

BILAG I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÆGEMIDLETS NAVN

ADCETRIS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSÆTNING

Hvert hætteglas indeholder 50 mg brentuximab vedotin.

Efter rekonstituering (se pkt. 6.6) indeholder hver ml 5 mg brentuximab vedotin.

ADCETRIS er et antistof-lægemiddelkonjugat bestående af et CD30-rettet monoklonalt antistof (rekombinant kimerisk immunglobulin G1 [IgG1], fremstillet ved rekombinant DNA-teknologi i ovarieceller fra kinesiske hamstere), som er kovalent bundet til antimikrotubulus-midlet monomethylauristatin E (MMAE).

Hjælpestof, som behandleren skal være opmærksom på

Hvert hætteglas indeholder 13,2 mg natrium.

Alle hjælpestoffer er anført under pkt. 6.1.

3. LÆGEMIDDELFORM

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.

Hvid til off-white substans eller pulver.

4. KLINISKE OPLYSNINGER

4.1 Terapeutiske indikationer

Hodgkin lymfom

ADCETRIS er indiceret til behandling af voksne patienter med ikke tidligere behandlet CD30+ Hodgkin lymfom (HL) stadie III eller IV i kombination med doxorubicin, vinblastin og dacarbazin (AVD) (se pkt. 4.2. og 5.1).

ADCETRIS er indiceret til behandling af voksne patienter med CD30+ HL med øget risiko for recidiv eller progression efter autolog stamcelletransplantation (ASCT) (se pkt. 5.1).

ADCETRIS er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært CD30+ Hodgkin lymfom (HL):

1. Efter ASCT, eller
2. Efter mindst to tidligere behandlinger, når ASCT eller flerstofs-kemoterapibehandling ikke er en behandlingsmulighed.

Systemisk anaplastisk storcellet lymfom

ADCETRIS i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (CHP) er indiceret til voksne patienter med ikke tidligere behandlet —systemisk anaplastisk storcellet lymfom (sALCL) (se pkt. 5.1).

ADCETRIS er indiceret til behandling af voksne patienter med recidiverende eller refraktært sALCL.

Kutant T-celle-lymfom

ADCETRIS er indiceret til behandling af voksne patienter med CD30+ kutant T-celle-lymfom (CTCL) efter mindst 1 forudgående systemisk behandling (se pkt. 5.1).

4.2 Dosering og administration

ADCETRIS bør kun administreres under kontrol af en læge, med erfaring i anvendelse af lægemidler mod cancer.

Dosering

Ikke tidligere behandlet HL

Den anbefalede dosis i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] og dacarbazin [D] [AVD]) er 1,2 mg/mg administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 og 15 i hver 28-dages behandlingsserie i 6 serier (se pkt. 5.1).

Primær profylakse med vækstfaktorstøtte (G-CSF), startende med den første dosis, anbefales til alle voksne patienter med ikke tidligere behandlet HL, som får kombinationsbehandling (se pkt. 4.4).

Se produktresuméet for de kemoterapeutika, der gives i kombination med ADCETRIS, ved behandling af patienter med ikke tidligere behandlet HL.

HL med øget risiko for recidiv eller progression

Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge.

Behandling med ADCETRIS bør starte efter restitution fra ASCT på baggrund af klinisk vurdering. Disse patienter bør have op til 16 behandlingsserier (se pkt. 5.1).

Recidiverende eller refraktært HL

Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge.

Den anbefalede startdosis ved genbehandling af patienter, som tidligere har responderet på behandling med ADCETRIS, er 1,8 mg/kg som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Alternativt kan behandlingen startes med den sidst tolererede dosis (se pkt. 5.1).

Behandlingen bør fortsættes, indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Patienter, der opnår stabil sygdom eller bedre, bør have mindst 8 behandlingsserier og op til højst 16 behandlingsserier (cirka 1 år) (se pkt. 5.1).

Ikke tidligere behandlet sALCL

Den anbefalede dosis i kombination med kemoterapi (cyclophosphamid [C], doxorubicin [H] og prednison [P]; [CHP]) er 1,8 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver

3. uge i 6 til 8 serier (se pkt. 5.1).

Primær profylakse med G-CSF, startende med den første dosis, anbefales til alle voksne patienter med ikke tidligere behandlet sALCL, som får kombinationsbehandling (se pkt. 4.4).

Se produktresuméerne for kemoterapeutika, der gives i kombination med ADCETRIS til patienter med ikke tidligere behandlet sALCL.

Recidiverende eller refraktært sALCL

Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge.

Den anbefalede startdosis ved genbehandling af patienter, som tidligere har responderet på behandling med ADCETRIS, er 1,8 mg/kg administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Alternativt kan behandlingen startes med den sidst tolererede dosis (se pkt. 5.1).

Behandlingen bør fortsættes indtil sygdomsprogression eller uacceptabel toksicitet (se pkt. 4.4).

Patienter, der opnår stabil sygdom eller bedre, bør have mindst 8 behandlingsserier og op til højst 16 behandlingsserier (cirka 1 år) (se pkt. 5.1).

CTCL

Den anbefalede dosis er 1,8 mg/kg administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge.

Patienter med CTCL bør have op til 16 behandlingsserier (se pkt. 5.1).

Generelt

Hvis patienten vejer mere end 100 kg, skal dosiskalkulationen beregnes ud fra 100 kg (se pkt. 6.6).

Fuldblodstal skal monitoreres før administration af hver enkelt dosis af denne behandling (se pkt. 4.4).

Patienterne skal monitoreres under og efter infusion (se pkt. 4.4).

Dosisjustering

Neutropeni

Hvis der udvikles neutropeni under behandlingen, skal den behandles med dosis udsættelse. Se tabel 1 og tabel 2 for passende doseringsanbefalinger for henholdsvis monoterapi og kombinationsbehandling (se også pkt.4.4).

Tabel 1: Doseringsanbefalinger for neutropeni ved monoterapi

Sværhedsgrad ved neutropeni (tegn og symptomer [forkortet beskrivelse af CTCAE^a])	Modificering af dosisplan
Grad 1 (< (LLN)-1.500/mm ³ < (LLN)-1,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Fortsæt med samme dosis og plan
Grad 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Tilbagehold dosis, indtil toksiciteten vender tilbage til ≤ Grad 2 eller <i>baseline</i> , genoptag derefter behandlingen med samme dosis og plan ^b . Overvej G-CSF eller GM-CSF i efterfølgende behandlingsserier for patienter, der udvikler neutropeni i Grad 3 eller Grad 4.

^a. Graduering baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se Neutrofiler/granulocytter; Lower Limit of normal (LLN) = nederste grænse af normalområdet

^b. Patienter, der udvikler lymfopeni i Grad 3 eller Grad 4, kan fortsætte behandlingen uden afbrydelse.

Tabel 2: Doseringsanbefalinger for neutropeni under kombinationsbehandling

Sværhedsgrad af neutropeni (tegn og symptomer [forkortet beskrivelse af CTCAE^a])	Modificering af dosisplan
Grad 1 (< nederste grænse af normalområdet (LLN)-1.500/mm ³ < nederste grænse af normalområdet (LLN)-1,5 x 10 ⁹ /l) eller Grad 2 (< 1.500-1.000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Grad 3 (< 1.000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) or Grad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Primær profylakse med G-CSF, startende med den første dosis, anbefales til alle voksne patienter, der får kombinationsbehandling. Fortsæt med samme dosis og plan.

^a. Graduering baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; se neutrofiler/granulocytter; LLN = nedre normalgrænse.

Perifer neuropati

Hvis perifer sensorisk eller motorisk neuropati opstår eller forværres under behandlingen, henvises til tabel 3 og 4 for de passende doseringsanbefalinger for henholdsvis monoterapi og kombinationsbehandling (se pkt.4.4).

Tabel 3: Doseringsanbefalinger for nyopstået eller forværret perifer sensorisk eller motorisk neuropati ved monoterapi

Sværhedsgrad af perifer sensorisk eller motorisk neuropati (tegn og symptomer [forkortet beskrivelse af CTCAE^a])	Modificering af dosis og plan
Grad 1 (paræstesi og/eller tab af reflekser, uden tab af funktion)	Fortsæt med samme dosis og plan.
Grad 2 (påvirker funktionen, men ikke almindelige dagligdags aktiviteter)	Pauser behandling, indtil toksiciteten vender tilbage til ≤ Grad 1 eller baseline, og genoptag derefter behandlingen med en reduceret dosis på 1,2 mg/kg op til højst 120 mg hver 3. uge.
Grad 3 (påvirker almindelige dagligdags aktiviteter)	Pauser behandling, indtil toksiciteten vender tilbage til ≤ Grad 1 eller baseline, og genoptag derefter behandlingen med en reduceret dosis på 1,2 mg/kg op til højst 120 mg hver 3. uge.
Grad 4 (sensorisk neuropati som er invaliderende eller motorisk neuropati som er livstruende eller medfører paralyse)	Seponer behandlingen.

^a Gradueret baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v3.0; se neuropati: motorisk; neuropati: sensorisk; og neuropatiske smerter.

Tabel 4: Doseringsanbefalinger for nyopstået eller forværret perifer sensorisk eller motorisk neuropati under kombinationsbehandling

	Kombinationsbehandling med AVD	Kombinationsbehandling med CHP
Sværhedsgrad af perifer sensorisk eller motorisk neuropati (tegn og symptomer [forkortet beskrivelse af CTCAE^a])	Modificering af dosis og plan	Modificering af dosis og plan
Grad 1 (paræstesi og/eller tab af reflekser, uden tab af funktion)	Fortsæt med samme dosis og plan	Fortsæt med samme dosis og plan
Grad 2 (påvirker funktionen, men ikke almindelige dagligdags aktiviteter)	Reducer dosis til 0,9 mg/kg op til højst 90 mg hver 2. uge.	<u>Sensorisk neuropati:</u> Fortsæt behandlingen ved samme dosisniveau. <u>Motorisk neuropati:</u> Reducer dosis til 1,2 mg/kg, op til højst 120 mg hver 3. uge.
Grad 3 (påvirker almindelige dagligdags aktiviteter)	Pauser behandling med ADCETRIS, indtil toksicitet er ≤ Grad 2, og genoptag derefter behandlingen med en reduceret dosis på 0,9 mg/kg op til højst 90 mg hver 2. uge.	<u>Sensorisk neuropati:</u> Reducer dosis til 1,2 mg/kg op til højst 120 mg hver 3. uge. <u>Motorisk neuropati:</u> Seponer behandlingen.
Grad 4 (sensorisk neuropati som er invaliderende eller motorisk neuropati som er livstruende eller medfører paralyse)	Seponer behandlingen.	Seponer behandlingen.

^a Gradueret baseret på National Cancer Institute (NCI) Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) v4.03; se neuropati: motorisk; neuropati: sensorisk; og neuropatiske smerter.

Særlige patientpopulationer

Nedsat nyre- og leverfunktion

Kombinationsbehandling

Patienter med nedsat nyrefunktion skal nøje monitoreres for utilsigtede hændelser. Der er ingen erfaringer fra kliniske forsøg med ADCETRIS i kombination med kemoterapi hos patienter med nedsat nyrefunktion, hvor serumkreatinin er $\geq 2,0$ mg/dl og/eller kreatininclearance eller beregnet kreatininclearance er ≤ 40 ml/minut. Brugen af ADCETRIS i kombination med kemoterapi bør undgås hos patienter med svært nedsat nyrefunktion.

Patienter med nedsat leverfunktion skal nøje monitoreres for utilsigtede hændelser. Den anbefalede startdosis til patienter med let nedsat leverfunktion, der får ADCETRIS i kombination med AVD, er 0,9 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 2. uge. Den anbefalede startdosis til patienter med let nedsat leverfunktion, der får ADCETRIS i kombination med CHP, er 1,2 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Der er ingen erfaringer fra kliniske forsøg med ADCETRIS i kombination med kemoterapi hos patienter med nedsat leverfunktion, hvor total bilirubin er $> 1,5$ gange den øvre grænse for normal (ULN) (medmindre det skyldes Gilberts syndrom), eller hvor aspartataminotransferase (ASAT) eller alaninaminotransferase (ALAT) er > 3 gange ULN eller > 5 gange ULN, hvis denne forhøjelse med rimelighed kan tilskrives tilstedeværelse af HL i leveren. Brugen af ADCETRIS i kombination med kemoterapi bør undgås hos patienter med moderat og svært nedsat leverfunktion.

Monoterapi

Den anbefalede startdosis for patienter med svært nedsat nyrefunktion er 1,2 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Patienter med nedsat nyrefunktion skal nøje monitoreres for utilsigtede hændelser (se pkt. 5.2).

Den anbefalede startdosis for patienter med nedsat leverfunktion er 1,2 mg/kg administreret som intravenøs infusion over 30 minutter hver 3. uge. Patienter med nedsat leverfunktion skal nøje monitoreres for utilsigtede hændelser (se pkt. 5.2).

Ældre

Dosisanbefalingerne for patienter på 65 år og derover er de samme som for voksne. De aktuelt foreliggende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2.

Pædiatrisk population

Sikkerhed og virkning af ADCETRIS hos børn under 18 år er ikke klarlagt. De forhåndenværende data er beskrevet i pkt. 4.8, 5.1 og 5.2, men der kan ikke gives en anbefaling om dosering.

Administration

Den anbefalede dosis af ADCETRIS gives som infusion over 30 minutter.

For instruktioner om rekonstitution og fortynding af lægemidlet før administration, se pkt. 6.6.

ADCETRIS må ikke administreres som en intravenøs bolus- eller hurtig injektion. ADCETRIS skal administreres gennem et dedikeret intravenøst kateter og må ikke blandes med andre lægemidler (se pkt. 6.2).

4.3 Kontraindikationer

Overfølsomhed over for det aktive stof eller over for et eller flere af hjælpestofferne anført i pkt. 6.1.

Kombineret anvendelse af bleomycin og ADCETRIS medfører pulmonal toksicitet (se pkt. 4.5).

4.4 Særlige advarsler og forsigtighedsregler vedrørende brugen

Progressiv multifokal leukoencefalopati

John Cunningham virus (JCV) reaktivering, som medfører progredierende multifokal leukoencefalopati (PML) og død, kan forekomme hos patienter behandlet med ADCETRIS. Der er rapporteret PML hos patienter, der modtog behandling efter at have fået flere forudgående kemoterapiregimer. PML er en sjælden demyelineringssygdom i centralnervesystemet, der stammer fra reaktivering af latent JCV, ofte med dødelig udgang.

Patienterne bør nøje monitoreres for nye eller forværrede neurologiske, kognitive eller adfærdsmæssige tegn eller symptomer, der kan tyde på PML. ADCETRIS bør tilbageholdes ved eventuelle mistænkte tilfælde af PML. Forslag til evaluering af PML omfatter neurologikonsultation, gadolinium-forstærket MR-scanning af hjernen og cerebrospinalvæskeanalyse for JCV DNA via polymerasekædereaktion eller en hjernebiopsi med JCV-evidens. En negativ JCV PCR udelukker ikke PML. Yderligere opfølgning og evaluering kan være relevant, hvis der ikke kan stilles nogen alternativ diagnose. Doseringen af ADCETRIS skal seponeres permanent, hvis diagnosen PML bekræftes.

Lægen skal være specielt opmærksom på symptomer, der tyder på PML, som patienten måske ikke selv opdager (fx kognitive, neurologiske eller psykiatriske symptomer).

Pancreatitis

Akut pancreatitis er blevet observeret hos patienter i behandling med ADCETRIS. Der er rapporteret dødelige tilfælde.

Patienterne bør overvåges nøje for nye eller forværrede abdominalsmerter, hvilket kan være tegn på akut pancreatitis. Patientevaluering kan inkludere fysisk undersøgelse, laboratorieundersøgelser af serum-amylase og serum-lipase samt abdominal billeddiagnostik, såsom ultralyd og andre passende diagnostiske tiltag. Behandlingen med ADCETRIS skal stilles i bero ved enhver mistanke om akut pancreatitis. ADCETRIS skal seponeres, hvis diagnosen akut pancreatitis bekræftes.

Lungetoksicitet

Tilfælde af lungetoksicitet, herunder pneumoni, interstitiel lungesygdom og Acute Respiratory Distress Syndrome (ARDS; akut lungesvigt), nogle med dødelig udgang, er rapporteret hos patienter i behandling med ADCETRIS. Selvom der ikke er etableret en kausal sammenhæng med ADCETRIS, kan risikoen for lungetoksicitet ikke udelukkes. I tilfælde af nye eller forværrede lungesyntomer (f.eks. hoste, dyspnø) skal en diagnostisk evaluering straks udføres og patienterne behandles på passende vis. Overvej at tilbageholde ADCETRIS-dosis under evalueringen og indtil symptomatisk forbedring.

Alvorlige infektioner og opportunistiske infektioner

Alvorlige infektioner som pneumoni, stafylokok-bakteriæmi, sepsis/septisk shock (inklusive dødelige tilfælde) og herpes zoster, cytomegalovirus (CMV) (reaktivering) samt opportunistiske infektioner som fx *Pneumocystis jiroveci* pneumoni og oral candidiasis er rapporteret hos patienter behandlet med ADCETRIS. Patienter skal nøje monitoreres under behandlingen for mulige opstående alvorlige og opportunistiske infektioner.

Infusionsrelaterede reaktioner

Umiddelbare og forsinkede infusionsrelaterede reaktioner (IRR) samt anafylaktiske reaktioner er blevet rapporteret.

Patienterne skal nøje monitoreres under og efter en infusion. Hvis der forekommer en anafylaktisk reaktion, skal administrationen af ADCETRIS omgående og permanent seponeres, og der skal administreres passende medicinsk behandling.

Hvis der forekommer en IRR, skal infusionen afbrydes, og der skal iværksættes passende medicinsk behandling. Infusionen kan genstartes ved lavere hastighed efter, at symptomerne er ophørt. Patienter, der tidligere har oplevet en IRR, bør præmedicineres ved efterfølgende infusioner. Præmedicineringen kan omfatte paracetamol, antihistamin og corticosteroid.

IRR ses hyppigere og er sværere hos patienter med antistoffer mod brentuximab vedotin (se pkt. 4.8).

Tumorlyse-syndrom

Tumorlyse-syndrom (TLS) er rapporteret ved ADCETRIS. Patienter med hurtigtvoksende tumor og høj tumorbelastning er i risiko for tumorlyse-syndrom. Disse patienter skal nøje monitoreres og behandles i henhold til bedste medicinske praksis. Behandling af TLS kan omfatte aggressiv hydrering, monitorering af nyrefunktion, korrektion af elektrolytanomalier, anti-hyperurikæmi-behandling og støttebehandling.

Perifer neuropati

ADCETRIS kan medføre både sensorisk og motorisk perifer neuropati. ADCETRIS-induceret perifer neuropati er typisk et resultat af kumulativ eksponering for dette lægemiddel, og det er i de fleste tilfælde reversibelt. I kliniske forsøg opnåede størstedelen af patienterne ophør eller bedring af deres symptomer (se pkt. 4.8). Patienterne bør monitoreres for symptomer på neuropati, så som hypoæstesi, hyperæstesi, paraæstesi, ubehag, en brændende fornemmelse, neuropatiske smerter eller svaghed. Patienter, der oplever ny eller forværret perifer neuropati, kan behøve en udsættelse og en dosisreduktion af ADCETRIS eller seponering af behandlingen (se pkt. 4.2).

