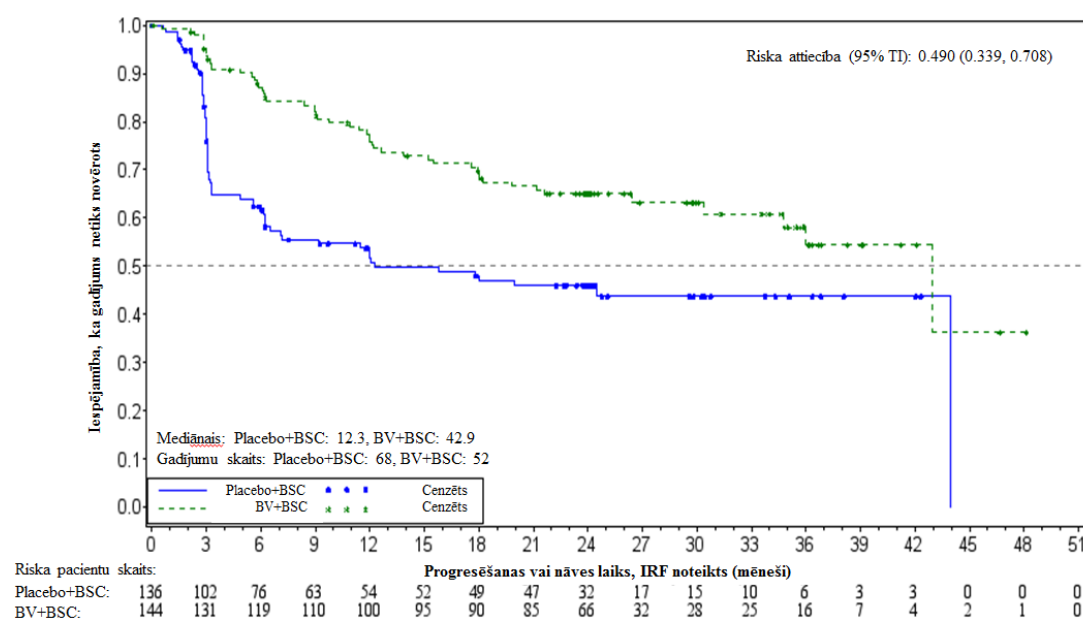
a. Nāve bez iepriekšējas slimības progresēšanas vai vairāk kā vienu nokavētu novērtējuma vizīti.

b. Rezultāti no nestratificētas analīzes.

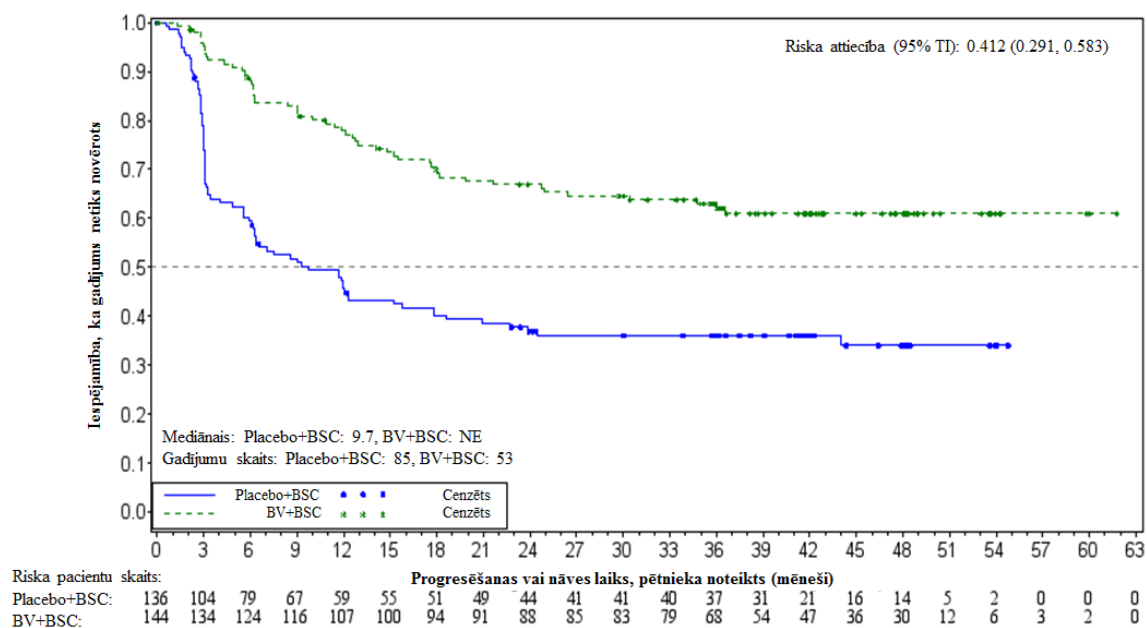
c. Nāve jebkāda iemesla dēļ.

Atjaunotās analīzes laikā (3 gadus pēc pārbaudes) pacientiem ar 2 vai vairāk riska faktoriem PFS riska attiecība, IRF noteikta, bija 0,49 (95% TI [0,34; 0,71]) un PFS riska attiecība, pētnieka noteikta, bija 0,41 (95% TI [0,29; 0,58]) (skatīt 4. un 5. attēlu).

4. attēls. Kaplan-Meier PFS līkne, IRF noteikta, pacientiem ar ≥ 2 riska faktoriem (3 gadu novērošana)



5. attēls. Kaplan-Meier PFS līkne, pētnieka noteikta, pacientiem ar ≥ 2 riska faktoriem (3 gadu novērošana)



Pētījuma slēgšanas laikā, apmēram 10 gadus pēc pirmā pacienta uzņemšanas, PFS pētnieka vērtējumā riska attiecība pacientiem ar 2 vai vairāk riska faktoriem bija 0,41 (95% TI [0,29, 0,58]). PFS pētnieka vērtējumā riska attiecība pacientiem ar 3 vai vairāk riska faktoriem bija 0,38 (95% TI [0,25, 0,59]). Kopējie dzīvildzes rezultāti saglaājās vienādi ar tiem, kas novēroti primārās analīzes laikā.

Pētījums SG035-0003

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

b. Nebija novērtējams.

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

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

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

Pētījums C25007

4.fāzes vienas grupas pētījums tika veikts pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru HL (n = 60), kas iepriekš saņēmuši vismaz vienu ķīmijterapijas shēmu un ārstēšanas uzsākšanas brīdī ar ADCETRIS netika uzskatīti par SCT vai vairāku sastāvdaļu ķīmijterapijas kandidātiem. Piemērotiem pacientiem iepriekš netika veikta SCT. Mediānais ciklu skaits bija 7 (robežās no 1 līdz 16 cikliem). Pacienti tika ārstēti ar 1,8 mg/kg ADCETRIS ik pēc 3 nedēļām.

Primārās analīzes primārā mērķa kritērija novērtēšanas laikā objektīvās atbildes reakcijas rādītājs (ORR) pēc IRF novērtējuma ITT grupā bija 50% (95% TI, 37; 63%). Labākā kopējā atbilde CR tika novērota 7 pacientiem (12%); PR tika novērota 23 pacientiem (38%). No šiem 30 pacientiem, mediānais atbildes laiks, kas tika definēts, kā laiks no pirmās devas lietošanas līdz pirmajam PR vai CR, bija 6 nedēļas (robežās no 5 līdz 39 nedēļām). Mediānais laiks līdz labākajai kopējai atbildei, kas tika definēta, kā laiks no pirmās devas lietošanas līdz klīniski labākajai atbildei CR vai PR, bija 11 nedēļas (robežās no 5 līdz 60 nedēļām). Divdesmit astoņi pacienti (47%) pēc mediāni 7 ārstēšanas cikliem ar ADCETRIS (robežās no 4 līdz 16 cikliem) saņēma SCT. 32 pacienti (53%), kuri nesaņēma turpmāk SCT, arī saņēma mediāni 7 ārstēšanas ciklus ar ADCETRIS (robežās no 1 līdz 16 cikliem).

No 60 pētījumā iesaistītiem pacientiem, 49 pacienti (82%) saņēma > 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju un 11 pacienti (18%) saņēma 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju. Pēc IRF novērtējuma, ORR rādītājs pacientu grupā, kas saņēma > 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju bija 51% (95% TI, [36%; 66%]) un pacientu grupā, kas saņēma 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju bija 45% (95% TI, [17%; 77%]). Pacientu grupā, kas saņēma > 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju, labākā kopējā atbilde CR tika novērota 6 pacientiem (12%); PR tika novērota 19 pacientiem (39%). Pacientu grupā, kas saņēma 1 iepriekšēju vēža ārstēšanas terapiju CR tika novērota 1 pacientiem (9%); PR tika novērota 4 pacientiem (36%). No 49 pacientiem, kas saņēma > 1 iepriekšējās ārstēšanas kursu, 22 pacienti (45%) saņēma sekojošu SCT; no 11 pacientiem, kas saņēma 1 iepriekšēju ārstēšanu, 6 pacienti (55%) saņēma sekojošu SCT.

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

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

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

Pētījums SGN35-006 (atkārtotas ārstēšanas pētījums)

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

Sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma

Pētījums SGN35-014

ADCETRIS efektivitāte un drošums tika vērtēts randomizētā, dubultaklā, divkārtslēptā, ar aktīvo vielu kontrolētā, daudzcentru pētījumā 452 pacientiem ar iepriekš neārstētu CD30+ PTCL kombinācijā ar ciklofosfamīdu [C], doksorubicīnu [H] un prednizonu [P] (CHP). Lai pacientu reģistrētu pētījumam, bija nepieciešama CD30 ekspresija $\geq 10\%$ vienā imūnhistoķīmijā. Tika iekļauti tikai pacienti ar CD30+ PTCL, kuriem bija piemērota shēma ar ciklofosfamīdu [C], doksorubicīnu [H], vinkristīnu [O] un prednizonu [P] (CHOP). ADCETRIS + CHP kombinācija nav pētīta visiem PTCL apakštipiem. Pētījumam reģistrētos PTCL apakštipus skatīt 13. tabulā. No 452 pacientiem 226 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ārstēšanas ar ADCETRIS + CHP grupā, un 226 pacienti pēc nejaušības principa tika iedalīti ārstēšanas ar CHOP grupā. Randomizācija tika stratificēta pēc ALK-pozitīvas sALCL salīdzinājumā ar visiem citiem apakštipiem un pēc Starptautiskā prognožu indeksa (*International Prognostic Index* – IPI) vērtējuma. Pacientus ārstēja ar ADCETRIS 1,8 mg/kg, ievadot intravenozas infūzijas veidā 30 minūtēs katra 21 dienas cikla 1. dienā, + CHP (ciklofosfamīds 750 mg/m² ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā; doksorubicīns 50 mg/m² ik pēc 3 nedēļām intravenozas infūzijas veidā; un prednizons 100 mg no 1. līdz 5. dienai katrā 3 nedēļu ciklā, iekšķīgi) 6-8 ciklus. Mediānais saņemto ciklu skaits bija 6 (diapazonā no 1 līdz 8 cikliem); 70% pacientu saņēma 6 terapijas ciklus un 18% saņēma 8 terapijas ciklus. 13. tabulā ir pacientu un slimības raksturojumu kopsavilkums sākumstāvoklī.

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

Pacientu raksturojums	ITT populācija		sALCL populācija ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Vecuma mediāna (diapazons)	58,0 (18–85)	58,0 (18–83)	55,0 (18–85)	54,0 (18–83)
≥ 65 gadus veci pacienti (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Vīrieši, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG stāvoklis, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Slimības raksturojums				
Diagnoze atbilstoši vietēji veiktam novērtējumam, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK- pozitīva	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK- negatīva	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifēro T šūnu limfoma (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimūnblastiska T šūnu limfoma (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Pieaugušo T šūnu leikoze/limfoma (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Ar enteropātiju saistītā T šūnu limfoma (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Laika mediāna no diagnozes noteikšanas līdz pirmajai devai, mēneši (diapazons)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Slimības stadija PTCL sākotnējā diagnozes brīdī, n (%)				
I stadija	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
II stadija	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
III stadija	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
IV stadija	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI vērtējums				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Ekstranodāli veidojumi diagnozes uzstādīšanas laikā, n (%)				
≤ 1 vieta	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 vieta	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Kaulu smadzeņu biopsija – limfomas veidojumi sākumstāvoklī, n (%)				
Jā	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nē	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

a. Saskaņā ar PVO 2008. gada klasifikāciju.

b. Pacientiem ar lokāli diagnosticētu sALCL.