Hæmatologiske toksiciteter

Grad 3 eller Grad 4 anæmi, trombocytopeni og forlænget (≥ 1 uge) Grad 3 eller Grad 4 neutropeni kan forekomme ved ADCETRIS. Fuldblodstal skal monitoreres før administration af hver enkelt dosis. Hvis der udvikles Grad 3 eller Grad 4 neutropeni, se pkt. 4.2.

Febril neutropeni

Febril neutropeni (feber af ukendt oprindelse uden klinisk eller mikrobiologisk dokumenteret infektion med et absolut neutrofiltal på $< 1,0 \times 10^9/l$, feber $\geq 38,5$ °C; ref. CTCAE v3) er rapporteret ved behandling med ADCETRIS. Fuldblodstal skal monitoreres før administration af hver enkelt behandlingsdosis. Patienterne skal nøje monitoreres for feber og behandles efter bedste medicinske praksis, dersom der opstår febril neutropeni.

I kombinationsbehandling med AVD eller CHP var fremskreden alder en risikofaktor for febril neutropeni. Når ADCETRIS administreres i kombination med AVD eller CHP, anbefales primær profylakse med G-CSF, startende med den første dosis, til alle voksne patienter uanset alder.

Alvorlige kutane bivirkninger (SCAR)

Tilfælde af SCAR, herunder Stevens-Johnsons syndrom (SJS), toksisk epidermal nekrolyse (TEN) og lægemiddelrelateret reaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS) er rapporteret for ADCETRIS. Dødelige tilfælde er rapporteret for SJS og TEN. Hvis SJS, TEN eller DRESS forekommer, skal ADCETRIS seponeres, og passende behandling iværksættes.

Gastrointestinale komplikationer

Gastrointestinale (GI) komplikationer omfattende intestinal obstruktion, ileus, enterocolitis, netropenisk colitis, erosion, mavesår, perforation og blødning, nogle med dødelig udgang, er rapporteret hos patienter behandlet med ADCETRIS. I tilfælde af nye eller forværrede GI-symptomer skal der udføres en omgående diagnostisk vurdering og gennemføres relevant behandling.

Levertoksicitet

Levertoksicitet i form af forhøjet alaninaminotransferase (ALAT) og aspartataminotransferase (ASAT) er rapporteret med ADCETRIS. Alvorlige tilfælde af levertoksicitet, inkluderende dødelige udgange, er også forekommet. Allerede eksisterende leversygdom, comorbiditet og samtidig medicinering kan også forøge risikoen. Leverfunktionen bør testes, før behandling igangsættes og monitoreres rutinemæssigt hos patienter, der behandles med ADCETRIS. Patienter, der oplever levertoksicitet, kan få behov for forsinkelse i dosis, dosisændring eller ophør af behandling med ADCETRIS.

Hyperglykæmi

Hyperglykæmi er rapporteret i kliniske forsøg hos patienter med forhøjet Body Mass Index (BMI) med eller uden diabetes mellitus i anamnesen. Enhver patient, der oplever en hyperglykæmisk hændelse, skal have serum-glucose nøje monitoreret. Antidiabetisk behandling skal administreres efter behov.

Ekstravasation på infusionssted

Der er forekommet ekstravasation under intravenøs infusion. På grund af muligheden for ekstravasation anbefales tæt overvågning af infusionsstedet for mulig infiltration under lægemiddeladministration.

Nedsat nyre- og leverfunktion

Der er begrænset erfaring med patienter med nedsat nyre- og leverfunktion. Tilgængelige data tyder på, at MMAE-clearance kan påvirkes af svært nedsat nyrefunktion, nedsat leverfunktion og ved lav serumalbumin-koncentration (se pkt. 5.2).

CD30+ CTCL

Omfanget af behandlingens effekt ved andre undertyper af CD30+ CTCL end Mycosis Fungoides (MF) og primært kutant anaplastisk storcellelymfom (pcALCL) er ikke klart på grund af manglende højniveau-evidens. I to enkeltarmede fase II-studier af ADCETRIS er der blevet vist sygdomsaktivitet i undertyperne Sézarys syndrom (SS), lymfomatoid papulose (LyP) og blandet CTCL-histologi. Disse data tyder på, at virkningen og sikkerheden kan ekstrapoleres til andre undertyper af CD30+ CTCL. Ikke desto mindre skal ADCETRIS bruges med forsigtighed hos andre CD30+ CTCL-patienter efter omhyggelig overvejelse af det mulige risk/benefit-forhold for den enkelte patient (se pkt. 5.1).

Natriumindhold i tilsætningsstoffer

Dette lægemiddel indeholder 13,2 mg natrium pr. hætteglas, svarende til 0,7 % af den WHO anbefalede maksimale daglige indtagelse af 2 g natrium for en voksen.

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

4.5 Interaktion med andre lægemidler og andre former for interaktion

Interaktion med lægemidler, der metaboliseres via CYP3A4 (CYP3A4-hæmmere/induktorer)

Administration af brentuximab vedotin samtidigt med ketoconazol, en stærk CYP3A4 og P-gp-hæmmer, øgede eksponeringen for antimikrotubulus-midlet MMAE med cirka 73 % og ændrede ikke plasmaeksponeringen for brentuximab vedotin. Derfor kan samtidig administration af brentuximab vedotin og stærke CYP3A4 og P-gp-hæmmere øge forekomsten af neutropeni. Hvis der forekommer neutropeni, se Tabel 1 og 2 for doseringsanbefalinger ved neutropeni (se pkt. 4.2).

Samtidig administration af brentuximab vedotin og rifampicin, en stærk CYP3A4-induktor, ændrede ikke plasma-eksponeringen for brentuximab vedotin; Skønt der er begrænsede PK-data, syntes samtidig administration af rifampicin at reducere plasmakoncentrationer af de MMAE-metabolitter, der kunne bestemmes.

Samtidig administration af midazolam, et CYP3A4-substrat, og brentuximab vedotin ændrede ikke metabolismen af midazolam; derfor forventes brentuximab vedotin ikke at ændre eksponeringen for lægemidler, der metaboliseres af CYP3A4-enzymet.

Doxorubicin, vinblastin og dacarbazin (AVD)

De farmakokinetiske karakteristika for henholdsvis antistof-lægemiddel-konjugat (ADC) og MMAE i serum og plasma efter administration af brentuximab vedotin i kombination med AVD svarede til monoterapi.

Samtidig administration af brentuximab vedotin påvirkede ikke plasmaeksponeringen for AVD.

Cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (CHP)

De serum- og plasma-farmakokinetiske egenskaber for henholdsvis ADC og MMAE efter administration af brentuximab vedotin i kombination med CHP var tilsvarende som ved monoterapi.

Samtidig administration af brentuximab vedotin forventes ikke at påvirke eksponeringen for CHP.

Bleomycin

Der er ikke udført formelle studier af lægemiddelinteraktion med brentuximab vedotin og bleomycin (B). I et fase 1-studie til fastlæggelse af dosis og sikkerhed (SGN35-009) blev der set uacceptabel lungetoksicitet (herunder 2 letale hændelser) hos 11 ud af 25 patienter (44 %), som fik behandling med brentuximab vedotin plus ABVD. Der blev ikke rapporteret nogen hændelser med lungetoksicitet eller letale hændelser med brentuximab vedotin + AVD. Derfor er samtidig administration af ADCETRIS og bleomycin kontraindiceret (se pkt. 4.3).

4.6 Fertilitet, graviditet og amning

Kvinder i den fertile alder

Kvinder i den fertile alder bør benytte to effektive præventionsmetoder under og i 6 måneder efter behandling med brentuximab vedotin.

Graviditet

Der foreligger ingen data om anvendelse af ADCETRIS til gravide kvinder. Dyreforsøg har påvist reproduktionstoksicitet (se pkt. 5.3).

ADCETRIS bør ikke anvendes under graviditet, medmindre fordelene for moderen vejer tungere end den potentielle risiko for fosteret. Hvis en gravid kvinde behøver behandles, bør hun tydeligt vejledes

om den potentielle risiko for fosteret.

Se nedenstående afsnit om fertilitet i forbindelse med rådgivning af kvinder, hvis mandlige partnere behandles med ADCETRIS.

Amning

Der foreligger ingen data for, hvorvidt brentuximab vedotin eller dets metabolitter udskilles i human mælk.

En risiko for nyfødte/spædbørn kan ikke udelukkes.

Det skal besluttes, om amning eller behandling med brentuximab vedotin skal ophøre, idet der tages højde for den potentielle risiko for barnet ved amning i forhold til de terapeutiske fordele for kvinden.

Fertilitet

I ikke-kliniske studier har brentuximab vedotin-behandling resulteret i testikulær toksicitet og kan påvirke mænds fertilitet. MMAE har vist sig at have aneugene egenskaber (se pkt. 5.3). Derfor tilrådes mænd, der behandles med dette lægemiddel, at få nedfrosset og opbevaret spermprøver før behandlingen. Mænd, der behandles med dette lægemiddel, tilrådes ikke at avle børn under behandlingen og 6 måneder efter den sidste dosis.

4.7 Virkning på evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner

ADCETRIS kan i moderat grad påvirke evnen til at føre motorkøretøj og betjene maskiner (f.eks. svimmelhed), se pkt. 4.8.

4.8 Bivirkninger

Resumé af sikkerhedsprofilen

ADCETRIS sikkerhedsprofil er baseret på de tilgængelige data fra kliniske forsøg, udleveringstilladelser (*Named Patient Program* (NPP)) og postmarketing-erfaringen til dato. De bivirkningsfrekvenser, der er beskrevet nedenfor og i tabel 5, er blevet fastsat på baggrund af data fra kliniske studier.

Monoterapi

I det puljede datasæt for ADCETRIS som monoterapi i studier af HL, sALCL og CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 og C25007, se pkt. 5.1) var de hyppigste bivirkninger ($\geq 10\%$) infektioner, perifer sensorisk neuropati, kvalme, træthed, diarré, pyreksi, neutropeni, infektioner i de øvre luftveje, artralgi, udslæt, hoste, opkastning, pruritus, perifer motorisk neuropati, infusionsrelaterede reaktioner, obstipation, dyspnø, myalgi, vægttab og abdominalsmerter.

Alvorlige bivirkninger forekom hos 12 % af patienterne. Hyppigheden af unikke alvorlige bivirkninger var $\leq 1\%$.

Utilsigtede hændelser medførte seponering af behandlingen for 24 % af de patienter, der fik ADCETRIS.

Sikkerhedsdata for patienter, der fik genbehandling med ADCETRIS (SGN35-006, se pkt. 5.1) svarede til dem, der blev observeret i de kombinerede pivotale fase 2-studier, med undtagelse af perifer motorisk neuropati, som havde en højere forekomst (28 % kontra 9 % i de pivotale fase 2-studier), og som primært var Grad 2. Patienterne havde også en højere forekomst af artralgi, Grad 3 anæmi samt rygsmerter sammenlignet med patienter observeret i de kombinerede pivotale fase 2-studier.

Sikkerhedsdata fra patienter med recidiverende eller refraktær HL, som ikke havde fået en autolog stamcelletransplantation, og som blev behandlet med den anbefalede dosis på 1,8 mg/kg hver tredje uge i enten et enkelt-armet fase 4-studie (n = 60), i fase 1 dosisoptrappings- og klinisk farmakologiske studier (n = 15 patienter) eller i et NPP (n = 26 patienter) (se pkt. 5.1), var konsistente med sikkerhedsprofilen fra de pivotale kliniske studier.

Kombinationsbehandling

For oplysninger om sikkerheden af kemoterapeutika, der gives i kombination med ADCETRIS (doxorubicin, vinblastin og dacarbazin (AVD) eller cyclophosphamid, doxorubicin og prednison (CHP)), henvises til disses produktresuméer.

I studierne med ADCETRIS som kombinationsbehandling hos 662 patienter med ikke tidligere behandlet fremskreden HL (C25003) og 223 patienter med ikke tidligere behandlet CD30+ perifert T-celle-lymfom (PTCL) (SGN35-014) var de mest almindelige bivirkninger ($\geq 10\%$): infektioner, neutropeni, perifer sensorisk neuropati, kvalme, obstipation, opkastning, diarré, fatigue, pyreksi, alopeci, anæmi, vægtnedgang, stomatit, febril neutropeni, abdominalsmerter, nedsat appetit, insomni, knoglesmerter, udslæt, hoste, dyspnø, artralgi, myalgi, rygsmerter, perifer motorisk neuropati, infektion i de øvre luftveje og svimmelhed.

Hos patienter, der fik ADCETRIS som kombinationsbehandling, forekom der alvorlige bivirkninger hos 34 % af patienterne. Alvorlige bivirkninger, der forekom hos $\geq 3\%$ af patienterne, omfattede febril neutropeni (15 %), pyreksi og neutropeni (3 %).

Utilsigtede hændelser førte til seponering af behandlingen hos 10 % af patienterne. Utilsigtede hændelser, der førte til seponering af behandlingen hos $\geq 2\%$ af patienterne, omfattede perifer sensorisk neuropati og perifer neuropati.

Tabel over bivirkninger

Bivirkninger for ADCETRIS er opstillet efter MedDRA Systemorganklasse og foretrukken term (se Tabel 5). Inden for hver Systemorganklasse er bivirkninger angivet under frekvenskategorierne: Meget almindelig ($\geq 1/10$), Almindelig ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), Ikke almindelig ($\geq 1/1.000$ til $< 1/100$), Sjælden ($\geq 1/10.000$ til $< 1/1.000$); Meget sjælden ($< 1/10.000$); Ikke kendt (kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data). Inden for hver enkelt frekvensgruppe er bivirkningerne opstillet efter, hvor alvorlige de er. De alvorligste bivirkninger er anført først.

Tabel 5: Bivirkninger ved ADCETRIS

Systemorganklasse	Bivirkninger (monoterapi)	Bivirkninger (kombinationsbehandling)
Infektioner og parasitære sygdomme		
Meget almindelig:	Infektion ^a , infektion i de øvre luftveje	Infektion ^a , infektion i de øvre luftveje
Almindelig:	Herpes zoster, pneumoni, herpes simplex, oral candidiasis	Pneumoni, oral candidiasis, sepsis/septisk shock, herpes zoster
Ikke almindelig:	Pneumocystis jiroveci pneumoni, stafylokok-bakteriæmi, cytomegalovirusinfektion eller reaktivering, sepsis/septisk shock	Herpes simplex, pneumocystis jiroveci pneumoni
Ikke kendt:	Progressiv multifokal leukoencefalopati	

Systemorganklasse	Bivirkninger (monoterapi)	Bivirkninger (kombinationsbehandling)
Blod og lymfesystem		
Meget almindelig:	Neutropeni	Neutropeni ^a , anæmi, febril neutropeni
Almindelig:	Anæmi, trombocytopeni	Trombocytopeni
Ikke almindelig:	Febril neutropeni	
Immunsystemet		
Ikke almindelig:	Anafylaktisk reaktion	Anafylaktisk reaktion
Metabolisme og ernæring		
Meget almindelig:		Nedsat appetit
Almindelig:	Hyperglykæmi	Hyperglykæmi
Ikke almindelig:	Tumorlysesyndrom	Tumorlysesyndrom
Psykiske forstyrrelser		
Meget almindelig		Insomni
Nervesystemet		
Meget almindelig:	Perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati	Perifer sensorisk neuropati, perifer motorisk neuropati ^a , svimmelhed
Almindelig:	Svimmelhed	
Ikke almindelig:	Demyeliniserende polyneuropati	
Luftveje, thorax og mediastinum		
Meget almindelig:	Hoste, dyspnø	Hoste, dyspnø
Mave-tarm-kanalen		
Meget almindelig:	Kvalme, diarré, opkastning, obstipation, abdominalsmerter	Kvalme, obstipation, opkastning, diarré, abdominalsmerter, stomatit
Ikke almindelig:	Akut pancreatitis	Akut pancreatitis
Lever og galdeveje		
Meget almindelig:		
Almindelig:	Alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) forhøjet	Alaninaminotransferase/aspartataminotransferase (ALAT/ASAT) forhøjet
Hud og subkutane væv		
Meget almindelig:	Udslæt ^a , pruritus	Alopeci, udslæt ^a
Almindelig:	Alopeci	Pruritus
Ikke almindelig:	Stevens-Johnsons syndrom/toksisk epidermal nekrolyse	Stevens-Johnsons syndrom ^b
Ikke kendt	Lægemiddelreaktion med eosinofili og systemiske symptomer (DRESS)	
Knogler, led, muskler og bindevæv		
Meget almindelig:	Artralgi, myalgi	Knoglesmerter, artralgi, myalgi, rygsmerter
Almindelig:	Rygsmerter	
Almene symptomer og reaktioner på administrationsstedet		
Meget almindelig:	Træthed, pyreksi, infusionsrelaterede reaktioner ^a	Træthed, pyreksi
Almindelig:	Kulderystelser	Infusionsrelaterede reaktioner ^a , kulderystelser
Ikke kendt	Ekstravasation på infusionssted ^c	
Undersøgelser		
Meget almindelig	Vægttab	Vægttab

^a. Repræsenterer sammenlagte foretrukne termer.

- b. Toksisk epidermal nekrolyse blev ikke rapporteret i forbindelse med kombinationsbehandling.
- c. Ekstravasation kan medføre rødmen i, smerter i, hævelse af, blærer på, eksfoliation af eller cellulitis i huden ved eller omkring infusionsstedet.

Beskrivelse af udvalgte bivirkninger

Neutropeni og febril neutropeni

Monoterapi

I kliniske forsøg medførte neutropeni doseringsudsættelse hos 13 % af patienterne. Grad 3 neutropeni blev rapporteret hos 13 % af patienterne, og Grad 4 neutropeni blev rapporteret hos 5 % af patienterne. 1 patient havde behov for dosisreduktion, og 1 patient stoppede med behandlingen på grund af neutropeni.

Svær og længerevarende (≥ 1 uge) neutropeni kan forekomme ved denne behandling og kan øge risikoen for, at patienterne får alvorlige infektioner. Febril neutropeni blev rapporteret for < 1 % af patienterne (se pkt. 4.2).

I den pivotale fase 2-population (SG035-0003 og SG035-0004) var den mediane varighed af Grad 3 eller Grad 4 neutropeni begrænset (1 uge); 2 % af patienterne havde Grad 4 neutropeni, der varede ≥ 7 dage. Mindre end halvdelen af patienterne i den pivotale fase 2-population med Grad 3 eller Grad 4 neutropeni havde midlertidigt associerede infektioner, og størstedelen af de midlertidigt associerede infektioner var Grad 1 eller Grad 2.

Kombinationsbehandling

I de kliniske forsøg med ADCETRIS som kombinationsbehandling medførte neutropeni doseringsudsættelse hos 19 % af patienterne. Grad 3 neutropeni blev rapporteret hos 17 %, og Grad 4 neutropeni blev rapporteret hos 41 % af patienterne. To procent af patienterne havde behov for dosisreduktion, og < 1 % stoppede med behandlingen med et eller flere af forsøgslægemidlerne som følge af neutropeni.