Primārais pētījuma SGN35-014 mērķa kritērijs bija *IRF* PFS, kas tika definēts kā laiks no randomizēšanas dienas līdz dienai, kad pirmo reizi dokumentēta slimības progresēšana, jebkāda iemesla izraisīta nāve vai sekojoša pretvēža ķīmijterapija reziduālas vai progresējošas slimības ārstēšanai – atkarībā no tā, kurš notiek vispirms. Konsolidētās staru terapijas saņemšanu pēc ārstēšanas, ķīmijterapiju pēc ārstēšanas, nolūkā mobilizēt perifēro asiņu cilmes šūnas vai konsolidētu autologo vai alogēno cilmes šūnu transplantāciju, neuzskatīja par slimības progresēšanu vai jaunas pretvēža terapijas sākšanu.

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

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

IRF PFS pacientiem ar centralizēti apstiprinātu sALCL bija iepriekš noteikts galvenais sekundārais mērķa kritērijs. *IRF* PFS mediāna bija 55,7 mēneši ADCETRIS + CHP grupā, salīdzinot ar 54,2 mēnešiem CHOP grupā. Stratificētā riska attiecība bija 0,59 (95% TI: 0,42; 0,84), kas atbilst statistiski nozīmīgam PFS notikumu riska samazinājumam par 41%, salīdzinot ar CHOP grupu (p vērtība = 0,003) (skatīt 6. attēlu un 14. tabulu).

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

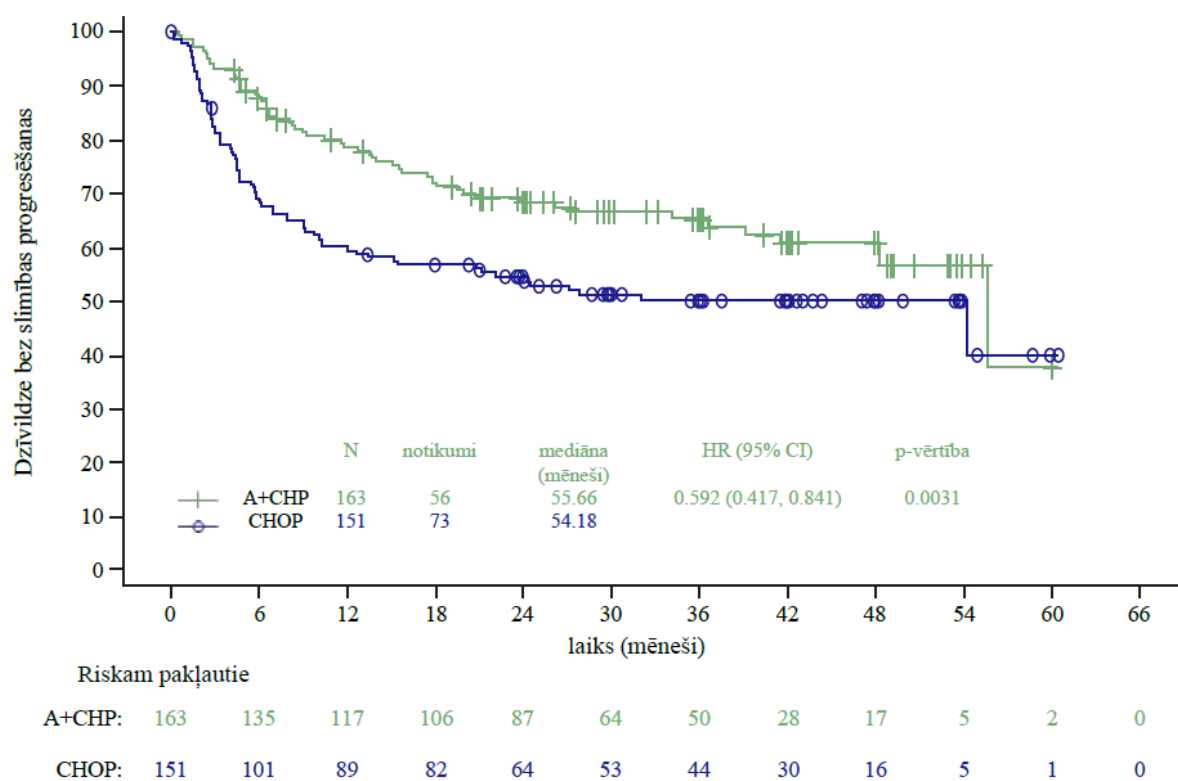
14. tabula. Efektivitātes rezultāti pacientiem ar iepriekš neārstētu sALCL, lietojot ADCETRIS 1,8 mg/kg 3 nedēļu cikla 1. dienā (ITT populācija) (primārā analīze)

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

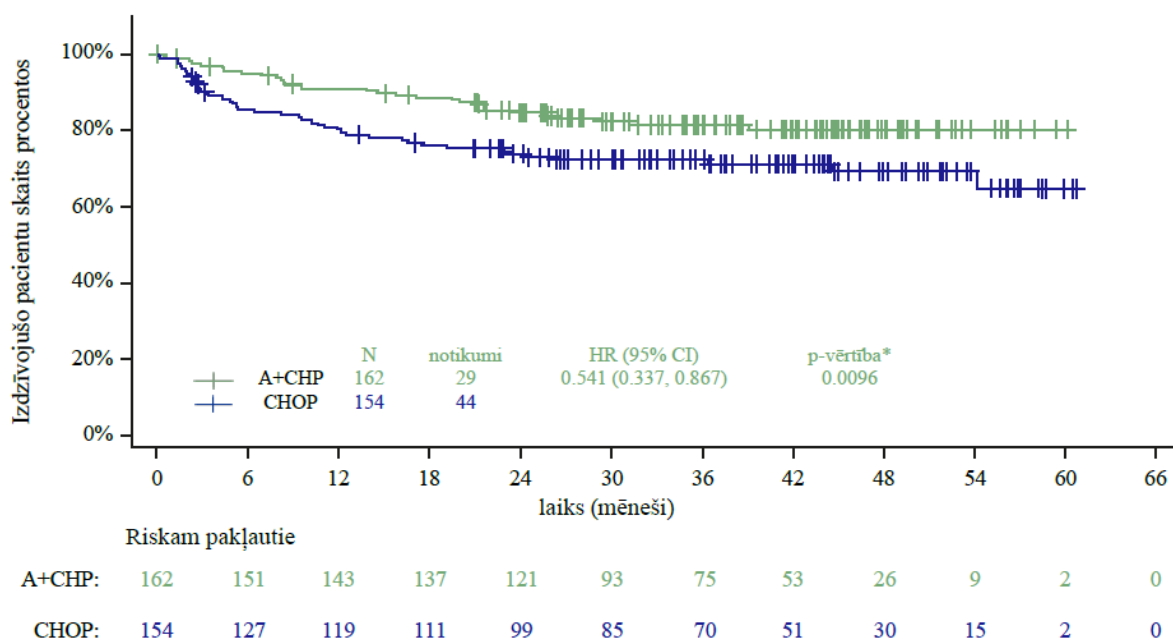
CR = pilnīga remisija; IRF = Neatkarīga pārskata organizācija; NE: nebija novērtējams; ORR = objektīvās atbildes reakcijas rādītājs; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

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

6. attēls. IRF noteikta dzīvildze bez slimības progresēšanas sALCL populācijai (ADCETRIS + CHP, salīdzinot ar CHOP) (primārā analīze)



7. attēls. Kopējā dzīvildze sALCL populācijai (ADCETRIS + CHP, salīdzinot ar CHOP) (primārā analīze)

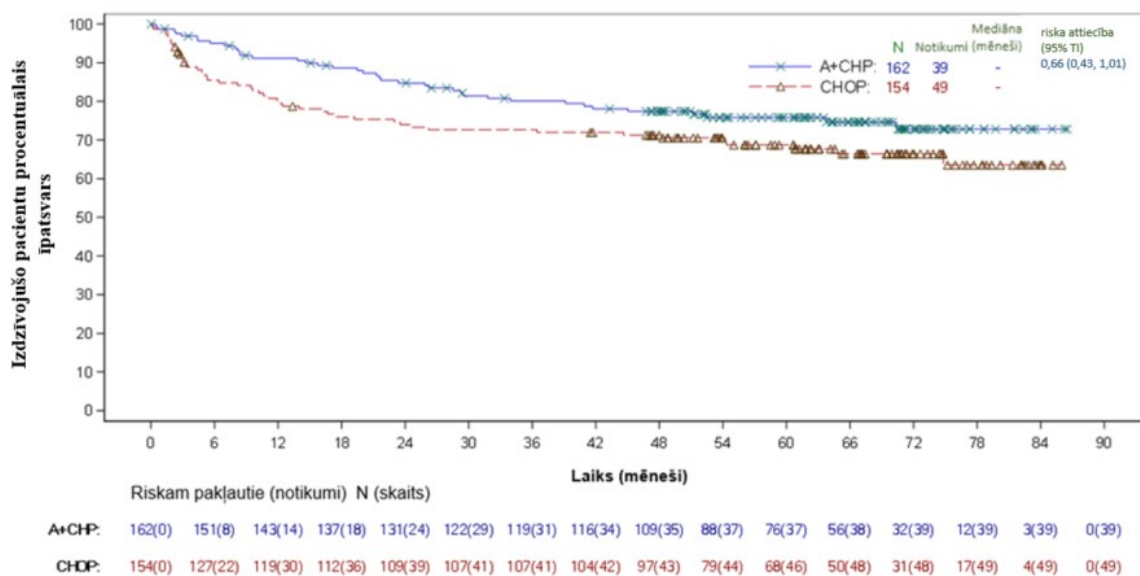


*p vērtība kopējai dzīvildzei netiek pielāgota reizinājumam.

Pēc pētījuma slēgšanas vairāk nekā 7 gadus pēc pirmā pacienta uzņemšanas PFS rezultāti pētnieka vērtējumā ITT populācijā liecināja par PFS notikuma riska samazināšanos par 30% ADCETRIS+CHP grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar CHOP (risks attiecība = 0,70 [95% TI (0,53; 0,91)]). PFS rezultāti pētnieka vērtējumā sALCL populācijā liecināja par PFS notikuma riska samazināšanos par 45% ADCETRIS+CHP grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar CHOP (risks attiecība = 0,55 [95% TI (0,39; 0,79)]).

Pētījuma noslēgumā kopējās dzīvildzes rezultāti turpināja uzrādīt ieguvumu un atbilda tiem, kādi ziņoti primārās analīzes laikā. Kopējās dzīvildzes rezultāti ITT populācijā liecināja par nāves riska samazināšanos par 28% ADCETRIS+CHP grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar CHOP (risks attiecība = 0,72 [95% TI (no 0,53 līdz 0,99)]). Kopējās dzīvildzes rezultāti sALCL populācijā liecināja par nāves riska samazināšanos par 34% ADCETRIS+CHP grupā, salīdzinot ar pacientiem, kuri tika ārstēti ar CHOP (risks attiecība = 0,66 [95% TI (0,43; 1,01)]), skatīt 8. attēlu.

8. attēls. Kopējā dzīvildze sALCL populācijā (ADCETRIS + CHP, salīdzinot ar CHOP) (pētījuma noslēgums)



Pētījums SG035-0004

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

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

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

a. Vienam pacientam ECOG stāvoklis sākumstāvoklī bija 2, kas bija protokolā aizliegts un tika uzskatīts par neatbilstošu pētījuma iekļaušanas kritērijiem.

b. Primāri refraktāra anaplastiskā lielšūnu limfoma (sALCL) ir definēta kā nespēja panākt pilnīgu remisiju vai slimības progresēšana 3 mēnešu laikā pēc pirmās izvēles ārstēšanas pabeigšanas.