Febril neutropeni blev rapporteret hos 20 % af de patienter, der ikke fik primær profylakse med G-CSF (se pkt. 4.2). Hyppigheden af febril neutropeni var 13 % hos patienter, der fik primær profylakse med G-CSF.

Alvorlige infektioner og opportunistiske infektioner

Monoterapi

I kliniske forsøg forekom alvorlige infektioner og opportunistiske infektioner hos 10 % af patienterne, og sepsis eller septisk shock forekom hos < 1 % af patienterne. De mest almindelige rapporterede opportunistiske infektioner var herpes zoster og herpes simplex.

Kombinationsbehandling

I de kliniske forsøg med ADCETRIS som kombinationsbehandling forekom der alvorlige infektioner, herunder opportunistiske infektioner, hos 15 % af patienterne; sepsis, neutropenisk sepsis, septisk shock eller bakteriæmi forekom hos 4 % af patienterne. De mest almindelige opportunistiske infektioner, der blev rapporteret, var herpesvirusinfektioner.

Perifer neuropati

Monoterapi

I kliniske forsøg forekom behandlingsrelateret neuropati hos 57 % af populationen, og perifer motorisk neuropati forekom hos 13 % af patienterne. Perifer neuropati medførte seponering af

behandlingen hos 15 %, dosisreduktioner hos 15 % og udsat dosering hos 16% af patienterne. For patienter, som oplevede perifer neuropati, var den mediane tid til debut af perifer neuropati 12 uger. Den mediane varighed af behandling for patienter, som seponerede behandlingen på grund af perifer neuropati, var 11 behandlingsserier.

Blandt de patienter i de pivotale fase 2-studier (SG035-0003 og SG035-0004) samt randomiserede fase 3-studier med monoterapi (SGN35-005 og C25001), der oplevede perifer neuropati, lå den mediane opfølgningstid fra afslutning af behandlingen til sidste evaluering i intervallet 48,9 til 98 uger. På tidspunktet for den sidste evaluering havde de fleste af patienterne (82-85 %), der oplevede perifer neuropati, ophør eller bedring af deres symptomer på perifer neuropati. Den mediane tid fra begyndelsen til ophøret eller bedringen for alle hændelser lå i intervallet 16 til 23,4 uger.

Hos patienter med recidiverende eller refraktær HL eller sALCL, som fik genbehandling med ADCETRIS (SGN35-006), opnåede størstedelen af patienterne (80 %) også bedring eller ophør af deres symptomer på perifer neuropati på tidspunktet for sidste evaluering.

Kombinationsbehandling

I det kliniske forsøg med ADCETRIS som kombinationsbehandling med AVD forekom behandlingsrelateret neuropati hos 67 % af populationen; perifer motorisk neuropati forekom hos 11 % af patienterne. Perifer neuropati medførte seponering af behandlingen hos 7 %, dosisreduktioner hos 21 % og udsat dosering hos 1 % af patienterne. For patienter, som oplevede perifer neuropati, var den mediane tid til debut af perifer neuropati 8 uger. Patienter, som seponerede behandlingen på grund af perifer neuropati, fik en median af 8 doser med ADCETRIS+AVD (A+AVD), inden et eller flere af stofferne blev seponeret.

Blandt de patienter, der oplevede perifer neuropati, var den mediane opfølgningstid fra afslutning af behandlingen til sidste evaluering cirka 286 uger. På tidspunktet for den sidste evaluering havde de fleste af patienterne (86 %), der oplevede perifer neuropati, ophør eller bedring af deres symptomer på perifer neuropati. Den mediane tid fra begyndelsen til ophøret eller bedringen af perifer neuropati var 17 uger (i intervallet 0 uger til 283 uger).

I det kliniske forsøg med ADCETRIS som kombinationsbehandling med CHP forekom behandlingsrelateret neuropati hos 52 % af populationen; perifer motorisk neuropati forekom hos 9 % af patienterne. Perifer neuropati medførte seponering af behandlingen hos 1 %, dosisreduktioner hos 7 % og udsat dosering hos 1 % af patienterne. For patienter, som oplevede perifer neuropati, var den mediane tid til begyndelse 9,1 uger. Patienter, som seponerede behandlingen på grund af perifer neuropati, modtog median 5 doser ADCETRIS + CHP (A + CHP), inden et eller flere af stofferne blev seponeret.

Blandt de patienter, der oplevede perifer neuropati, var den mediane opfølgningstid fra afslutning af behandlingen til sidste evaluering cirka 177 uger. På tidspunktet for den sidste evaluering havde 64 %, der oplevede perifer neuropati, ophør eller bedring af deres symptomer på perifer neuropati. Den mediane tid fra begyndelse til ophør eller bedring af hændelser med perifer neuropati var 19,0 uger (i intervallet 0 uger til 205 uger).

Infusionsrelaterede reaktioner (IRR)

Monoterapi

Der blev rapporteret IRR, som for eksempel hovedpine, udslæt, rygsmerte, opkastning, kulderystelser, kvalme, dyspnø, pruritus og hoste, hos 12 % af patienterne. Anafylaktiske reaktioner er rapporteret (se pkt. 4.4). Symptomer på en anafylaktisk reaktion kan omfatte, men er ikke begrænset til urticaria, angioødem, hypotension og bronkospasme.

Kombinationsbehandling

Der blev rapporteret IRR, som for eksempel hovedpine, udslæt, rygsmerter, opkastning, kulderystelser, kvalme, dyspnø, pruritus, hoste, smerter på infusionsstedet og pyreksi, hos 8 % af patienterne. Anafylaktiske reaktioner er rapporteret (se pkt. 4.4). Symptomer på en anafylaktisk reaktion kan omfatte, men er ikke begrænset til urticaria, angioødem, hypotension og bronkospasme.

Immunogenicitet

I kliniske forsøg blev patienter periodisk testet for antistoffer over for brentuximab vedotin ved hjælp af en følsom elektrokemiluminescens-immunanalyse. Der blev observeret en højere forekomst af infusionsrelaterede reaktioner hos patienter med antistoffer over for brentuximab vedotin i forhold til patienter, som blev testet forbigående positive eller negative i laboratorietests.

Tilstedeværelsen af antistoffer over for brentuximab vedotin korrelerede ikke med en klinisk meningsfyldt reduktion af brentuximab vedotin-niveauer i serum og medførte ikke et fald i virkningen af brentuximab vedotin. Selv om tilstedeværelsen af antistoffer over for brentuximab vedotin ikke nødvendigvis betyder udvikling af en IRR, blev der observeret en højere forekomst af IRR hos patienter med vedvarende positiv ADA (antistoffer mod lægemidlet) i forhold til patienter med forbigående positiv ADA og aldrig positiv ADA.

Monoterapi, studie C25002

Der var en tendens til øget clearance af brentuximab vedotin hos pædiatriske patienter med bekræftet positiv ADA. Ingen patienter i alderen < 12 år (0 af 11) og 2 patienter i alderen ≥ 12 år (2 af 23) blev vedvarende ADA-positiv.

Kombinationsbehandling, studie C25004

Forekomsten af ADA-positivitet var lav i studie C25004; 4 patienter (i alderen ≥ 12 år) ud af 59 patienter havde forbigående positiv ADA, og ingen patienter forblev vedvarende ADA-positiv. På grund af det lave antal med forbigående positiv ADA kan der ikke træffes konklusioner om ADA's betydning på effekten.

Pædiatrisk population

Monoterapi, studie C25002

Sikkerheden blev evalueret i et fase 1/2-studie med pædiatriske patienter i alderen 7-17 år (n = 36) med recidiverende eller refraktær (r/r) HL og sALCL (se pkt. 5.1). I dette studie med 36 patienter er der ikke rapporteret ændringer til lægemidlets sikkerhedsprofil.

Kombinationsbehandling, studie C25004

Sikkerheden blev evalueret i et åbent multicenterstudie med 59 pædiatriske patienter i alderen 6-17 år med ikke tidligere behandlet fremskreden klassisk CD30+-HL i kombination med kemoterapi (se pkt. 5.1). I dette studie blev der ikke rapporteret nogle nye sikkerhedsforbehold. De mest almindelige alvorlige bivirkninger, som blev rapporteret i dette studie, var febril neutropeni (17 %). G-CSF-profylakse blev taget i betragtning efter lægeligt skøn. Hændelser med perifer neuropati (ifølge en standardiseret MedDRA-forespørgsel) blev rapporteret hos 24 % af de pædiatriske patienter fra dette studie.

Ældre

Monoterapi

Sikkerhedsprofilen hos ældre patienter svarer generelt til den for voksne patienter. Dog kan ældre

patienter være mere tilbøjelige til at opleve hændelser som f.eks. pneumoni, neutropeni og febril neutropeni.

Kombinationsbehandling

Hos ældre patienter (≥ 60 år; $n = 186$ [21 %]) var forekomsten af utilsigtede hændelser ens på tværs af behandlingsarme. Der blev rapporteret flere alvorlige utilsigtede hændelser og dosismodifikationer (herunder udsat dosering, reduktioner og seponeringer) hos ældre patienter sammenlignet med den samlede studiepopulation. Fremskreden alder var en risikofaktor for febril neutropeni hos patienter i begge arme. Ældre patienter, som fik G-CSF som primær profylakse, havde en lavere forekomst af neutropeni og febril neutropeni end dem, der ikke fik G-CSF som primær profylakse.

Indberetning af formodede bivirkninger

Når lægemidlet er godkendt, er indberetning af formodede bivirkninger vigtig. Det muliggør løbende overvågning af benefit/risk-forholdet for lægemidlet. Sundhedspersoner anmodes om at indberette alle formodede bivirkninger via [det nationale rapporteringssystem anført i Appendiks V](#).

4.9 Overdosering

Der findes ingen kendt antidot mod overdosering af ADCETRIS. I tilfælde af overdosering bør patienten nøje monitoreres for bivirkninger, specielt neutropeni, og støttebehandling bør administreres (se pkt. 4.4).

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKABER

5.1 Farmakodynamiske egenskaber

Farmakoterapeutisk klassifikation: Antineoplastiske midler; monoclonale antistoffer og antistof-lægemiddel-konjugater, ATC-kode: L01FX05.

Virkningsmekanisme

Brentuximab vedotin er et ADC, som frigiver et antineoplastisk middel, der medfører apoptotisk celledød selektivt i tumorceller, der udtrykker CD30. Ikke-kliniske data tyder på, at brentuximab vedotins biologiske aktivitet er følgen af en flertrins proces. Binding af ADC til CD30 på celleoverfladen initierer internalisering af ADC-CD30-komplekset, som derefter bevæger sig til det lysosomale rum. Inde i cellen frisættes en enkelt defineret aktiv art, MMAE via proteolytisk spaltning. Binding af MMAE til tubulin splitter mikrotubulus-netværket i cellen, inducerer cellecyklusstop og resulterer i den CD30-udtrykkende tumorcelles apoptotiske død.

Klassisk HL, sALCL og undertyper af CTCL (herunder MF og pcALCL) præsenterer CD30 som et antigen på overfladen af deres maligne celler. Denne præsentation er uafhængig af sygdommens fase, behandlingstypen eller transplantation status. Disse egenskaber gør CD30 til et mål for terapeutisk intervention. Den CD30 målrettede virkningsmekanisme gør brentuximab vedotin i stand til at overvinde kemo-resistens, da CD30 konstant udtrykkes hos patienter, som er refraktær over for flerstofs kemoterapi, uanset forudgående transplantationsstatus. Brentuximab vedotins CD30 målrettede virkningsmekanisme kombineret med den konsekvente udtrykning af CD30 gennem hele den klassiske HL, sALCL og CD30+ CTCL sygdom og terapeutiske spektre og klinisk bevis i CD30-positive maligne tilstande efter flere behandlingsforløb giver et biologisk rationale for dets anvendelse i patienter med recidiverende og refraktær klassisk HL, sALCL med eller uden forudgående ASCT og CD30+ CTCL efter mindst 1 forudgående systemisk behandling.

Andre antistof-associerede funktioners bidrag til virkningsmekanismen er ikke udelukket.

Farmakodynamisk virkning

Kardiel elektrofysiologi

Seksofyrre (46) patienter med hæmatologiske maligne sygdomme, der udtrykker CD30, kunne vurderes ud af de 52 patienter, der fik 1,8 mg/kg brentuximab vedotin hver 3. uge som en del af et fase 1, enkelt-armet, open-label, multicenter-studie af kardiel sikkerhed. Det primære mål var at evaluere effekten af brentuximab vedotin på hjerteventrikel-repolarisering, og den forud definerede primære analyse var ændringen i QTc fra *baseline* til flere tidspunkter i behandlingsserie 1.

Det øverste 90 % konfidensinterval (CI) omkring den gennemsnitlige effekt på QTc var < 10 msec ved hvert af tidspunkterne i behandlingsserie 1 og behandlingsserie 3 efter *baseline*. Disse data indikerer fravær af klinisk relevant QT-forlængelse som følge af brentuximab vedotin administreret ved en dosis på 1,8 mg/kg hver 3. uge hos patienter med maligniteter, der udtrykker CD30.

Klinisk virkning og sikkerhed

Hodgkin lymfom

Studie C25003

Virkingen og sikkerheden af ADCETRIS blev evalueret i et randomiseret, open-label, 2-armet multicenterforsøg med 1.334 patienter med ikke tidligere behandlet fremskreden HL i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] og dacarbazin [D] [AVD]). Patienter med nodulært lymfocyt-domineret HL (NLPHL) blev ekskluderet fra studiet. Alle patienter havde en sygdom med histologisk bekræftet CD30-ekspression. 62 % af patienterne havde ekstranodal involvering. Af de 1.334 patienter blev 664 patienter randomiseret til ADCETRIS + AVD-armen, og 670 patienter blev randomiseret til ABVD-armen (doxorubicin [A], bleomycin [B], vinblastin [V] og dacarbazin [D]) og inddelt efter antallet af IPFP-risikofaktorer (*International Prognostic Factor Project*) og område. Patienterne blev behandlet på dag 1 og 15 i hver 28-dages behandlingsserie med 1,2 mg/kg ADCETRIS administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter + doxorubicin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² og dacarbazin 375 mg/m². Det mediane antal behandlingsserier var 6 (interval: 1 til 6 behandlingsserier). Tabel 6 indeholder en oversigt over patient- og sygdoms-karakteristika ved *baseline*. Der var ingen relevante forskelle i patient- og sygdoms-karakteristika i de to arme.

Tabel 6: Oversigt over patient- og sygdomskarakteristika ved *baseline* i ikke tidligere behandlet HL - fase 3-studiet

Patientkarakteristika	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Medianalder (interval)	35 år (18-82)	37 år (18-83)
Patienter ≥ 65 år, n (%)	60 (9)	62 (9)
Køn, n (%)	378 M (57) 286 K (43)	398 M (59) 272 K (41)
ECOG-status, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Mangler	0	2
Sygdomskarakteristika		
Mediantid fra HL-diagnose til første dosis (interval)	0,92 mdr. (0,1-21,4)	0,89 mdr. (0,0-81,4)
Sygdomsstadie ^a ved indledende diagnosticering af HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Ikke relevant	1 (< 1)	1 (< 1)
Mangler	0	2 (< 1)
Ekstranodal involvering på tidspunktet for diagnosticering, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b risikofaktorer, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Knoglemarvsinvolvering på tidspunktet for diagnosticering eller indgang i studiet, n (%)	147 (22)	151 (23)
B-symptomer ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Iht. Ann Arbor-stadieinddeling.

^bIPFP = *International Prognostic Factor Project*.

Det primære endepunkt i Studie C25003 var modificeret PFS (mPFS) iht. *Independent Review Facility* (IRF), defineret som tid fra randomisering til sygdomsprogression eller død, eller evidens for ikke-komplet respons (non-CR) efter fuldførelse af førstelinjehandling iht. IRF efterfulgt af cancerbehandling. Timingen for den modificerede hændelse var datoen for den første PET-scanning efter fuldførelse af førstelinjehandling, som påviste fravær af komplet respons (CR), defineret som Deauville-score på ≥ 3 . Den mediane modificerede PFS iht. IRF-vurdering blev ikke nået i nogen af behandlingsarmene. Resultaterne i ITT-populationen (*intent-to-treat*) viste en statistisk signifikant forbedring i modificeret PFS for ADCETRIS + AVD med en stratificeret *hazard ratio* på 0,770 (95 % CI, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), hvilket indikerer en 23 % reduktion i risikoen for modificerede PFS-hændelser for ADCETRIS + AVD kontra ABVD.

Tabel 7 viser effektresultaterne for modificeret PFS og samlet overlevelse (OS) i ITT-populationen.

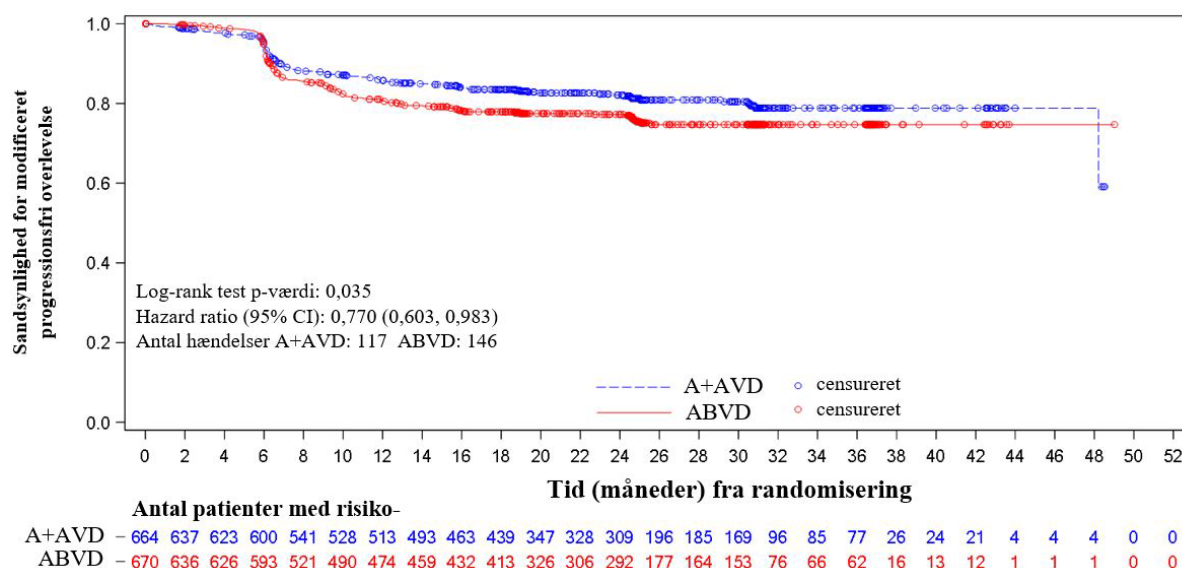
Tabel 7: Effektræsultater for ikke tidligere behandlede HL-patienter behandlet med 1,2 mg/kg ADCETRIS + AVD på dag 1 og 15 i en 28-dages behandlingsserie (ITT)

	ITT-population (<i>intent-to-treat</i>)		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratificeret <i>Hazard Ratio</i> og p-værdi
Antal hændelser (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95 % CI [0,60; 0,98]) p-værdi = 0,035
Estimeret mPFS ^a iht. IRF efter 2 år (%)	82,1 (95 % CI [78,8; 85,0])	77,2 (95 % CI [73,7; 80,4])	
Samlet overlevelse ^b , antal dødsfald (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95 % CI [0,45; 1,18]) p-værdi = 0,199

^aPå tidspunktet for analyse var den mediane opfølgningstid for modificeret PFS for begge arme 24,6 måneder.