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

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

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

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

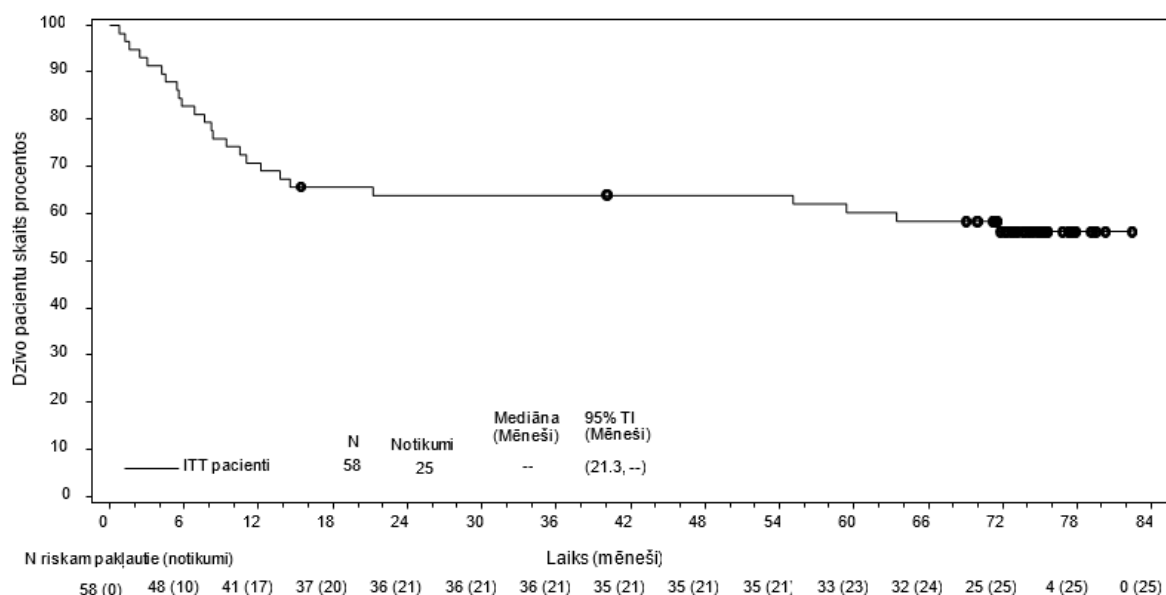
16. tabula. Efektivitātes rezultāti recidivējošas vai refraktāras anaplastiskās lielšūnu limfomas (sALCL) pacientiem, lietojot ADCETRIS 1,8 mg/kg reizi 3 nedēļās

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

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

b. Nebija novērtējams.

9. attēls. Kaplan-Meier OS līkne



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

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

Pētījums C25006

ADCETRIS kā atsevišķu zāļu efektivitāte un drošums tika vērtēts arī 4. fāzes atklātā, vienas grupas daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 50 pacienti ar recidivējošu vai refraktāru sALCL. ORR pēc IRF novērtējuma bija 64% (32 no 50 pacientiem ITT grupā). Mediānais DOR pēc IRF netika sasniegts (95% TI 19,71 mēneši, NE). CR rādītājs bija 30% (15 no 50 pacientiem ITT grupā), un audzēja samazināšanās (jebkura pakāpe) tika sasniegta 93% novērtējamo pacientu. Mediānais DOCR pēc IRF netika sasniegts (95% TI 10,61 mēneši, NE). IRF un pētnieka vērtējumi par atbildes reakciju kopumā bija saskanīgi. No ārstētajiem pacientiem 13 pacienti saņēma hematopoētisko cilmes šūnu transplantātu.

Apvienotie dati no pētījumiem C25006 un SG035-0004 (N = 108) liecina, ka ORR pēc IRF ir 76% (82 no 108 pacientiem ITT grupā). Mediānais DOR pēc IRF bija 17,0 mēneši (95% TI 12,62, 32,46). CR bija 45% (49 no 108 pacientiem ITT grupā), un audzēja samazināšanās (jebkura pakāpe) tika sasniegta 96% novērtējamo pacientu. Mediānais DOCR pēc IRF bija 26,3 mēneši (95% TI 16,16, NE). IRF un pētnieka vērtējumi par atbildes reakciju kopumā bija saskanīgi.

Pētījums SGN35-006 (atkārtotas ārstēšanas pētījums)

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

Ādas T-šūnu limfoma

Pētījums C25001

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

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

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

^a Vienam pacientam katrā grupā bija nepilnīgi dati un tie nav iekļauti tabulā.

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

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

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

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

^a. Aprēķināts no svērtās Holmsa procedūras.

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

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

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

Pediatriskā populācija

Kombinētā terapija C25004

ADCETRIS drošums un pretaudzēju aktivitāte tika novērtēta atklātā daudzcentru pētījumā, kurā piedalījās 59 pediatriski pacienti (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar iepriekš neārstētu progresējošu klasisko CD30+ HL, lietojot kombinācijā ar ķīmijterapiju (doksorubicīns [A], vinblastīns [V] un dakarbazīns [D] [AVD]). Visiem pacientiem bija histoloģiski apstiprināta CD30 ekspresējoša slimība. Piecdesmit deviņiem procentiem pacientu (n = 35) bija ekstranodāla vieta. Visi 59 bērni tika ārstēti katra 28 dienu cikla 1. un 15. dienā ar 48 mg/m² ADCETRIS, kas tika ievadīts intravenozas infūzijas veidā 30 minūšu laikā, + doksorubicīnu 25 mg/m², vinblastīnu 6 mg/m² un dakarbazīnu 375 mg/m². Uz ķermeņa virsmas laukumu balstītā ADCETRIS deva tika izvēlēta, lai atbilstu novērotajai FK iedarbībai pieaugušajiem pētījumā C25003. Pediatriskā maksimālā panesamā deva (*maximum tolerated dose*-MTD) netika sasniegta. Lielākā daļa pacientu (88%) sasniedza objektīvu atbildes reakciju pēc IRF novērtējuma ārstēšanas noslēguma vizītē, un 76% sasniedza CR. Nevienš pacients

nenomira. Tika ziņots, ka pēc 6. cikla kopumā 13 pacienti (22%) drošuma grupā ir saņēmuši apstarošanu.

Monoterapija C25002

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

5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Monoterapija

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

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

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

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

Kombinēta terapija

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

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

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

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

Izkliede

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

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

Biotransformācija

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

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

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

MMAE neinducē nozīmīgākos CYP450 enzīmus primārās cilvēka aknu šūnu kultūrās.