^bData fra en foreløbig OS-analyse.

Figur 1: Modificeret progressionsfri overlevelse iht. IRF hos ITT-populationen (ADCETRIS + AVD kontra ABVD)



Andre sekundære endepunkter for effekt, herunder CR-rate og ORR ved afslutning af randomiseringsregimet, CR-rate ved afslutning af førstelinjebehandling, PET-negativitetsrate ved afslutning af behandlingsserie 2, varighed af respons (DOR), varighed af komplet remission (DOCR), sygdomsfri overlevelse (DFS) samt hændelsesfri overlevelse (EFS), viste alle en tendens til fordel for ADCETRIS + AVD i ITT-populationen.

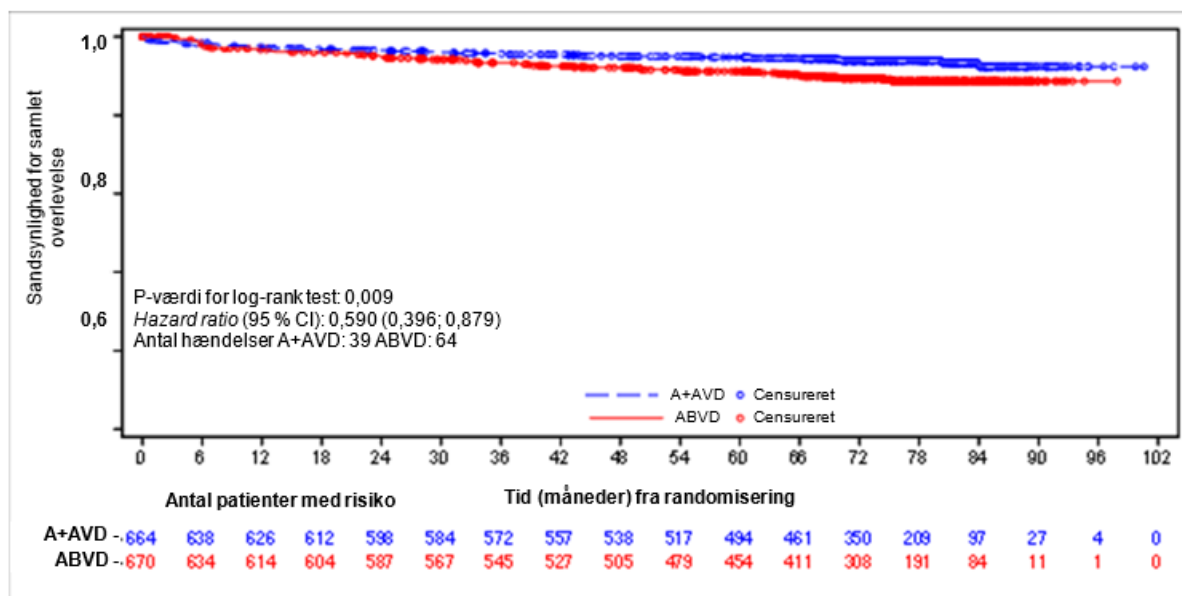
Præspecificerede subgruppeanalyser af modificeret PFS iht. IRF viste ingen klinisk betydningsfuld forskel mellem de to behandlingsarme i den ældre population (patienter ≥ 60 år [n = 186] [HR = 1,00; 95 % CI (0,58; 1,72)] og ≥ 65 år [n = 122] [HR = 1,01; 95 % CI (0,53; 1,94)] samt hos patienter uden ekstranodal sygdom (n = 445) (HR = 1,04; 95 % CI [0,67; 1,62]).

Pr. skæringsdatoen 1. juni 2021, ca. 5 år efter indrullering af den sidste patient, viste resultaterne for ITT-populationen en statistisk signifikant forbedring i OS i ADCETRIS + AVD-armen sammenlignet med de patienter, der fik behandling med ABVD [HR = 0,59; 95 % CI (0,396; 0,879)], se figur 2.

I studie III-populationen indikerede OS-resultater en 14 % reduktion i risikoen for dødsfald i A + AVD-armen sammenlignet med patienter i ABVD-armen (HR = 0,86; 95 %CI [0,452; 1,648]), og i studie IV-populationen var der en 52 % reduktion i risikoen for dødsfald (HR = 0,48; 95 % CI [0,286; 0,799]). En subgruppeanalyse af OS viste ingen klinisk betydningsfuld forskel mellem de to behandlingsarme for patienter uden ekstranodal sygdom (n = 445) (HR = 1,18; 95 % CI [0,641; 2,187]).

Median OS blev ikke nået for hverken A + AVD- eller ABVD-patienterne [95 % CI (NE; NE)].

Figur 2: Samlet overlevelse (ADCETRIS + AVD kontra ABVD) (ITT, 6 års median opfølgning)



En deskriptiv analyse af OS blev udført med data med en median opfølgning på over 7 år for OS. I ITT-populationen var der færre dødsfald blandt patienter randomiseret til A + AVD (44 dødsfald; 7 %) sammenlignet med patienter randomiseret til ABVD (67 dødsfald, 10 %; HR = 0,61; 95 % CI [0,414; 0,892]). Antallet af dødsfald var tilsvarende hos studie III-patienter randomiseret til A + AVD (20 dødsfald; 8 %) og ABVD (20 dødsfald; 8 %; HR = 1,00; 95 % CI [0,540; 1,866]). Der var færre dødsfald blandt studie IV-patienter randomiseret til A + AVD (24 dødsfald; 6 %) sammenlignet med patienter randomiseret til ABVD (46 dødsfald; 11 %; HR = 0,48; 95 % CI [0,291; 0,784]).

I ITT-populationen fik 33 % færre patienter, der fik behandling med ADCETRIS + AVD, efterfølgende salvage-kemoterapi (n = 66) samt højdosis-kemoterapi og transplantation (n = 36) sammenlignet med de patienter, der fik behandling med ABVD (henholdsvis n = 99 og n = 54). I studie IV-populationen fik 35 % færre patienter, der fik behandling med ADCETRIS + AVD, efterfølgende salvage-kemoterapi (n = 45) sammenlignet med de patienter, der fik behandling med ABVD (n = 69), og 22 % færre patienter, der fik behandling med ADCETRIS + AVD, fik højdosiskemoterapi og transplantation (n = 29) sammenlignet med de patienter, der fik behandling med ABVD (n = 37).

Studie SGN35-005

Sikkerheden og effekten af ADCETRIS blev evalueret hos 329 patienter med HL med risiko for recidiv eller progression efter ASCT i et randomiseret, dobbeltblindt, placebokontrolleret multicenterforsøg med 2 arme. Patienter med kendt cerebral/meningeal sygdom, herunder PML i anamnesen, blev udelukket fra studiet. Tabel 8 viser patientkarakteristika. Af de 329 patienter blev 165 patienter randomiseret til behandlingsarmen, og 164 patienter blev randomiseret til placeboarmen. Patienterne i studiet fik deres første dosis efter restitution efter ASCT (mellem dag 30 og 45 efter ASCT). Patienterne blev behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS eller en tilsvarende placebodosis givet intravenøst i løbet af 30 minutter hver 3. uge i op til 16 behandlingsserier.

Egnede patienter skulle have mindst én af følgende risikofaktorer:

- HL, der var refraktært over for primær behandling
- Recidiverende eller progredierende HL, som forekom < 12 måneder efter afslutningen af primærbehandlingen
- Ekstranodal involvering på tidspunktet for recidiv før ASCT, herunder ekstranodal ekstension af nodale masser i nærliggende vitale organer

Tabel 8: Oversigt over patient- og sygdomskaraktetika ved baseline i HL post ASCT fase 3-studiet

Patientkaraktetika	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Medianalder, år (interval)	33 år (18-71)	32 år (18-76)
Køn	76 M (46 %)/89 F (54 %)	97 M (59 %)/67 F (41 %)
ECOG-status		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Sygdomskaraktetika		
Mediant antal tidligere kemoterapiregimer (interval)	2 (2-8)	2 (2-7)
Mediantid fra HL-diagnose til første dosis (interval)	18,7 mdr. (6,1-204,0)	18,8 mdr. (7,4-180,8)
Sygdomsstadie ved første diagnosticering af HL		
Stadie I	1 (1 %)	5 (3 %)
Stadie II	73 (44 %)	61 (37 %)
Stadie III	48 (29 %)	45 (27 %)
Stadie IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Ukendt	0	2 (1 %)
PET-scanning-status før ASCT		
FDG-AVID	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG-NEGATIV	56 (34 %)	57 (35 %)
IKKE FORETAGET	45 (27 %)	56 (34 %)
Ekstranodal involvering på tidspunktet for recidiv før ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
B-symptomer ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Bedste respons på salvage-behandling før ASCT ^b		
Komplet respons	61 (37 %)	62 (38 %)
Partielt respons	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabil sygdom	47 (28 %)	46 (28 %)
HL-status efter afslutning af primær standardkemoterapi ^b		
Refraktært	99 (60 %)	97 (59 %)
Recidiv opstået < 12 måneder	53 (32 %)	54 (33 %)
Recidiv opstået ≥ 12 måneder	13 (8 %)	13 (8 %)

^{a.} For refraktær sygdom eller efter progression eller recidiv efter primær behandling.

^{b.} Stratifikationsfaktorer ved randomisering.

I tabel 9 er effekt vist som den primære analyse af det primære endepunkt. Det primære endepunkt PFS iht. IRF blev nået og viste en forskel i median-PFS på 18,8 måneder til fordel for behandlingsarmen.

Tabel 9: Resultater for effekt hos HL-patienter med øget risiko for recidiv eller progression efter ASCT behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge (ITT, primær analyse)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratificeret Hazard Ratio
Progressionsfri overlevelse^a	Median iht. IRF		
	42,9 måneder (95 % CI [30,4; 42,9])	24,1 måneder (95 % CI [11,5; -])	0,57 (95 % CI [0,40; 0,81]) Stratificeret log-rank-test p = 0,001
	Median iht. investigator		
	Ikke nået (95 % CI [26,4; -])	15,8 måneder (95 % CI [8,5; -])	0,5 (95 % CI [0,36; 0,70]) ^b
Samlet overlevelse	Antal dødsfald (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95 % CI [0,67; 1,97])

^{a.} På tidspunktet for den primære analyse var den mediane opfølgningstid 30 måneder (interval 0 til 50) for begge arme.

^{b.} Stratificeret log-rank-test blev ikke udført for PFS iht. investigator.

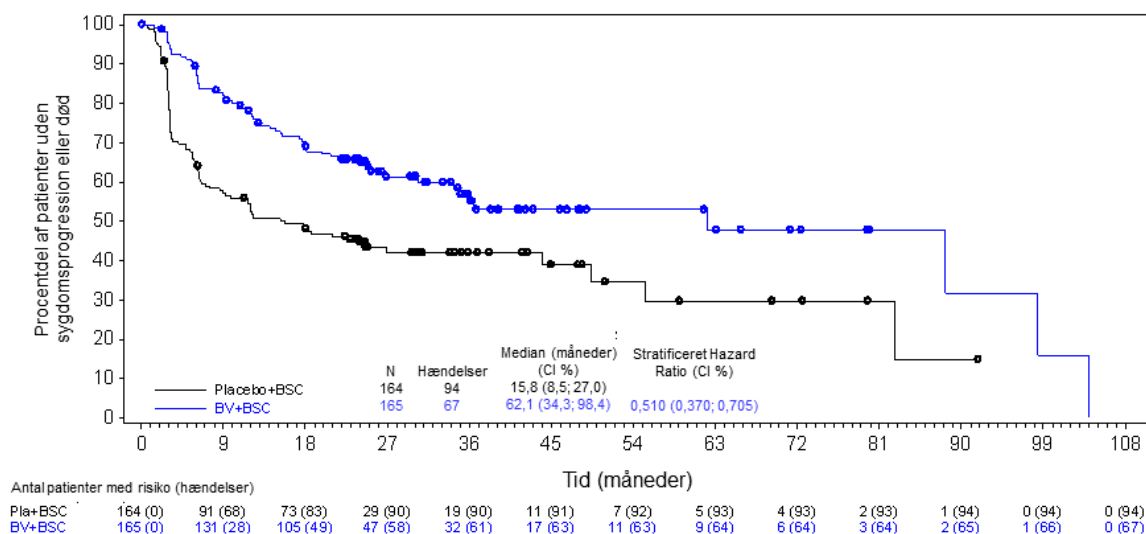
Præspecificerede subgruppeanalyser af PFS iht. IRF blev udført efter patienternes bedste respons på salvage-behandling før ASCT, HL-status efter primær behandling, alder, køn, vægt ved *baseline*, ECOG-performancestatus ved *baseline*, antal behandlinger før ASCT, geografisk område, PET-status før ASCT, B-symptomstatus efter svigt af primær behandling samt status for ekstranodal sygdom før ASCT. Analyserne viste konsekvent en tendens til fordel for de patienter, der fik ADCETRIS, sammenlignet med de patienter, der fik placebo, med undtagelse af patienter ≥ 65 år (n = 8).

Der blev ikke observeret nogen forskel i livskvalitet mellem behandlings- og placeboarmen. Analyse af anvendte medicinske ressourcer (MRU) viste, at hospitalsindlæggelser og ambulante besøg samt arbejdsdage/andre aktiviteter, som patienter og omsorgspersoner ikke kunne deltage i, var lavere med ADCETRIS sammenlignet med placebo for patienter med HL med øget risiko for recidiv.

En opdateret analyse udført efter 3 års opfølgning viste en vedvarende forbedring i PFS iht. IRF (HR = 0,58 [95 % CI (0,41; 0,81)]).

Ved studiets nedlukning, ca. 10 år efter indskrivning af den første patient, viste PFS per investigator fortsat en fordel (HR = 0,51 [95 % CI (0,37; 0,71)]). Resultater for den samlede overlevelse var i overensstemmelse med dem, der blev rapporteret på tidspunktet for den primære analyse (HR = 1,11 [95 %CI [0,72; 1,70)]). Figur 3 viser PFS iht. investigator i ITT-populationen ved studiets nedlukning.

Figur 3: Kaplan-Meier-plot af PFS per investigator (ITT, studielukning)



Post-hoc risikofaktoranalyse

Der blev udført post-hoc-analyser af den primære analyse af det primære endepunkt for at evaluere indvirkningen af øget risiko (antal risikofaktorer) på den kliniske fordel (tabel 10). Repræsentative risikofaktorer for disse analyser var:

- HL, som forekom < 12 måneder efter primær behandling, eller HL, som var refraktær overfor primær behandling
- PR eller SD (stabil sygdom) som bedste respons på den seneste salvage-behandling fastlagt med CT- og/eller PET-scanning
- Ekstranodal sygdom ved recidiv før ASCT
- B-symptomer ved recidiv før ASCT
- To eller flere tidligere salvage-behandlinger.

Resultaterne af disse post-hoc-analyser tyder på en øget klinisk fordel for patienter med to eller flere risikofaktorer, men ingen forskel baseret på hver af de individuelle risikofaktorer. Der er ikke observeret nogen fordel hvad angår PFS eller OS hos patienter med én risikofaktor for recidiv eller progression.

Tabel 10: Oversigt over PFS iht. IRF og OS efter antal risikofaktorer i HL post-ASCT fase 3-studiet (primær analyse)

Progressionsfri overlevelse iht. IRF						
	Antal risikofaktorer = 1		Antal risikofaktorer ≥ 2		Antal risikofaktorer ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Antal patienter med sygdomsprogression eller død ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratificeret Hazard Ratio	1,65 (95 % CI [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95 % CI [0,34; 0,71])		0,43 (95 % CI [0,27; 0,68])	
Samlet overlevelse						
	Antal risikofaktorer = 1		Antal risikofaktorer ≥ 2		Antal risikofaktorer ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Antal dødsfald ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratificeret Hazard Ratio	7,94 (95 % CI [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95 % CI [0,53; 1,67])		0,92 (95 % CI [0,45; 1,88])	

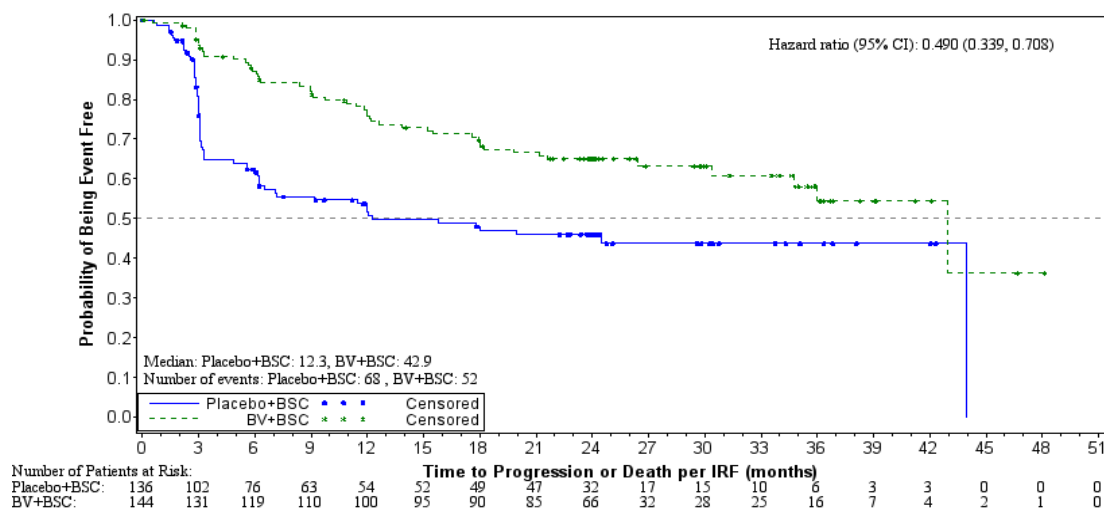
a. Død enten uden forudgående progression eller udeblivelse fra mere end ét vurderingsbesøg.

b. Angiver resultater fra ikke-stratificeret analyse.

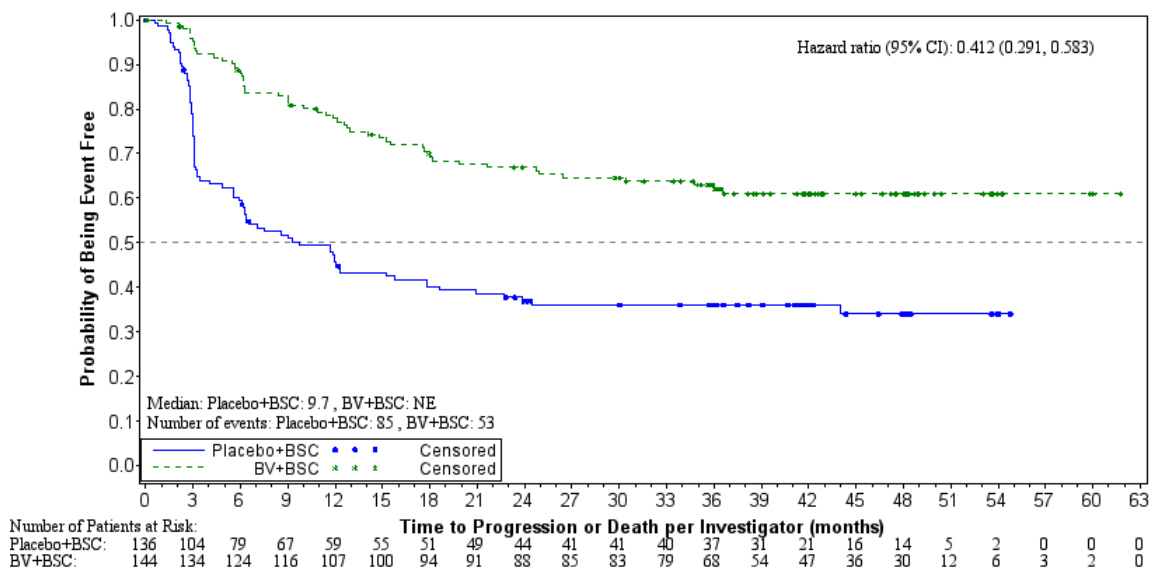
c. Hændelserne er død uanset årsag.

På tidspunktet for den opdaterede analyse (3 års opfølgning) for patienter med 2 eller flere risikofaktorer var *hazard ratio* for PFS iht. IRF 0,49 (95 % CI [0,34; 0,71]), og *hazard ratio* for PFS iht. investigator var 0,41 (95 % CI [0,29; 0,58]) (se fig. 4 og 5).

Figur 4: Kaplan-Meier-plot af PFS iht. IRF hos patienter med ≥ 2 risikofaktorer (opfølgning efter 3 år)



Figur 5: Kaplan-Meier-plot af PFS iht. investigator hos patienter med ≥ 2 risikofaktorer (opfølgning efter 3 år)



På tidspunktet for studiets nedlukning, ca. 10 år efter indskrivning af den første patient, var *hazard ratio* for PFS per investigator for patienter med 2 eller flere risikofaktorer 0,41 (95 % CI [0,29; 0,58]). *Hazard ratio* for PFS per investigator for patienter med 3 eller flere risikofaktorer var 0,38 (95 % CI [0,25; 0,59]). Resultaterne vedrørende samlet overlevelse forblev i overensstemmelse med dem, der blev observeret ved den primære analyse.

Studie SG035-0003

Virningen og sikkerheden for ADCETRIS som enkeltstofsbehandling blev evalueret i et pivotalt open-label, enkelt-armet multicenter-studie på 102 patienter med recidiverende eller refraktær HL. Se Tabel 11 nedenfor for en oversigt over patient- og sygdomskaraktistika ved *baseline*.

Tabel 11: Oversigt over patient- og sygdomskaraktistika ved *baseline* i fase 2-studiet af recidiverende eller refraktær HL

Patient-karakteristika	n = 102
Mediane alder, år (interval)	31 år (15-77)
Køn	48 M (47 %)/54 F (53 %)
ECOG status	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
Tidligere ASCT	102 (100 %)
Tidligere kemoterapi-regimer	3,5 (1-13)
Tid fra ASCT til første recidiv efter transplantation	6,7 mdr. (0-131)
Histologisk bekræftet CD30-udtrykkende sygdom	102 (100 %)
Sygdomskaraktistika	
Primær refraktær på førstelinjebehandling ^a	72 (71 %)
Refraktært på den seneste behandling	43 (42 %)
Baseline B-symptomer	35 (33 %)
Stadium III ved initial diagnose	27 (26 %)
Stadium IV ved initial diagnose	20 (20 %)

a. Primært refraktær HL defineres som manglende opnåelse af komplet remission efter primær behandling eller progression inden for 3 måneder efter afslutning af denne.

Atten (18) patienter (18 %) modtog 16 behandlingsserier ADCETRIS; og det mediane antal modtagne behandlingsserier var 9 (interval fra 1 til 16).

Respons på behandling med ADCETRIS blev evalueret af *Independent Review Facility* (IRF) ved brug af de reviderede responskriterier for malignt lymfom (Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma) (Cheson, 2007). Behandlingsresponsen blev vurderet via spiral CT-scanning af thorax, hals, abdomen og pelvis; PET-scanninger og kliniske data. Der blev gennemført respons-vurderinger efter behandlingsserie 2, 4, 7, 10, 13 og 16 med PET-scanning i behandlingsserie 4 og 7.

Den objektive responsrate (ORR) iht. IRF-vurdering var 75 % (76 af 102 patienter i 'intent-to-treat' [ITT]-gruppen), og tumorreduktion blev opnået hos 94 % af patienterne. Komplet remission (CR) blev opnået hos 33 % (34 af 102 patienter i ITT-gruppen). Den mediane samlede overlevelse (OS) er 40,5 måneder (den mediane observationstid (tid indtil død eller sidste kontakt) fra første dosis var 35,1 måneder (interval 1,8 til 72,9+ måneder). Den estimerede samlede overlevelseshastighed efter 5 år var 41 % (95 % CI [31 %, 51 %]). Investigatorvurderingerne var generelt overensstemmende med den uafhængige gennemgang af scanningerne. Ud af de behandlede patienter fortsatte 8 responderende patienter med at få allogene ASCT. For yderligere virkningsresultater henvises til Tabel 12.

Tabel 12: Virkningsresultater hos patienter med recidiverende eller refraktært Hodgkin lymfom behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge

Bedste kliniske respons (n = 102)	IRF n (%)	95 % KI:
Objektiv responsrate (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Komplet remission (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Partiel remission (PR)	42 (41)	IR
Sygdomskontrolrate (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Responsvarighed	Median iht. IRF	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR) ^a	6,7 måneder	3,6; 14,8
Komplet remission (CR)	27,9 måneder	10,8; NE ^b
Samlet overlevelse		95 % KI
Median	40,5 måneder	28,7; 61,9
Estimeret 5-års OS-rate	41 %	31 %, 51 %

^a Området for DOR var 1,2+ måneder til 43+ måneder, og den mediane opfølgningstid fra første dosis for patienter, der opnåede objektiv respons (OR) iht. IRF var 9,0 måneder.

^b Kunne ikke vurderes.

En eksplorativ intra-patient-analyse viste, at omkring 64 % af HL-patienterne behandlet med ADCETRIS som en del af det kliniske studie SG035-003 oplevede en forbedring i klinisk gavn målt ved længere progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med deres seneste tidligere behandling.

Ud af de 35 patienter (33 %), der havde B-symptomer ved *baseline*, oplevede 27 patienter (77 %) ophør af alle B-symptomer med mediantid på 0,7 måneder fra initiering af ADCETRIS.

Data for patienter med HL, som ikke er kandidater til stamcelletransplantation (ASCT).

Studie-C25007

Der blev gennemført et enkelt-armet fase 4-studie med patienter med recidiverende eller refraktært HL (n = 60), som havde fået mindst et tidligere kemoterapi-regime, og som på tidspunktet for indledning af behandling med ADCETRIS ikke blev anset for at være kandidater til ASCT eller flerstofs-kemoterapi. Egnede patienter måtte ikke have modtaget SCT tidligere. Det mediane antal serier var 7 (interval 1 til 16 serier). Patienterne blev behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge.

På tidspunktet for den primære analyse af det primære endepunkt var den objektive responsrate (ORR) i ITT-gruppen mht. IRF-vurdering 50 % (95 % CI [37 %, 63 %]). CR blev rapporteret som bedste

samlede respons for 7 patienter (12 %), og PR blev rapporteret for 23 patienter (38 %). Blandt disse 30 patienter var den mediane tid til respons, defineret som tiden fra første dosis til den tidligste respons i form af PR eller CR 6 uger (interval 5 til 39 uger). Den mediane tid til bedste samlede respons, defineret som tiden fra første dosis til det klinisk bedste respons i form af CR eller PR, var 11 uger (interval 5 til 60 uger). Otteogtyve patienter (47 %) fik efterfølgende ASCT efter et median antal serier på 7 (interval 4 til 16 serier) med behandling med ADCETRIS. De 32 patienter (53 %), som ikke efterfølgende fik ASCT, fik også ADCETRIS i et median antal serier på 7 (interval 1 til 16 serier).

Ud af de 60 patienter i studiet havde 49 patienter (82 %) tidligere modtaget > 1 cancerrelateret behandling, og 11 patienter (18 %) havde tidligere fået 1 cancerrelateret behandling. Iht. IRF-vurdering var ORR 51 % (95 % CI [36 %, 66 %]) for de patienter, som tidligere havde fået > 1 cancerrelateret behandling, og 45 % (95 % CI [17 %, 77 %]) for de patienter, som tidligere havde fået 1 cancerrelateret behandling. For de patienter, som tidligere havde fået > 1 cancerrelateret behandling, blev CR som bedste samlede respons rapporteret for 6 patienter (12 %), og PR blev rapporteret for 19 patienter (39 %). For de patienter, som tidligere havde fået 1 cancerrelateret behandling, blev CR rapporteret for 1 patient (9 %), og PR blev rapporteret for 4 patienter (36 %). Af de 49 patienter, som tidligere havde modtaget > 1 behandlingslinje, fik 22 patienter (45 %) efterfølgende ASCT, og af de 11 patienter, som tidligere havde modtaget 1 behandling, fik 6 patienter (55 %) efterfølgende ASCT.

Data blev også indsamlet fra patienter (n = 15) i fase 1 dosisoptrapning og klinisk farmakologiske studier, og fra patienter (n = 26) i et NPP, med recidiverende eller refraktær HL, som ikke havde modtaget en ASCT, og som blev behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge.

Patientkarakteristika før den første administration af ADCETRIS viste behandlingssvigt på flere tidligere kemoterapi regimer (median på 3 med et interval på 1 til 7). Nioghalvtreds procent (59 %) af patienterne havde fremskreden sygdomsstadie (stadie III eller IV) ved initial diagnose.

Resultater fra disse fase 1-studier og erfaringerne fra NPP viste, at hos patienter med recidiverende eller refraktær HL uden forudgående ASCT, kan der opnås klinisk meningsfuldt respons med en objektiv responsrate på 54 % og en komplet remission rate på 22 %, vurderet ved investigator, efter en median på 5 behandlingsserier af ADCETRIS.

Studie SGN35-006 (genbehandlingsstudie)

Virkingen af genbehandling hos patienter, som tidligere havde responderet (CR eller PR) på behandling med ADCETRIS, blev evalueret i et åbent fase 2-multicenterforsøg. 20 patienter med recidiverende eller refraktært HL fik en startdosis på 1,8 mg/kg, og én patient fik en startdosis på 1,2 mg/kg ADCETRIS administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge. Det mediane antal serier var 7 (interval 2 til 37 serier). Af de 20 evaluerbare patienter med HL opnåede 6 patienter (30 %) CR, og 6 patienter (30 %) opnåede PR med genbehandling med ADCETRIS, dvs. en ORR på 60 %. Den mediane responsvarighed var hhv. 9,2 og 9,4 måneder hos patienter, som opnåede OR (CR+PR) og CR.

Systemisk anaplastisk storcellet lymfom

Studie SGN35-014

Sikkerhed og effekt af ADCETRIS blev evalueret i et randomiseret, dobbeltblindet, dobbelt-dummy, aktivkontrolleret multicenterforsøg med 452 patienter med ikke tidligere behandlet CD30+ PTCL i kombination med cyclophosphamid [C], doxorubicin [H] og prednison [P] (CHP). Ved inklusion krævede forsøget CD30-ekspression ≥ 10 % pr. immunohistokemi. Kun patienter med CD30+ PTCL, som var egnede til et cyclophosphamid [C], doxorubicin [H], vincristin [O] og prednison [P] (CHOP)-baseret regime, blev inkluderet. Kombinationen af ADCETRIS + CHP er ikke undersøgt hos alle PTCL-undertyper. Se tabel 13 for inkluderede PTCL-undertyper. Af de 452 patienter blev 226 randomiseret til behandling med ADCETRIS + CHP, og 226 patienter blev randomiseret til

behandling med CHOP. Randomisering blev stratificeret efter ALK-positiv sALCL versus alle andre undergrupper og ved en IPI-score (International Prognostic Index). Patienter blev behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter på dag 1 i hver 21-dages serie + CHP (cyclophosphamid 750 mg/m² hver 3. uge som intravenøs infusion, doxorubin 50 mg/m² hver 3. uge som intravenøs infusion og prednison 100 mg oralt intaget på dag 1 til 5 i hver 3-ugers serie) i 6 til 8 serier. Det mediane antal modtagne serier var 6 (interval 1 til 8 serier); 70 % af patienterne fik 6 behandlingsserier, og 18 % fik 8 behandlingsserier. Tabel 13 indeholder en oversigt over patient- og sygdoms karakteristika ved baseline.

Tabel 13: Oversigt over patient- og sygdomskarakteristika ved baseline i fase 3-studiet med ikke tidligere behandlet PTCL (ITT og sALCL)

Patientkarakteristika	ITT Populationen		sALCL ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Medianalder (interval)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
Patienter ≥ 65 år (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Hankøn, n (%)	133 (59)	151 (67)	95(59)	110(71)
ECOG-status, 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)
Sygdomskarakteristika				
Diagnose, iht. lokal vurdering, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positiv	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negativ	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifert T-celle-lymfom (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimmunoblastisk T-celle-lymfom (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
Adult T-celle-leukæmi/lymfom (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
Enteropati-associeret T-celle-lymfom (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Mediantid fra diagnose til første dosis, måneder (interval)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
Sygdomsstadie ved indledende diagnosticering af PTCL, n (%)				
Stadie I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Stadie II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Stadie III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Stadie IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-score				
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)
Ekstranodal involvering på tidspunktet for diagnosticering, n (%)				
≤ 1 sted	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 sted	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Knoglemarvsbiopsi-lymfominvolvering ved baseline, n (%)				
Ja	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nej	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a. Ifølge WHO-klassificeringen 2008.

^b. For patienter med lokalt diagnosticeret sALCL.

Det primære endepunkt i SGN35-014 var PFS iht. IRF, defineret som tiden fra datoen for randomisering til datoen for første dokumentation af progressiv sygdom, død uanset årsag eller modtagelse af efterfølgende anticancer-kemoterapi til behandling af resterende eller progredieret sygdom, alt efter hvad der indtræffer først. Modtagelse af konsoliderende strålebehandling efter behandlingen, kemoterapi efter behandlingen med henblik på mobilisering af perifere blodstamceller

eller konsoliderende autolog eller allogen stamcelletransplantation blev ikke betragtet som sygdomsprogression eller som havende startet ny anticancerbehandling.

De vigtigste sekundære endepunkter omfattede PFS iht. IRF for patienter med centralt bekræftet sALCL, CR-rate iht. IRF efter afslutning af forsøgsbehandlingen, OS og ORR iht. IRF efter afslutning af forsøgsbehandlingen, som blev testet med en fast sekvens-testprocedure efter statistisk signifikans af PFS iht. IRF.

Det primære endepunkt og alpha-beskyttede, vigtigste sekundære endepunkter, som blev evalueret hierarkisk, blev opfyldt. Median PFS iht. IRF for ITT population var 48,2 måneder i ADCETRIS + CHP-armen versus 20,8 måneder i CHOP-armen. Stratificeret hazard ratio var 0,71 (95 % CI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), hvilket indikerer en 29 % reduktion i risikoen for PFS-hændelser for ADCETRIS + CHP versus CHOP. For Overall Survival var den stratificerede hazard ratio 0,66 (95 % CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), hvilket er en 34 % reduktion i risikoen for en OS hændelse for ADCETRIS + CHP versus CHOP.

PFS iht. IRF for patienter med centralt bekræftet sALCL var et foruddefineret vigtigt sekundært endepunkt. Median PFS iht. IRF var 55,7 måneder i ADCETRIS + CHP-armen versus 54,2 måneder i CHOP-armen. Den stratificerede hazard ratio var 0,59 (95 % CI, 0,42; 0,84), kompatibelt med en statistisk signifikant 41 % reduktion i risikoen for PFS-hændelser for ADCETRIS + CHP versus CHOP (p -værdi = 0,003). Se figur 6 og tabel 14.

Subgruppeanalyser blev udført for patienter med lokalt diagnosticeret sALCL. Den stratificerede hazard ratio var 0,54 (95 % CI: 0,34; 0,87) for Overall Survival, hvilket er en 46 % reduktion i risiko for Overall Survival hændelse ved ADCETRIS + CHP versus CHOP, se Figur 7. Ved slutning af behandlingen var CR raten fastsat ved IRF assessment 71,0 % for patienter i ADCETRIS + CHP-armen, sammenlignet med 53,2 % for patienter i CHOP-armen med en forskel på 17,7 % (95 % CI: 7,2 %; 28,3 %). Ved slutningen af behandlingen var ORR raten fastsat ved IRF assessment 87,7 % for patienter i ADCETRIS + CHP-armen sammenlignet med 70,8 % for patienter i CHOP-armen med en forskel på 16,9 % (95 % CI: 8,1 %; 25,7 %). I subgruppen af patienter med ALK+ sALCL og ALK- sALCL var den stratificerede hazard ratio for PFS per IRF henholdsvis 0,29 (95 % CI: 0,11; 0,79) and 0,65 (95 % CI: 0,44; 0,95).