Eliminācija

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

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

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

Farmakokinētika īpašās pacientu grupās

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

Aknu darbības traucējumi

Pētījumā novērtēta brentuksimaba vedotīna un MMAE farmakokinētika (FK) pēc 1,2 mg/kg ADCETRIS ievadīšanas pacientiem ar viegliem (A pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, $n = 1$), vidēji smagiem (B pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, $n = 5$) un smagiem (C pakāpe pēc *Child Pugh* klasifikācijas, $n = 1$) aknu darbības traucējumiem. Pacientiem ar normālu aknu darbību MMAE iedarbība palielinājās apmēram 2,3 reizes (90% TI 1,27–4,12 reizes), salīdzinot ar pacientiem ar aknu darbības traucējumiem.

Nieru darbības traucējumi

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

Gados vecāki pacienti

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

Pediatrikā populācija

Monoterapija

C25002

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

Kombinētā terapija

C25004

Brentuksimaba vedotīna ADC un MMAE farmakokinētika pēc 30 minūšu ilgās intravenozas BV infūzijas devas 48 mg/m², kas ievadīta ik pēc 2 nedēļām kombinācijā ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu (AVD), vērtēja 1./2. fāzes klīniskajā pētījumā 59 pediatriskiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) ar progresējošu nesen diagnosticētu CD30+ klasisko Hodžkina limfomu (bērni vecumā no 6 līdz 11 gadiem, n = 11, un pusaudži vecumā no 12 līdz 17 gadiem, n = 48). ADC C_{max} serumā radās apmēram infūzijas beigās un samazinājās multieksponenciāli ar terminālo eliminācijas pusperiodu aptuveni 4 dienas. MMAE C_{max} radās plazmā aptuveni 2 dienas pēc BV ievadīšanas ar eliminācijas pusperiodu aptuveni 2 dienas. ADC ģeometriskās vidējās C_{max} un AUC vērtības pēc vienas 48 mg/m² devas bija attiecīgi 22,5 µg/ml un 46,7 µg*dienā/ml. MMAE ģeometriskās vidējās C_{max} un AUC vērtības pēc vienas 48 mg/m² devas bija attiecīgi 4,9 ng/ml un 27,2 ng*dienā/ml. Līdzīga ADC iedarbība tika sasniegta pēc BV devas 48 mg/m², pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu, kombinācijā ar AVD bērnu vecuma grupās (< 12 gadi, no 12 līdz 16 gadi un > 16 gadi).

5.3. Preklīniskie dati par drošumu

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

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

Brentuksimaba vedotīns izraisīja embriju-augļu letalitāti grūsnām žurkām.

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

6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA

6.1. Palīgvielu saraksts

Citronskābes monohidrāts (pH līmeņa pielāgošanai)
Nātrija citrāta dihidrāts (pH līmeņa pielāgošanai)
α,α-trehalozes dihidrāts
Polisorbāts 80

6.2. Nesaderība

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

6.3. Uzglabāšanas laiks

4 gadi.

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

6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi

Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C).

Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonu oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Uzglabāšanas nosacījumus pēc zāļu sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt 6.3 apakšpunktā.

6.5. Iepakojuma veids un saturs

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

Iepakojumā 1 flakons.

6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos

Vispārēji piesardzības pasākumi

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

Rīkojoties ar šīm zālēm, jāievēro atbilstoši aseptikas noteikumi.

Norādījumi par sagatavošanu

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

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

Šķīduma infūzijām pagatavošana

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

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

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

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

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

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

Devas apjoma noteikšana

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

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

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

Nepieciešamā ADCETRIS flakonu kopējā skaita aprēķins:

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

19. tabula. Aprēķinu piemēri pacientiem ar ķermeņa masu robežās no 60 kg līdz 120 kg, kuri saņem ADCETRIS ieteicamo devu 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg vai 0,9 mg/kg^{a,b}

Ieteicamā deva	Pacienta masa (kg)	Kopējā deva = Pacienta masas reizinājums ar ieteicamo devu	Kopējais atšķaidāmais tilpums ^c = kopējā deva dalīta ar atšķaidītā flakona koncentrāciju (5 mg/ml)	Nepieciešamo flakonu skaits = kopējais atšķaidāmais tilpums dalīts ar flakona kopējo tilpumu (10 ml/flakons)
1,8 mg/kg (līdz maksimāli 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 flakoni
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 flakoni
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 flakoni
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 flakoni
1,2 mg/kg (līdz maksimāli 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 flakoni
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 flakoni
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 flakoni
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 flakoni
0,9 mg/kg (līdz maksimāli 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 flakoni
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 flakoni
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 flakoni
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 flakoni

a. Šajā tabulā norādīti piemēri pieaugušiem pacientiem.

b. Klīniskajos pētījumos pētījumiem pediatrikiem pacientiem (vecumā no 6 līdz 17 gadiem) deva, kas balstīta uz ķermeņa virsmas laukumu, tika aprēķināta kā 48 mg/m² ik pa divām nedēļām kombinācijā ar AVD 28 dienu ciklā vai 72 mg/m² ik pa trim nedēļām. monoterapija. (Informāciju par klīniskajiem pētījumiem, kas veikti ar pediatrikiem pacientiem, skatīt 5.1. un 5.2.apakšpunktā).

c. Jāizšķīdina 150 ml atšķaidītāja un jāievada 30 minūšu ilgā intravenozā infūzijas veidā.

d. Ja pacienta ķermeņa masa pārsniedz 100 kg, deva jāaprēķina uz 100 kg ķermeņa masas.

Iznīcināšana

ADCETRIS paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

7. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Dānija
medinfoEMA@takeda.com

8. REGISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS-

EU/1/12/794/001

9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS

Reģistrācijas datums: 2012. gada 25. oktobris
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2021. gada 16. septembris

10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS

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

II PIELIKUMS

- A. BIOĻĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJI UN RAŽOTĀJI, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

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

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāju nosaukums un adrese

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveice

BSP Pharmaceuticals S.p.A.
Via Appia Km 65,561
Latina Scalo (LT) 04013
Itālija

Ražotāju, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI

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

C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS

• Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)

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

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

• Riska pārvaldības plāns (RPP)

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

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

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

III PIELIKUMS

MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

A. MARKĒJUMA TEKSTS

INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA

ĀRĒJAIS KARTONA IEPAKOJUMS

1. ZĀĻU NOSAUKUMS

ADCETRIS 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
brentuximab vedotin

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

Katrs flakons satur 50 mg brentuksimaba vedotīna

Katrs flakons pēc pagatavošanas satur 5 mg/ml brentuksimaba vedotīna

3. PALĪGVIELU SARAKSTS

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

4. ZĀĻU FORMA UN SATURS

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai
1 flakons

5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(I)

Intravenozai ievadīšanai pēc šķīduma pagatavošanas un atšķaidīšanas
Izlasiet lietošanas instrukciju

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

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā

7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS

8. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI

Uzglabāt ledusskapī

Nesasaldēt

Flakons jāuzglabā ārējā iepakojumā, lai pasargātu to no gaismas.