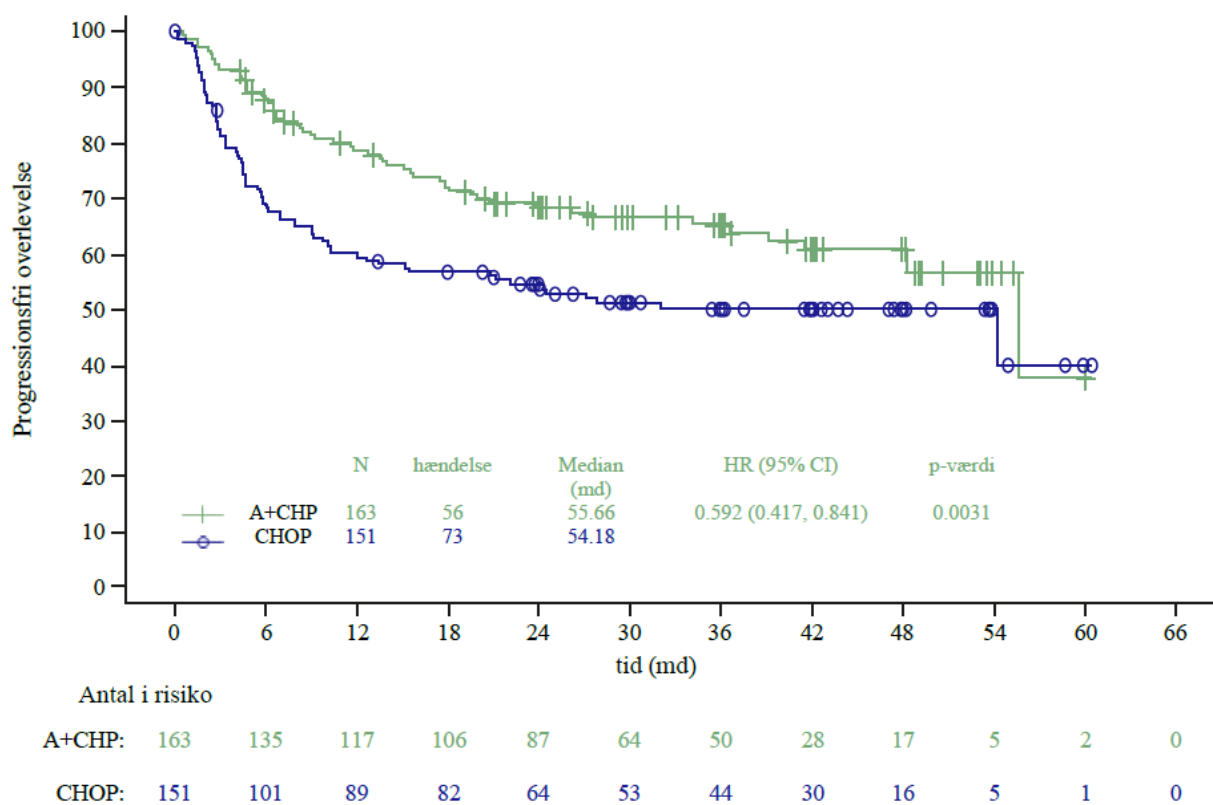
Tabel 14: Effektresultater hos patienter med ikke tidligere behandlet sALCL med 1,8 mg/kg ADCETRIS på dag 1 i en 3-ugers serie (primær analyse)

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
PFS iht. IRF		
Antal patienter med en PFS-hændelse, n (%)	56 (34)	73 (48)
Median PFS, måneder (95 % CI)	55,66 (48,20; NE)	54,18 (13,44; NE)
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
p-værdi ^c	0,0031	
Estimeret PFS (95 % CI)^d ved:		
6 måneder	88,0 % (81,8 %; 92,2 %)	68,4 % (60,3 %; 75,2 %)
12 måneder	78,7 % (71,4 %; 84,4 %)	60,3 % (51,9 %; 67,6 %)
24 måneder	68,4 % (60,4 %; 75,2 %)	53,9 % (45,5 %; 61,5 %)
36 måneder	65,5 % (57,1 %; 72,7 %)	50,2 % (41,6 %; 58,1 %)
OS^e		
Antal dødsfald (%)	29 (18)	44 (29)
Median OS, måneder (95 % CI)	NE (NE; NE)	NE (NE; NE)
Hazard ratio (95 % CI) ^b	0,54 (0,34; 0,87)	
p-værdi ^{c, f}	0,0096	
CR-rate^g		
% (95 % CI)	71 % (63,3 %; 77,8 %)	53 % (45,0 %; 61,3 %)
p-værdi ^{f, h}	0,0004	
ORR^g		
% (95 % CI)	88 % (81,6 %; 92,3 %)	71 % (62,9 %; 77,8 %)
p-værdi ^{f, h}	< 0,0001	

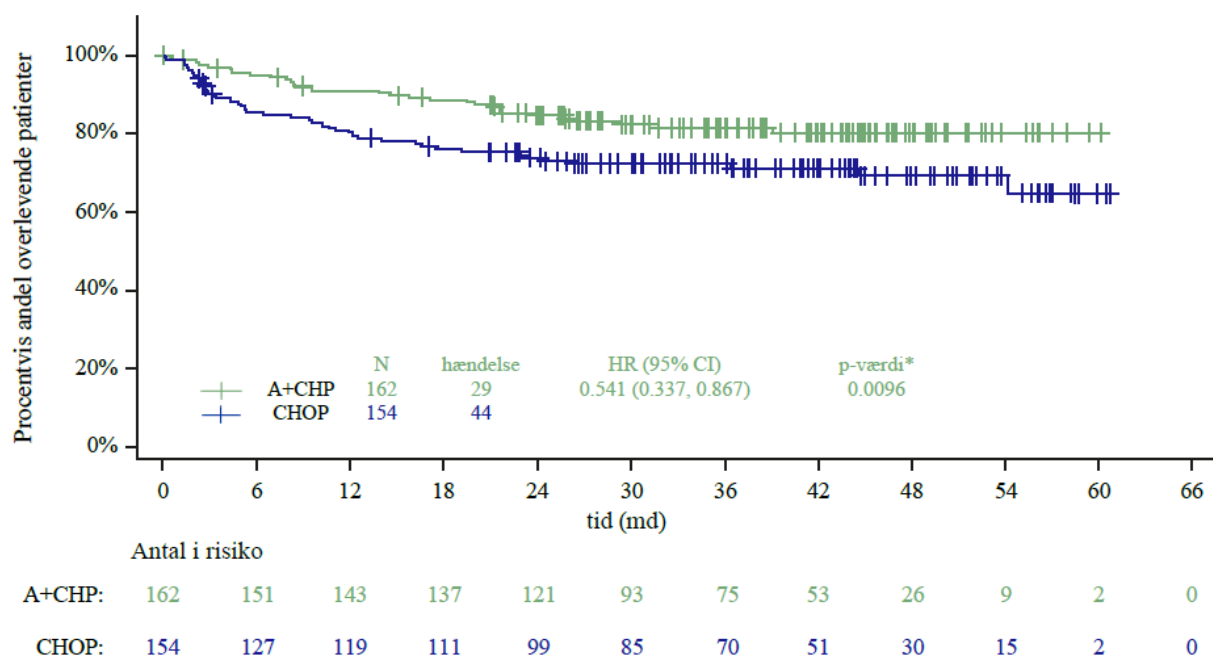
CR = komplet remission; IRF = uafhængig bedømmelsesinstitution; NE: Kan ikke beregnes; ORR = objektiv responsrate; PFS = progressionsfri overlevelse.

- a PFS per IRF er beregnet ved at benytte patienter med centralt bekræftet sALCL med n = 163 patienter i A + CHP arm og n = 151 i CHOP arm. OS, CR og ORR er beregnet ved benyttelse af patienter med lokalt diagnosticeret sALCL
- b Hazard ratio (A + CHP/CHOP) og 95 % konfidensintervaller er baseret på en stratificeret Cox proportional hazard-regressionsmodel med stratificeringsfaktorer (ALK-positiv sALCL versus alle andre og IPI-score [International Prognostic Index] ved baseline). Hazard ratio < 1 begunstiger A + CHP-armen.
- c p-værdien er beregnet ved hjælp af en stratificeret log-rank-test.
- d PFS-raten er beregnet ved hjælp af Kaplan-Meier-metoder, og 95 % CI er beregnet ved hjælp af den komplementære log-log-transformationsmetode.
- e Median OS-opfølgning i ADCETRIS + CHP-armen var 38,5 måneder og i CHOP-armen 41,0 måneder.
- f p-værdien er ikke justeret for multiplicitet
- g Respons iht. 2007 International Working Group Criteria ved behandlingens afslutning.
- h p-værdien er beregnet ved hjælp af en stratificeret Cochran-Mantel-Haenszel-test

Figur 6: Progressionsfri overlevelse iht. IRF i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primær analyse)



Figur 7: Samlet overlevelse i SALCL-populationen (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (primær analyse)

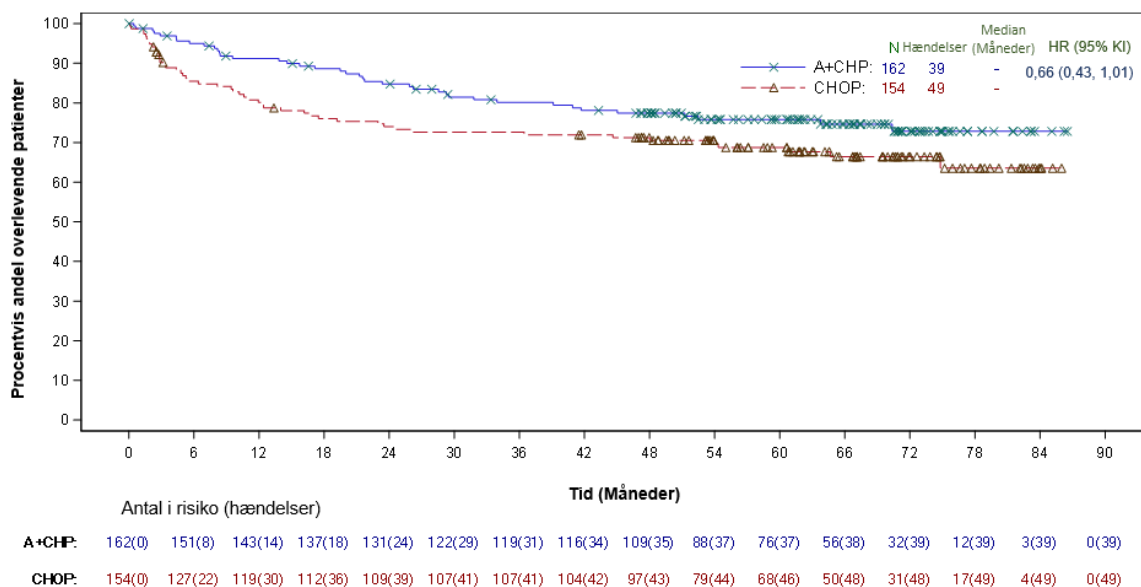


*p-værdi for OS er ikke justeret for multiplicitet.

Ved studiets afslutning mere end 7 år efter inkludering af den første patient indikerede PFS per investigatorresultater i ITT-populationen en 30 % reduktion i risikoen for en PFS-hændelse i ADCETRIS+CHP-armen sammenlignet med patienter, som fik behandling med CHOP (HR = 0,70 [95 % CI (0,53; 0,91)]). PFS per investigators resultater i sALCL-populationen indikerede en 45 % reduktion i risikoen for en PFS-hændelse i ADCETRIS+CHP-armen sammenlignet med patienter, som fik behandling med CHOP (HR = 0,55 [95 % CI (0,39; 0,79)]).

Ved studiets afslutning vedblev resultaterne for den samlede overlevelse at vise en fordel og var konsistent med de resultater, der blev rapporteret på tidspunktet for den primære analyse. Resultaterne vedrørende samlet overlevelse i ITT-populationen indikerede en 28 % reduktion i risikoen for død i ADCETRIS+CHP-armen sammenlignet med patienter, som fik behandling med CHOP (HR = 0,72 [95 % CI (0,53 til 0,99)]). Resultater vedrørende den samlede overlevelse i sALCL-populationen indikerede en 34 % reduktion i risikoen for død i ADCETRIS+CHP-armen sammenlignet med patienter, som fik behandling med CHOP (HR = 0,66 [95 % CI (0,43; 1,01)]), se figur 8.

Figur 8: Samlede overlevelse i sALCL-populationen (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (studiets afslutning)



Studie SG035-0004

Virkingen og sikkerheden for ADCETRIS som enkeltstofbehandling blev evalueret i et open-label, enkelt-armet multicenter-studie på 58 patienter med recidiverende eller refraktær sALCL. Se Tabel 15 nedenfor for en oversigt over patient- og sygdoms karakteristika ved baseline.

Tabel 15: Oversigt over patient- og sygdomskarakteristika ved *baseline* i fase 2-studiet af recidiverende eller refraktær sALCL

Patient-karakteristika	n = 58
Mediane alder, år (interval)	52 år (14-76)
Køn	33M (57 %)/25F (43 %)
ECOG status ^a	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Tidligere ASCT	15 (26 %)
Tidligere kemoterapi-regimer (område)	2 (1-6)
Histologisk bekræftet CD30-udtrykkende sygdom	57 (98 %)
Anaplastisk lymfom kinase (ALK)-negativ sygdom	42 (72 %)
Sygdomskarakteristika	
Primær refraktær på førstelinjebehandling ^b	36 (62 %)
Refraktært på den seneste behandling	29 (50 %)
Recidiveret på den seneste behandling	29 (50 %)
<i>Baseline</i> B-symptomer	17 (29 %)
Stadium III ved initial diagnose	8 (14 %)
Stadium IV ved initial diagnose	21 (36 %)

^a En patient havde en *baseline* ECOG-status på 2, hvilket ikke var tilladt iht. protokollen og er opfanget som Inklusionskriterier ikke opfyldt.

^b Primært refraktær sALCL defineres som manglende opnåelse af komplet remission efter primær behandling eller progression inden for 3 måneder efter afslutning af denne.

Den mediane tid fra initial sALCL-diagnose til første dosis med ADCETRIS var 16,8 måneder.

Ti (10) patienter (17 %) modtog 16 behandlingsserier ADCETRIS; og det mediane antal modtagne behandlingsserier var 7 (interval fra 1 til 16).

Respons på behandling med ADCETRIS blev opnået efter *Independent Review Facility* (IRF) ved brug af de reviderede responskriterier for malignt lymfom (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*) (Cheson, 2007). Behandlingsrespons blev vurderet ved spiral CT-scanning af thorax, hals, abdomen og pelvis; PET-scanninger og kliniske data. Der blev gennemført respons-vurderinger efter behandlingsserie 2, 4, 7, 10, 13 og 16 med PET-scanning i behandlingsserie 4 og 7.

ORR iht. IRF-vurdering var på 86 % (50 af 58 patienter i ITT-gruppen). CR var 59 % (34 af 58 patienter i ITT-gruppen) og tumorreduktion (af alle grader) blev opnået hos 97 % af patienterne. Den estimerede samlede overlevelse på 5 år var 60 % (95 KI [47 %, 73 %]). Den mediane observationstid (tid indtil død eller sidste kontakt) fra første dosis var 71,4 måneder.

Investigatorvurderingerne var generelt overensstemmende med den uafhængige gennemgang af scanningerne. Af de behandlede patienter fortsatte 9 responderende patienter med at modtage en allogen stamcelletransplantation (ASCT), og 9 responderende patienter fortsatte med autolog ASCT. For yderligere virkningsresultater henvises til Tabel 16 og figur 9.

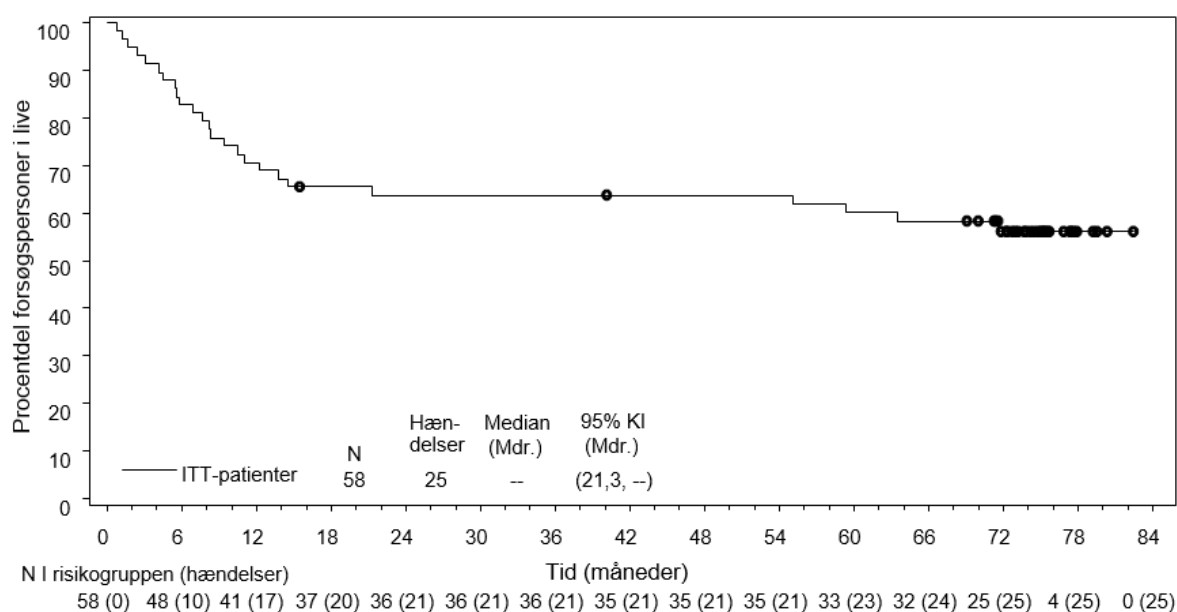
Tabel 16: Virkningsresultater hos patienter med recidiverende eller refraktær sALCL behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge

Bedste kliniske respons (n = 58)	IRF n (%)	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Komplet remission (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Partiel remission (PR)	16 (28)	IR
Sygdomskontrolrate (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Responsvarighed	Median iht. IRF	95 % KI
Objektiv responsrate (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Komplet remission (CR)	26,3	13,2; NE ^b
Progressionsfri overlevelse	Median pr. IRF	95 % KI
Median	14,6	6,9; 20,6
Samlet overlevelse	Median	95 % KI
Median	Ikke nået	21,3; NE ^b

^a Området for DOR var 0,1 måneder til 39,1+ måneder, og den mediane opfølgningstid fra første dosis for patienter, der opnåede objektiv respons (OR) iht. IRF var 15,5 måneder.

^b Kunne ikke vurderes.

Figur 9: Kaplan-Meier-plot af OS



En eksplorativ intra-patient-analyse viste, at omkring 69 % af sALCL-patienterne behandlet med ADCETRIS som en del af det kliniske studie SG035-0004 oplevede en klinisk forbedring målt ved længere progressionsfri overlevelse (PFS) sammenlignet med deres seneste tidligere behandling.

Ud af de 17 patienter (29 %), der havde B-symptomer ved *baseline*, oplevede 14 patienter (82 %) ophør af alle B-symptomer med en median tid på 0,7 måneder fra initiering af ADCETRIS.

Studie C25006

Virkning og sikkerhed af ADCETRIS som enkeltstof blev også vurderet i et ublindt, enkeltarmet-, multicenter- fase 4-studie hos 50 patienter med recidiverende eller refraktær sALCL. ORR pr. IRF-vurdering var 64 % (32 af 50 patienter i ITT-opsætningen). Median-DOR pr. IRF blev ikke nået (95 % CI 19,71 måneder, NE). CR-raten var 30 % (15 af 50 patienter i ITT-opsætningen), og tumorreduktion (af enhver grad) blev nået hos 93 % af evaluerbare patienter. Median-DOCR pr. IRF blev ikke nået (95 % CI 10,61 måneder, NE). Responsvurderinger stemte generelt overens hos IRF og

investigator. Af de behandlede patienter gik 13 patienter videre til at få en hæmatopoietisk stamcelletransplantation.

Puljede data fra C25006- og SG035-0004-studierne (N=108) viser en ORR pr. IRF på 76 % (82 af 108 patienter i ITT-opsætningen). Median-DOR pr. IRF var 17,0 måneder (95 % CI 12,62, 32,46). CR var 45 % (49 af 108 patienter i ITT-opsætningen), og tumorreduktion (af enhver grad) blev nået hos 96 % af evaluerbare patienter. Median-DOCR pr. IRF var 26,3 måneder (95 % CI 16,16, NE). Responsvurderinger ifølge IRF og investigator stemte generelt overens.

Studie SGN35-006 (genbehandlingsstudie)

Virksomheden af genbehandling hos patienter, som tidligere havde responderet (CR eller PR) på behandling med ADCETRIS, blev evalueret i et åbent fase 2-multicenterforsøg. Syv patienter med recidiverende sALCL fik en startdosis på 1,8 mg/kg, og én patient fik en startdosis på 1,2 mg/kg ADCETRIS administreret intravenøst over 30 minutter hver 3. uge. Det mediane antal serier var 8,5 (interval 2 til 30 serier). Af de 8 sALCL-patienter blev 3 genbehandlet to gange, hvilket giver 11 genbehandlinger i alt. Genbehandling med ADCETRIS medførte 6 CR (55 %) og 4 PR (36 %), dvs. en ORR på 91 %. Den mediane responsvarighed var hhv. 8,8 og 12,3 måneder hos patienter, som opnåede OR (CR+PR) og CR.

Kutant T-cellelymfom

Studie C25001

ADCETRIS' virkning og sikkerhed som enkeltstof blev evalueret i et åbent, randomiseret, pivotalt fase 3-multicenterstudie med 128 patienter med histologisk bekræftet CD30+ CTCL. CD30-positivitet blev defineret som ≥ 10 % lymfoide targetceller, som udviste membran-, cytoplasma- og/eller Golgi-farvningsmønster på baggrund af en immunhistokemisk analyse (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Patienter med diagnosen Mycosis Fungoides [MF] eller primært kutant anaplastisk storcellelymfom [pcALCL] blev anset for at være egnede til studiet. Patienterne blev inddelt efter disse sygdomstyper og randomiseret 1:1 til at få enten ADCETRIS eller lægens valg af enten methotrexat eller bexaroten. Patienter med pcALCL fik enten forudgående strålebehandling eller mindst 1 forudgående systemisk behandling, og patienter med MF fik mindst 1 forudgående systemisk behandling. Patienter, der samtidig havde diagnosen systemisk ALCL, Sézarys syndrom og andre non-Hodgkin lymfomer (bortset fra lymfomatoid papulose [LyP]) eller blev udelukket fra dette studie. Patienterne blev behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS intravenøst over 30 minutter hver 3. uge i op til 16 behandlingsserier eller lægens valg i op til 48 uger. Det mediane antal behandlingsserier var cirka 12 behandlingsserier i ADCETRIS-armen. I armen med lægens valg var den mediane varighed af behandlingen (antallet af behandlingsserier) for patienter, som fik bexaroten, cirka 16 uger (5,5 behandlingsserier) og 11 uger (3 behandlingsserier) for patienter, som fik methotrexat. Tabel 17 viser en oversigt over patient- og sygdomskaraktistika ved *baseline*.

Tabel 17: Oversigt over patient- og sygdomskarakteristika ved baseline i fase 3-CTCL-studiet (ITT-population)

Patientkarakteristika	ADCETRIS n = 64	Lægens valg (methotrexat eller bexaroten) n = 64
Median alder (interval)	62 år (22-83)	58,5 år (22-83)
Patienter ≥ 65 år n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Køn n (%)	33 M (52 %)/31 K (48 %)	37 M (58 %)/27 K (42 %)
ECOG-status n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Sygdomskarakteristika		
Mediant antal forudgående behandlinger (interval)	4 (0-13)	3,5 (1-15)
Mediant antal hudrettede behandlinger (interval)	1 (0-6)	1 (0-9)
Mediant antal systemiske behandlinger (interval)	2 (0-11)	2 (1-8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Tidlig (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Fremskreden (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Kun hud	9 (56)	11 (73)
Ekstrakutan sygdom	7 (44)	4 (27)

^aEn patient i hver arm havde ufuldstændige stadiestandardiserede data og er ikke medtaget i tabellen

De mest almindelige forudgående hudrettede behandlinger i ITT-populationen var strålebehandling (64 %), lysbehandling (48 %) og topikale steroider (17 %). De mest almindelige forudgående systemiske behandlinger i ITT-populationen var kemoterapi (71 %), immunterapi (43 %) og bexaroten (38 %).

Det primære endepunkt var objektiv responsrate, der varede mindst 4 måneder (ORR4) (varighed fra første respons til sidste respons ≥ 4 måneder). ORR4 blev fastlagt gennem en uafhængig vurdering af *Global Response Score* (GRS) bestående af hudevalueringer (mSWAT, *modified severity weighted assessment tool*, som vurderet af investigator), nodal og visceral radiologisk vurdering samt påvisning af cirkulerende Sézary-celler (Olsen 2011). Tabel 18 indeholder resultaterne for ORR4 og andre vigtige sekundære endepunkter.

Tabel 18: Virkningsresultater hos CTCL-patienter behandlet med 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge (ITT-population)

	ADCETRIS n = 64	Lægens valg (methotrexat eller bexaroten) n = 64
Objektiv responsrate varende mindst 4 måneder (ORR4) iht. IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Procent forskel (95 % CI)		43,8 (29,1; 58,4)
p-værdi		< 0,001
Komplet respons (CR) iht. IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Procent forskel (95 % CI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Justeret p-værdi ^a		0,0046
Progressionsfri overlevelse (PFS) iht. IRF		
Median (måneder)	16,7	3,5
Hazard Ratio		0,270
95 % CI		(0,17; 0,43)
Justeret p-værdi ^a		< 0,001

^a Beregnet ud fra en vægtet Holms procedure.

Der blev udført på forhånd fastlagte undergruppeanalyser af ORR4 iht. IRF efter patienternes CTCL-undertype, lægens valg af behandling, ECOG-status ved *baseline*, alder, køn og geografisk område. Analyserne viste en ensartet tendens mod en fordel for patienter, der fik ADCETRIS, sammenlignet med patienter, der fik lægens valg. ORR4 var 50 % og 75 % i ADCETRIS-armen kontra henholdsvis 10,2 % og 20 % for MF og pcALCL i armen med lægens valg.

Der blev ikke observeret betydende forskel i livskvalitet (vurderet med EQ-5D [EuroQol-spørgeskema med fem dimensioner] og FACT-G [*Functional Assessment of Cancer Therapy-General*]) mellem behandlingsarmene.

ADCETRIS virkning og sikkerhed blev evalueret i to andre åbne studier med 108 patienter med recidiverende CD30+ CTCL (inkluderende MF og pcALCL samt SS, LyP og blandet CTCL-histologi., uafhængigt af graden af CD30-ekspression. Patienterne blev behandlet med ADCETRIS 1,8 mg/kg intravenøst over 30 minutter hver 3. uge i op til 16 behandlingsserier. Sikkerheds- og effektresultaterne i disse studier svarede til resultaterne af studie C25001. Den overordnede responsrate for MF var 54 – 66 %; pcALCL, 67 %; SS 50 %; LyP 92 % og blandet CTCL histologi 82-85 %.

Pædiatrisk population

Kombinationsbehandling C25004

Sikkerhed og antitumoraktivitet ved ADCETRIS blev evalueret i et åbent multicenterstudie hos 59 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år) med ikke tidligere behandlet fremskreden klassisk CD30+-HL i kombination med kemoterapi (doxorubicin [A], vinblastin [V] og dacarbazin [D] [AVD]). Alle patienter havde en sygdom med histologisk bekræftet CD30-ekspression. Nioghalvtreds procent af patienterne (n = 35) havde ekstranodal involvering. Alle 59 pædiatriske patienter blev behandlet på dag 1 og 15 i hver 28-dages behandlingsserie med 48 mg/m² ADCETRIS administreret som en intravenøs infusion over 30 minutter + doxorubicin 25 mg/m², vinblastin 6 mg/m² og dacarbazin 375 mg/m². Den BSA-baserede dosis af ADCETRIS blev valgt, så den matchede de observerede farmakokinetiske eksponeringer hos voksne i studie C25003. Den pædiatriske maksimalt tolererede dosis (MTD) blev ikke nået. Størstedelen af patienterne (88 %) opnåede et objektivt respons iht. IRF-vurdering ved EOT, og 76 % opnåede et CR. Ingen patienter døde. I alt 13 patienter (22 %) i

sikkerhedspopulationen blev rapporteret stråleterapi efter serie 6.

Monoterapi C25002

Sikkerheden, farmakokinetikken samt antitumoraktiviteten ved ADCETRIS er evalueret hos 36 pædiatriske patienter (i alderen 7-17 år) med r/r HL og sALCL (fordelt på børn i alderen 7-11 år: n = 12 og unge i alderen 12-17 år: n = 24) i et åbent fase 1/2 enkeltstof dosiseskalerings multicenterstudie (C25002). Studiets fase 1 evaluerede sikkerhedsprofilen (se pkt. 4.8), fastlagde den maksimale tolererede dosis (MTD) for pædiatriske patienter og/eller den anbefalede fase 2-dosis (RP2D) samt vurderede ADCETRIS' farmakokinetik (se pkt. 5.2). Fase 1 inkluderede 3 patienter med r/r HL, som blev behandlet med 1,4 mg/kg, og 9 patienter (7 med r/r HL og 2 med sALCL), som blev behandlet med 1,8 mg/kg. MTD blev ikke opnået. RP2D blev fastlagt til 1,8 mg/kg. For hele studiet betragtet, blev i alt 16 patienter med r/r HL og 17 patienter med r/r sALCL, hvoraf 10 var i første recidiv, behandlet med ADCETRIS 1,8 mg/kg. Den overordnede responsrate (ORR) ifølge *Independent Review Facility* (IRF) blev analyseret på tværs af begge studiefaser ved RP2D. Af de 33 patienter, som fik RP2D, kunne respons evalueres hos de 32. ORR for patienter, der kunne evalueres for respons, var henholdsvis 47 % for patienter med r/r HL, 53 % for patienter med r/r sALCL og 60 % for patienter med sALCL i første recidiv. Otte patienter med HL og 9 patienter med sALCL fortsatte til at modtage SCT efter behandlingen med ADCETRIS.

5.2 Farmakokinetiske egenskaber

Monoterapi

Farmakokinetikken for brentuximab vedotin blev evalueret i fase 1-studier og i en populationsfarmakokinetisk analyse af data fra 314 patienter. I alle kliniske forsøg blev brentuximab vedotin administreret som en intravenøs infusion.

Maksimumkoncentrationer af brentuximab vedotin ADC blev typisk observeret ved slutningen af en infusion eller på det prøveudtagningstidspunkt, der lå nærmest slutningen af infusionen. Et multieksponentielt fald i ADC-serumkoncentrationer blev observeret ved en terminal halveringstid på cirka 4 til 6 dage. Eksponeringerne var cirka proportionale med dosis. Der observeredes minimal til ingen akkumulation af ADC ved multiple doser ved hver 3-ugers plan, overensstemmende med det terminale halveringstidsestimat. Typisk C_{max} og AUC for ADC efter en enkelt 1,8 mg/kg dosis i et fase 1-studie var henholdsvis cirka 31,98 µg/ml og 79,41 µg/ml x dag.

MMAE er den vigtigste metabolit af brentuximab vedotin. Median C_{max} , AUC og T_{max} of MMAE efter en enkelt 1,8 mg/kg dosis ADC i et fase 1-studie var henholdsvis cirka 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x dag og 2,09 dag. MMAE-eksponeringerne mindskes efter multiple doser brentuximab vedotin med cirka 50 % til 80 % af eksponeringen for den første dosis, der observeres ved efterfølgende doser. MMAE metaboliseres yderligere, hovedsagelig til en lige så potent metabolit; dens eksponering er dog en størrelsesorden lavere end MMAE's. Det er derfor ikke sandsynligt, at den yder noget væsentligt bidrag til de systemiske virkninger af MMAE.

Ved den første behandlingsserie, var højere MMAE eksponering associeret med et absolut fald i neutrofile værdier.

Kombinationsbehandling

Farmakokinetikken for ADCETRIS i kombination med AVD blev evalueret i et enkelt fase 3-studie med 661 patienter. Farmakokinetisk populationsanalyse indikerede, at farmakokinetikken for ADCETRIS i kombination med AVD svarede til den for monoterapi.

Efter flere doser ved intravenøs infusion af 1,2 mg/kg brentuximab vedotin hver anden uge blev der observeret maksimale serumkoncentrationer ved slutningen af infusionen, og elimination udviste et multieksponentielt fald med en $t_{1/2z}$ på cirka 4 til 5 dage. Maksimale plasmakoncentrationer for

MMAE blev observeret cirka 2 dage efter afslutning af infusionen og udviste et monoeksponentielt fald med en $t_{1/2z}$ på cirka 3 til 4 dage.

Efter flere doser ved intravenøs infusion af 1,2 mg/kg brentuximab vedotin hver anden uge blev *steady state*-dalkoncentrationerne for ADC og MMAE opnået ved behandlingsserie 3. Efter at *steady state* var opnået, ændredes PK for ADC tilsyneladende ikke over tid. ADC-akkumulering (som vurderet af AUC_{14D} mellem behandlingsserie 1 og behandlingsserie 3) var 1,27 gange. Eksponeringen for MMAE (som vurderet af AUC_{14D} mellem behandlingsserie 1 og behandlingsserie 3) faldt tilsyneladende med tiden med cirka 50 %.

Farmakokinetikken for ADCETRIS i kombination med CHP blev evalueret i et enkelt fase 3-forsøg med 223 patienter (SGN35-014). Efter i.v.-infusion af flere doser på 1,8 mg/kg ADCETRIS hver 3. uge var farmakokinetikken for ADC og MMAE tilsvarende som for monoterapi.

Fordeling

In vitro lå bindingen af MMAE til humane serumplasmaproteiner mellem 68-82 %. Det er usandsynligt, at MMAE erstatter eller erstattes af stærkt protein-bundne lægemidler. *In vitro* var MMAE et substrat af P-gp og var ikke en P-gp-hæmmer ved kliniske koncentrationer.

Hos mennesker var *steady state*-distributionsvolumenet cirka 6-10 l for ADC. Baseret på et populationsfarmakokinetisk skøn var MMAE's typiske tilsyneladende centrale distributionsvolumen 35,5 l.

Biotransformation

ADC forventes at blive kataboliseret som protein med aminosyrer komponenter genbrugt eller udskilt.

In vivo-data hos dyr og mennesker tyder på, at kun en lille fraktion af MMAE frigjort fra brentuximab vedotin metaboliseres. Niveauerne af MMAE-metabolitter er ikke blevet målt i humant plasma. Mindst en metabolit af MMAE har vist sig aktiv *in vivo*.

MMAE er et substrat af CYP3A4 og muligvis CYP2D6. *In vitro*-data indikerer, at MMAE-metabolisme, der forekommer primært via oxidation af CYP3A4/5. *In vitro*-studier med humane lever- mikrosomer indikerer, at MMAE kun hæmmer CYP3A4/5 ved koncentrationer, der er meget højere end dem der var opnået under klinisk applikation. MMAE hæmmer ikke andre isoformer.

MMAE inducerede ikke nogen vigtigere CYP-enzymet i primære kulturer af humane hepatocytter.

Elimination

ADC udskilles ved katabolisme med en typisk estimeret CL og halveringstid på henholdsvis 1,5 l/dag og 4-6 dage.

Udskillelsen af MMAE var begrænset af dets frisættelseshastighed fra ADC, typisk var tydelig CL og halveringstid for MMAE henholdsvis 19,99 l/dag og 3-4 dage.

Der blev gennemført et udskillelsesstudie på patienter, der fik en dosis på 1,8 mg/kg brentuximab vedotin. Cirka 24 % af det totale MMAE administreret som en del af ADC under en brentuximab vedotin-infusion blev genfundet i både urin og fæces over en 1-uges periode. Af det genfundne MMAE blev cirka 72 % genfundet i fæces. En mindre mængde MMAE (28 %) blev udskilt i urinen.

Farmakokinetik hos specielle populationer

Farmakokinetiske populationsanalyser viste, at serum-albuminkoncentrationen ved *baseline* var en vigtig kovariat for MMAE-clearance. Analysen tydede på, at MMAE-clearance var 2 gange lavere hos

patienter med lav serum-albumin < 3,0 g/dl sammenlignet med patienter med serum-albumin inden for normalområdet.

Nedsat leverfunktion

Et studie evaluerede farmakokinetikken for brentuximab vedotin og MMAE efter administration af ADCETRIS 1,2 mg/kg til patienter med let (Child-Pugh A; n = 1), moderat (Child-Pugh B; n = 5) eller svært (Child-Pugh C; n = 1) nedsat leverfunktion. Sammenlignet med patienter med normal leverfunktion er MMAE-eksponeringen øget cirka 2,3 gange (90 % CI 1,27-4,12 gange) hos patienter med nedsat leverfunktion.

Nedsat nyrefunktion

Et studie evaluerede farmakokinetikken for brentuximab vedotin og MMAE efter administration af ADCETRIS 1,2 mg/kg til patienter med let (n = 4), moderat (n = 3) og svært (n = 3) nedsat nyrefunktion. Sammenlignet med patienter med normal nyrefunktion er MMAE-eksponeringen øget cirka 1,9 gange (90 % CI 0,85-4,21 gange) hos patienter med svært nedsat nyrefunktion (kreatininclearance < 30 ml/min). Der blev ikke observeret nogen effekt hos patienter med let eller moderat nedsat nyrefunktion.

Ældre

Populationsfarmakokinetikken for brentuximab vedotin fra flere studier blev undersøgt, herunder data fra 380 patienter i alderen op til 87 år (34 patienter ≥ 65 -< 75 og 17 patienter ≥ 75 år). Desuden blev brentuximab vedotins populationsfarmakokinetik i kombination med AVD undersøgt, inklusive data fra 661 patienter op til 82 år (42 patienter ≥ 65 -< 75 og 17 patienter ≥ 75 år). Alderens indflydelse på farmakokinetikken blev undersøgt i hver analyse, og den var ikke en signifikant kovariant.

Pædiatrisk population

Monoterapi C25002

Farmakokinetikken for brentuximab vedotin ADC og MMAE efter en intravenøs infusion af brentuximab vedotin over 30 minutter administreret som 1,4 mg/kg eller 1,8 mg/kg hver 3. uge blev evalueret i et fase 1/2 klinisk forsøg med 36 pædiatriske patienter (i alderen 7-17 år) med r/r HL og sALCL (børn i alderen 7-11 år: n = 12 og unge i alderen 12-17 år: n = 24) (se pkt. 5.1). C_{max} for ADC blev typisk observeret i slutningen af infusionen eller i den prøve, der blev taget tættest på slutningen af infusionen. Et multieksponentielt fald i serumkoncentrationer af ADC blev observeret med en terminal halveringstid på cirka 4 til 5 dage. Eksponeringer var tilnærmeligt dosisproportionale i studiets population med en tendens til lavere ADC-eksponeringer ved lavere alder/kropsvægt. Median ADC AUC hos børn og unge i dette studie var ca. henholdsvis 14 % og 3 % lavere end hos voksne patienter, mens MMAE-eksponering var henholdsvis 53 % lavere og 13 % højere end hos voksne patienter. Median C_{max} og AUC for ADC efter en enkelt dosis på 1,8 mg/kg var henholdsvis 29,8 µg/ml og 67,9 µg*dag/ml hos patienter < 12 år og henholdsvis 34,4 µg/ml og 77,8 µg*dag/ml hos patienter ≥ 12 år. Median C_{max} , AUC og T_{max} for MMAE efter en enkelt dosis på 1,8 mg/kg var henholdsvis 3,73 ng/ml, 17,3 ng*dag/ml og 1,92 dage hos patienter < 12 år og henholdsvis 6,33 ng/ml, 42,3 ng*dag/ml og 1,82 dage hos patienter ≥ 12 år. Der sås en tendens til øget clearance af brentuximab vedotin hos pædiatriske patienter, som var bekræftet ADA-positive. Ingen patienter i alderen < 12 år (0 af 11) og 2 patienter i alderen ≥ 12 år (2 af 23) blev vedvarende ADA-positive.