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

Tikai vienreizējai lietošanai

11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dānija

12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(I)

EU/1/12/794/001

13. SĒRIJAS NUMURS

Lot

14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA

Recepšu zāles

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

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts

17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators

18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA

PC
SN
NN

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

1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)

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

2. LIETOŠANAS VEIDS

Intravenozai ievadīšanai pēc šķīduma pagatavošanas un atšķaidīšanas

3. DERĪGUMA TERMIŅŠ

EXP

4. SĒRIJAS NUMURS

Lot

5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS

50 mg

6. CITA

B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA

Lietošanas instrukcija: informācija pacientam

Adcetris 50 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai brentuximab vedotin

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

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

Šajā instrukcijā varat uzzināt:

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

1. Kas ir Adcetris un kādam nolūkam tās lieto

Adcetris satur aktīvo vielu **brentuksimaba vedotīnu**, pretvēža līdzekli, kas izgatavots no monoklonālas antivielas, kas saistīta ar vēža šūnas iznīcinošu vielu. Monoklonāla antiroma šo vielu nogādā vēža šūnās. Monoklonāla antiroma ir olbaltumviela, kura atpazīst noteiktas vēža šūnas.

Hodžkina limfoma, sistēmiska anaplastiska lielšūnu limfoma un ādas T šūnu limfoma ir balto asins šūnu vēža veidi.

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

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

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

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

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

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

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

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

- nereaģēšana uz cita veida pretvēža ārstēšanu vai
- atkārtojas pēc iepriekšējās pretvēža ārstēšanas.

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

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

2. Kas Jums jāzina pirms Adcetris lietošanas

Nelietojiet Adcetris šādos gadījumos:

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

Brīdinājumi un piesardzība lietošanā

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

- apjukums, domāšanas traucējumi, atmiņas zudums, neskaidra redze vai redzes zudums, spēku samazināšanās, samazināta jutība vai kontrole vienā rokā vai kājā, izmaiņas gaitā vai līdzsvara zudums, jo šie simptomi var liecināt par nopietnu un iespējami letālu smadzeņu slimību - progresējošo multifokālo leikoencefalopātiju (PML). Ja novērojat šos simptomus pirms ārstēšanas ar šīm zālēm, nekavējoties pastāstiet savam ārstam par jebkādam šo simptomu izmaiņām. Jums jāinformē arī savu partneri vai aprūpētāju par savu ārstēšanu, jo viņi var novērot simptomus, par kuriem Jūs varat nenojaust;
- stipras un nepārejošas sāpes vēderā, ar vai bez sliktas dūšas un vemšanas, jo tie var būt smaga un, iespējams, letāla stāvokļa, ko sauc par pankreatītu (aizkuņģa dziedzera iekaisums) simptomi;
- parādās vai pastiprinās elpas trūkums vai klepus, jo šie simptomi var liecināt par nopietnu un potenciāli nāvējošu plaušu komplikāciju (plaušu toksicitāti);
- ja lietojat vai iepriekš lietojāt zāles, kas var iedarboties uz imūno sistēmu, piemēram, ķīmijterapiju vai zāles, kas nomāc imūno sistēmu;
- ja Jums ir vai varētu būt infekcija. Dažas infekcijas var būt nopietnas, un tās var izraisīt vīrusi, baktērijas vai citi cēloņi, kuri var apdraudēt dzīvību.
- konstatējat svīpšanai līdzīgu skaņu elpošanas laikā (sēkšanu)/apgrūtinātu elpošanu, nātreni, izsitumus vai tūska (ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes). Sīkāku informāciju skatīt 4. punktā "Ar infūziju saistītās reakcijas";
- ja Jums sagādā problēmas ādas jutības izmaiņas, īpaši rokās vai kājās, piemēram, nejutīgums, durstīšana, dedzināšanas sajūta, sāpes, nepatīkama sajūta vai vājums (neiropātija);
- galvassāpes, noguruma sajūta, reibonis, bālums (mazasinība) vai neparasta asiņošana vai zilumi zemādā, ilgāka nekā parasti asiņošana pēc asins parauga paņemšanas, kā arī smaganu asiņošana (samazināts trombocītu skaits asinīs - trombocitopēnija);
- rodas drebuļi vai trīce, vai siltuma sajūta. Tad ir jāizmēra ķermeņa temperatūra, jo Jums var būt drudzis. Drudzis kopā ar zemu balto asins šūnu skaitu var būt nopietnas infekcijas pazīme;
- reibonis, reta urinēšana, apjukums, vemšana, slikta dūša, tūska, elpas trūkums vai sirds ritma traucējumi (tas var liecināt par iespējamu dzīvībai bīstamu komplikāciju – audzēja līzes sindromu);
- gripai līdzīgi simptomi, kam seko sāpīgi sarkani vai purpura krāsas izsitumi, kas izplatās un čūlgas ieskaitot plašu ādas atdalīšanos, kas var būt dzīvībai bīstama (tās var būt nopietnas ādas reakcijas, pazīstamas kā Stīvensa-Džonsona sindroms un toksiskā epidermālā nekrolīze);
- plaši izsitumi, augsta ķermeņa temperatūra un palielināti limfmezgli (DRESS sindroms vai paaugstinātas jutības pret zālēm sindroms);
- no jauna novēro vai pasliktinās sāpes vēderā, slikta dūša, vemšana, aizcietējums, jo šie simptomi var liecināt par nopietnām un potenciāli nāvējošām kuņģa vai zarnu komplikācijām (kuņģa-zarnu trakta komplikācijas);

- patoloģiskas izmaiņas aknu analīžu rezultātos, jo tās var būt saistītas ar nopietnu un potenciāli nāvējošu aknu bojājumu (hepatotoksicitāti). Aknu slimība un citas slimības, kas bija pirms Adcetris lietošanas, un atsevišķas zāles, ko Jūs pašlaik lietojat, var palielināt aknu bojājumu risku;
- noguruma sajūta, bieža urinēšana, pastiprinātas slāpes, palielināta ēstgriba ar neparedzētu svara zudumu vai aizkaitināmība (pārmērīgi augsts glikozes saturs asinīs);
- infūzijas laikā rodas dedzinoša sajūta, sāpes vai jutīgums infūzijas vietā vai ap to; tas var norādīt, ka Adcetris ir noplūdis ārpus asinsvada. Nekavējoties pastāstiet par to ārstam vai medmāsai. Ja Adcetris ir noplūdis ārpus asinsvada, ādas apsārtums, sāpes, krāsas izmaiņas, pietūkums, pūšļi, lobīšanās vai dziļāku ādas slāņu infekcija (celulīts) infūzijas vietā vai ap to var rasties dienu vai nedēļu laikā pēc infūzijas;
- nieru vai aknu darbības traucējumi.

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

Citas zāles un Adcetris

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

Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte

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

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

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

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

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

Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana

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

Adcetris satur nātriju

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

3. Kā Adcetris tiek lietots

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

Deva un biežums

Šo zāļu deva ir atkarīga no Jūsu ķermeņa svara.

- Parastā Adcetris deva, lietojot to kombinācijā ar doksorubicīnu, vinblastīnu un dakarbazīnu, ir 1,2 mg/kg, ievadot reizi 2 nedēļās 6 mēnešus.
- Parastā Adcetris deva, lietojot to kombinācijā ar ciklofosfamīdu, doksorubicīnu un prednizonu, ir 1,8 mg/kg, ievadot reizi 3 nedēļās aptuveni 4–6 mēnešus.

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

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

Adcetris lieto tikai pieaugušajiem. To nedrīkst lietot bērniem.

Kā Adcetris ievada

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

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

4. Iespējamās blakusparādības

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

Ar infūziju saistītās reakcijas

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

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

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

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

Jums var ievadīt citas zāles, piemēram,

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

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

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

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

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

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

Jums var būt šādas blakusparādības.

Sekojošās blakusparādības novērotas lietojot Adcetris vienu pašu:

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

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

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

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

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

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

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

- zāļu izplūšana no vēnas apkārtējos audos (tā sauktā ekstravazācija). Infūzijas veikšanas vietā vai ap to iespējama ekstravazācija, kuras rezultātā var rasties ādas apsārtums, sāpes, ādas krāsas maiņa, pietūkums, pūšļi, ādas lobīšanās vai ādas dziļāko slāņu infekcija (celulīts).

Sekojošās blakusparādības novērotas, lietojot Adcetris kombinācijā ar ķīmijterapijas zālēm:

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

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

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

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

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

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

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

Ziņošana par blakusparādībām

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

5. Kā uzglabāt Adcetris

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

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

Neatvērtie flakoni: Uzglabāt ledusskapī (2 °C–8 °C). Nesasaldēt.

Uzglabāt flakonus oriģinālā kastītē, lai pasargātu no gaismas.

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

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

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

6. Iepakojuma saturs un cita informācija

Ko Adcetris satur

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

Adcetris ārējais izskats un iepakojums

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

Katrā Adcetris iepakojumā ir viens flakons.

Reģistrācijas apliecības īpašnieks

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

Ražotājs

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

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

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

Takeda, UAB
Tel: +370 521 09 070
medinfoEMEA@takeda.com

България

Такеда България ЕООД
Тел.: + 359 2 958 27 36
medinfoEMEA@takeda.com

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

Takeda Pharmaceuticals Czech Republic s.r.o.
Tel: +420 234 722 722
medinfoEMEA@takeda.com

Magyarország

Takeda Pharma Kft.
Tel: +36 1 270 7030
medinfoEMEA@takeda.com

Danmark

Takeda Pharma A/S
Tlf: +45 46 77 10 10
medinfoEMEA@takeda.com

Malta

Drugsales Ltd
Tel: +356 21419070
safety@drugsalesltd.com

Deutschland

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

Nederland

Takeda Nederland B.V.
Tel: +31 20 203 5492
medinfoEMEA@takeda.com

Eesti

Takeda Pharma AS
Tel: +372 6177 669
medinfoEMEA@takeda.com

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
medinfoEMEA@takeda.com

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6387800
medinfoEMEA@takeda.com

Österreich

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

España

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
medinfoEMEA@takeda.com

France

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

Hrvatska

Takeda Pharmaceuticals Croatia d.o.o.
Tel: +385 1 377 88 96
medinfoEMEA@takeda.com

Ireland

Takeda Products Ireland Ltd
Tel: 1800 937 970
medinfoEMEA@takeda.com

Ísland

Vistor hf.
Sími: +354 535 7000
medinfoEMEA@takeda.com

Italia

Takeda Italia S.p.A.
Tel: +39 06 502601
medinfoEMEA@takeda.com

Κύπρος

A. Potamitis Medicare Ltd
Τηλ: +357 22583333
a.potamitismedicare@cytanet.com.cy

Latvija

Takeda Latvia SIA
Tel: +371 67840082
medinfoEMEA@takeda.com

Portugal

Takeda Farmacêuticos Portugal, Lda.
Tel: + 351 21 120 1457
medinfoEMEA@takeda.com

România

Takeda Pharmaceuticals SRL
Tel: +40 21 335 03 91
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenija

Takeda Pharmaceuticals farmacevtska
družba d.o.o.
Tel: + 386 (0) 59 082 480
medinfoEMEA@takeda.com

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

Takeda Oy
Puh/Tel: 0800 774 051
medinfoEMEA@takeda.com

Sverige

Takeda Pharma AB
Tel: 020 795 079
medinfoEMEA@takeda.com

United Kingdom (Northern Ireland)

Takeda UK Ltd
Tel: +44 (0) 2830 640 902
medinfoEMEA@takeda.com

Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

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

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem.

Izsekojamība

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

Iznīcināšana

Adcetris paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

Norādījumi par sagatavošanu

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

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

Šķīduma infūzijām pagatavošana

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

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

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

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

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

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