Kombinationsbehandling C25004

Farmakokinetikken for brentuximab vedotin ADC og MMAE efter en intravenøs infusion af brentuximab vedotin over 30 minutter administreret som 48 mg/m² hver 2. uge i kombination med doxorubicin, vinblastin og dacarbazin (AVD) blev evalueret i et fase 1/2 klinisk forsøg med

59 pædiatriske patienter (i alderen 6-17 år) med fremskreden nydiagnosticeret CD30+ klassisk Hodgkin lymfom (børn i alderen 6-11 år: n = 11 og unge i alderen 12-17 år: n = 48). C_{max} for ADC forekom i serum omtrent ved slutningen på administration af infusionen og faldt multieksponentielt med en terminal halveringstid på cirka 4 dage. C_{max} for MMAE forekom i plasma cirka 2 dage efter administration af brentuximab vedotin med en halveringstid på cirka 2 dage. Det geometriske middeltal for C_{max} og AUC for ADC efter en enkelt dosis på 48 mg/m² var henholdsvis 22,5 µg/ml og 46,7 µg*dag/ml. Det geometriske middeltal for C_{max} og AUC for MMAE efter en enkelt dosis på 48 mg/m² var henholdsvis 4,9 ng/ml og 27,2 ng*dag/ml. Lignende ADC-eksponeringer blev opnået efter dosering af brentuximab vedotin på baggrund af legemsoverfladeareal på 48 mg/m² i kombination med AVD i pædiatriske aldersgrupper (< 12 år, 12-16 år og > 16 år).

5.3 Non-kliniske sikkerhedsdata

MMAE har vist sig at have aneugene egenskaber i et *in vivo*-mikronukleus-studie på knoglemarv. Disse resultater var overensstemmende med den farmakologiske virkning af MMAE på det mitotiske apparat (nedbrydning af mikrotubulus-netværket) i celler.

Virkningerne af brentuximab vedotin på human mandlig og kvindelig fertilitet er ikke undersøgt. Men resultaterne af toksicitetsstudier ved gentagen dosis hos rotter indikerer muligheden for, at brentuximab vedotin kan hæmme mandens reproduktionsevne og fertilitet. Testikelatrofi og degeneration var delvist reversible efter en 16-ugers behandlingsfri periode.

Brentuximab vedotin medførte embryo-føtal letalitet hos drægtige hunrotter.

I ikke-kliniske studier observeredes lymfoid depletion og nedsat thymusvægt i overensstemmelse med den farmakologiske nedbrydning af mikrotubuli forårsaget af MMAE derivet fra brentuximab vedotin.

6. FARMACEUTISKE OPLYSNINGER

6.1 Hjælpemidler

Citronsyremonohydrat (til justering af pH)
Natriumcitrat-dihydrat (til justering af pH)
α,α-trehalosedihydrat
Polysorbat 80

6.2 Uforlideligheder

Da der ikke foreligger studier af eventuelle uforlideligheder, må dette lægemiddel ikke blandes med andre lægemidler undtagen dem nævnt i pkt. 6.6.

6.3 Opbevaringstid

4 år.

Efter rekonstitution/fortynding bør produktet fra et mikrobiologisk synspunkt anvendes umiddelbart. Dog er kemisk og fysisk anvendelsesstabilitet påvist i 24 timer ved 2 °C-8 °C

6.4 Særlige opbevaringsforhold

Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C).

Må ikke nedfryses.

Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte mod lys.

Opbevaringsforhold efter rekonstitution og fortynding af lægemidlet, se pkt. 6.3.

6.5 Emballagetype og pakningsstørrelser

Type I glas-hætteglas med en prop af butylgummi og en aluminium/plast- forsegling, der kan vippes af, indeholdende 50 mg pulver.

Pakning med 1 hætteglas.

6.6 Regler for bortskaffelse og anden håndtering

Generelle forholdsregler

Procedurer for korrekt håndtering og bortskaffelse af lægemidler mod cancer skal følges.

Korrekt aseptisk teknik gennem hele håndteringen af dette lægemiddel skal følges.

Vejledning i rekonstitution

Hvert hætteglas til engangsbrug skal rekonstitueres med 10,5 ml vand til injektion til en endelig koncentration på 5 mg/ml. Hvert hætteglas indeholder et overskud på 10 %, hvilket giver 55 mg ADCETRIS per hætteglas og en samlet rekonstitueret mængde på 11 ml.

1. Ret strømmen mod hætteglassets væg og ikke direkte mod substansen eller pulveret.
2. Sling forsigtigt hætteglasset for at hjælpe med opløsningen. MÅ IKKE RYSTES.
3. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er en klar til let uklar, farveløs opløsning med en endelig pH på 6,6.
4. Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres visuelt for eventuelle fremmed partikler og/eller misfarvning. I tilfælde af at nogle af delene observeres, skal lægemidlet kasseres.

Klargøring af infusionsopløsningen

Den passende mængde rekonstitueret ADCETRIS skal trækkes op af hætteglasset/ne og tilsættes til infusionsposen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at opnå en endelig koncentration på 0,4-1,2 mg/ml ADCETRIS. Det anbefalede diluentvolumen er 150 ml. Det allerede rekonstituerede ADCETRIS kan også fortyndes i 5 % dextrose til injektion eller Ringerlaktat til injektion.

Vend forsigtigt posen for at blande den opløsning, der indeholder ADCETRIS. MÅ IKKE RYSTES.

Tilbageværende rester i hætteglasset, efter optrækket af volumen til fortyndingen, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Tilsæt ikke andre lægemidler til den klargjorte ADCETRIS infusionsopløsning eller det intravenøse infusionsæt. Infusionsslangen skal gennemskylles efter administrationen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske, 5 % glucose-injektionsvæske eller Ringerlactat-injektionsvæske.

Efter fortynding infunderes ADCETRIS-infusionsvæsken umiddelbart ved den anbefalede infusionshastighed.

Den samlede opbevaringstid fra rekonstitution til infusion bør ikke overskride 24 timer.

Bestemmelse af doseringsmængde:

Beregning til bestemmelse af den totale ADCETRIS-dosis (ml) for videre fortynding (se pkt. 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS-dosis (mg/kg)} \times \text{patientens vægt (kg)}}{\text{Rekonstitueret hætteglaskoncentration (5 mg/ml)}} = \text{Total ADCETRIS-dosis (ml) der skal yderligere fortyndes}$$

Bemærk: Hvis patienten vejer mere end 100 kg, skal dosiskalkulationen gå ud fra 100 kg. Den maksimalt anbefalede dosis er 180 mg.

Beregning til bestemmelse af det totale antal ADCETRIS-hætteglas, der skal til:

$$\frac{\text{Total ADCETRIS-dosis (ml) der skal administreres}}{\text{Totalt volumen per hætteglas (10 ml/hætteglas)}} = \text{antal nødvendige hætteglas med ADCETRIS}$$

Tabel 19: Beregninger for patienter, der får den anbefalede dosis på 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg eller 0,9 mg/kg ADCETRIS for et vægtinterval mellem 60 kg og 120 kg^{a, b}

Anbefalet dosis	Patientvægt (kg)	Total dosis = patientvægt multipliceret med den anbefalede dosis	Totalt volumen, der skal fortyndes ^c = total dosis divideret med den rekonstituerede hætteglas-koncentration [5 mg/ml]	Antal nødvendige hætteglas = totalt volumen, der skal fortyndes, divideret med totalt volumen pr. hætteglas [10 ml/hætteglas]
1,8 mg/kg (op til maksimalt 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 hætteglas
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 hætteglas
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 hætteglas
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 hætteglas
1,2 mg/kg (op til maksimalt 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 hætteglas
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 hætteglas
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 hætteglas
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 hætteglas
0,9 mg/kg (op til maksimalt 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 hætteglas
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 hætteglas
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 hætteglas
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 hætteglas

^{a.} Denne tabel indeholder eksempler på beregninger for voksne patienter.

^{b.} For pædiatriske patienter undersøgt i kliniske forsøg (6-17 år) blev dosering fastlagt på baggrund af legemsoverfladeareal beregnet som 48 mg/m² hver anden uge i kombination med AVD i en 28-dages serie eller 72 mg/m² hver tredje uge som monoterapi. (Se pkt. 5.1 og 5.2 for oplysninger om kliniske forsøg udført med pædiatriske patienter).

^{c.} Skal fortyndes i 150 ml opløsning og administreres ved intravenøs infusion over 30 minutter.

^{d.} Hvis patienten vejer mere end 100 kg, skal dosiskalkulationen gå ud fra 100 kg.

Bortskaffelse

ADCETRIS er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

7. INDEHAVER AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark
medinfoEMEA@takeda.com

8. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER

EU/1/12/794/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLADELSE/FORNYELSE AF TILLADELSEN

Dato for første markedsføringstilladelse: 25. oktober 2012
Dato for seneste fornyelse: 16. september 2021

10. DATO FOR ÆNDRING AF TEKSTEN

Yderligere oplysninger om dette lægemiddel findes på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu> og på Lægemiddelstyrelsens hjemmeside <http://www.laegemiddelstyrelsen.dk>.

BILAG II

- A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE**
- B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE**
- C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN**
- D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET**

A. FREMSTILLERE AF DET BIOLOGISK AKTIVE STOF OG FREMSTILLERE ANSVARLIGE FOR BATCHFRIGIVELSE

Navn og adresse på fremstillerne af det biologisk aktive stof

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Schweiz

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

Navn og adresse på de fremstillere, der er ansvarlige for batchfrigivelse

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

B. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER VEDRØRENDE UDLEVERING OG ANVENDELSE

Lægemidlet må kun udleveres efter ordination på en recept udstedt af en begrænset lægegruppe (se bilag I: Produktresumé, pkt. 4.2).

C. ANDRE FORHOLD OG BETINGELSER FOR MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

• Periodiske, opdaterede sikkerhedsindberetninger (PSUR'er)

Kravene for fremsendelse af PSUR'er for dette lægemiddel fremgår af listen over EU-referencedatoer (EURD list), som fastsat i artikel 107c, stk. 7, i direktiv 2001/83/EF, og alle efterfølgende opdateringer offentliggjort på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>.

D. BETINGELSER ELLER BEGRÆNSNINGER MED HENSYN TIL SIKKER OG EFFEKTIV ANVENDELSE AF LÆGEMIDLET

• Risikostyringsplan (RMP)

Indehaveren af markedsføringstilladelsen skal udføre de påkrævede aktiviteter og foranstaltninger vedrørende lægemiddelovervågning, som er beskrevet i den godkendte RMP, der fremgår af modul 1.8.2 i markedsføringstilladelsen, og enhver efterfølgende godkendt opdatering af RMP.

En opdateret RMP skal fremsendes:

- På anmodning fra Det Europæiske Lægemiddelagentur

- Når risikostyringssystemet ændres, særlig som følge af, at der er modtaget nye oplysninger, der kan medføre en væsentlig ændring i risk/benefit-forholdet, eller som følge af, at en vigtig milepæl (lægemiddelovervågning eller risikominimering) er nået.

BILAG III
ETIKETTERING OG INDLÆGSSEDDEL

A. ETIKETERING

MÆRKNING, DER SKAL ANFØRES PÅ DEN YDRE EMBALLAGE**YDRE ÆSKE****1. LÆGEMIDLETS NAVN**

ADCETRIS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
brentuximab vedotin

2. ANGIVELSE AF AKTIVT STOF/AKTIVE STOFFER

Hvert hætteglas indeholder 50 mg brentuximab vedotin.

Efter rekonstitution indeholder hvert hætteglas 5 mg/ml brentuximab vedotin.

3. LISTE OVER HJÆLPESTOFFER

Hjælpemidler: Citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, α,α -trehalosedihydrat, polysorbat 80.
Se indlægssedlen for yderligere information.

4. LÆGEMIDDELFORM OG INDHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
1 hætteglas

5. ANVENDELSESMÅDE OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.
Læs indlægssedlen inden brug.

**6. SÆRLIG ADVARSEL OM, AT LÆGEMIDLET SKAL OPBEVARES
UTILGÆNGELIGT FOR BØRN**

Opbevares utilgængeligt for børn.

7. EVENTUELLE ANDRE SÆRLIGE ADVARSLER**8. UDLØBSDATO**

EXP

9. SÆRLIGE OPBEVARINGSBETINGELSER

Opbevares i køleskab
Må ikke nedfryses
Opbevares i den originale ydre pakning for at beskytte mod lys.

10. EVENTUELLE SÆRLIGE FORHOLDSREGLER VED BORTSKAFFELSE AF IKKE ANVENDT LÆGEMIDDEL SAMT AFFALD HERAF

Kun til engangsbrug.

11. NAVN OG ADRESSE PÅ INDEHAVEREN AF MARKEDSFØRINGSTILLADELSEN

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

12. MARKEDSFØRINGSTILLADELSESNUMMER (-NUMRE)

EU/1/12/794/001

13. BATCHNUMMER

Lot

14. GENEREL KLASSIFIKATION FOR UDLEVERING

Receiptpligtigt lægemiddel.

15. INSTRUKTIONER VEDRØRENDE ANVENDELSEN**16. INFORMATION I BRAILLESKRIFT**

Fritaget fra krav om blindeskrift

17. ENTYDIG IDENTIFIKATOR – 2D-STREGKODE

Der er anført en 2D-stregkode, som indeholder en entydig identifikator.

18. ENTYDIG IDENTIFIKATOR - MENNESKELIGT LÆSBARE DATA

PC
SN
NN

MINDSTEKRAV TIL MÆRKNING PÅ SMÅ INDRE EMBALLAGER

HÆTTEGLASETIKET

1. LÆGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRATIONSVEJ(E)

ADCETRIS 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning.
brentuximab vedotin
i.v.

2. ADMINISTRATIONSMETODE

Til intravenøs brug efter rekonstitution og fortynding.

3. UDLØBSDATO

EXP

4. BATCHNUMMER

Lot

5. INDHOLD ANGIVET SOM VÆGT, VOLUMEN ELLER ENHEDER

50 mg

6. ANDET

B. INDLÆGSSEDDEL

Indlægsseddel: Information til patienten

Adcetris 50 mg pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning brentuximab vedotin

Læs denne indlægsseddel grundigt, inden du begynder at bruge dette lægemiddel, da den indeholder vigtige oplysninger

- Gem indlægssedlen. Du kan få brug for at læse den igen.
- Spørg lægen, hvis der er mere, du vil vide.
- Kontakt lægen, hvis du får bivirkninger, herunder bivirkninger, som ikke er nævnt i denne indlægsseddel. Se punkt 4.

Se den nyeste indlægsseddel på www.indlaegsseddel.dk.

Oversigt over indlægssedlen

1. Virkning og anvendelse
2. Det skal du vide, før du begynder at få Adcetris
3. Sådan indgives Adcetris
4. Bivirkninger
5. Opbevaring
6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

1. Virkning og anvendelse

Adcetris indeholder det aktive stof **brentuximab vedotin**, et middel mod kræft, som består af et monoklonalt antistof bundet til et stof, der skal dræbe kræftceller. Stoffet føres til kræftcellerne af det monoklonale antistof. Et monoklonalt antistof er et protein, der genkender visse kræftceller.

Hodgkin lymfom, systemisk anaplastisk storcellet lymfom og kutant T-celle-lymfom er kræfttyper, der rammer de hvide blodlegemer.

Klassisk Hodgkin lymfom udtrykker specifikke proteiner på celleoverfladen, som adskiller sig fra ikke-klassisk Hodgkin lymfom.

Adcetris bruges til at behandle patienter med fremskreden klassisk Hodgkin lymfom, som ikke er blevet behandlet før. Du vil få Adcetris sammen med doxorubicin, vinblastin og dacarbazin, som er andre kemoterapilægemidler, der bruges til at behandle Hodgkin lymfom.

Adcetris bruges alene for at mindske sandsynligheden for, at klassisk Hodgkin lymfom vender tilbage efter en autolog stamcelletransplantation hos patienter med visse risikofaktorer.

Adcetris alene bruges også alene til at behandle klassisk Hodgkin lymfom, der er:

- vendt tilbage eller ikke har reageret på infusion af dine egne raske stamceller i din krop (autolog stamcelletransplantation), eller
- vendt tilbage efter eller aldrig har reageret på mindst to forudgående behandlinger, og hvor du ikke kan modtage yderligere kombinationer af lægemidler mod cancer eller modtage en autolog stamcelletransplantation.

Systemisk anaplastisk storcellet lymfom er en type af non-Hodgkin lymfom, der findes i dine lymfeknuder og/eller i andre dele af kroppen.

Adcetris anvendes til behandling af patienter med systemisk anaplastisk storcellet lymfom, som ikke tidligere er behandlet. Adcetris vil blive givet til dig sammen med cyclophosphamid, doxorubicin og prednison, som er andre kemoterapi-lægemidler, der bruges til at behandle disse tilstande.

Adcetris bruges også til at behandle systemiske anaplastiske storcellede lymfomer, der:

- ikke har reageret på andre former for kræftbehandling, eller
- er vendt tilbage efter tidligere behandlinger mod kræft.

Kutant T-celle-lymfom er en form for kræft i en bestemt type hvide blodlegemer kaldet "T-celler", som hovedsagelig påvirker huden. Adcetris bruges til at behandle kutant T-celle-lymfom, hvis der er en bestemt type protein til stede på cellernes overflade.

Adcetris bruges til at behandle kutant T-celle-lymfom hos patienter, som tidligere har fået mindst ét kræft-lægemiddel, der optages via blodbanen.

2. Det skal du vide, før du begynder at få Adcetris

Du bør ikke få Adcetris, hvis du

- er allergisk over for brentuximab vedotin eller et af de øvrige indholdsstoffer i Adcetris (angivet i pkt. 6).
- for øjeblikket får bleomycin, et middel mod kræft.

Advarsler og forsigtighedsregler

Når du begynder at få denne medicin og under behandlingsforløbet skal du fortælle lægen, hvis du:

- er konfus, har problemer med at tænke, hukommelsestab, uklart eller tab af synet, nedsat styrke, nedsat kontrol eller følelse i en arm eller et ben, en forandring i måden at gå på eller tab af balance, da dette kan være symptomer på en alvorlig og måske dødelig hjernesygdom, der kaldes progressiv multifokal leukoencefalopati (PML). Hvis du har disse symptomer før behandlingen med denne medicin, skal du omgående fortælle lægen om eventuelle ændringer af disse symptomer. Du skal også informere din partner eller dine plejere om din behandling, da de kan bemærke symptomer, som du ikke selv er opmærksom på
- har alvorlige og vedvarende mavesmerter med eller uden kvalme og opkastning, da disse kan være symptomer på en alvorlig og måske dødelig tilstand kendt som pancreatitis (betændelse i bugspytkirtlen)
- har nyopstået eller forværret åndenød eller hoste, da disse kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig lungekomplikation (lungetoksicitet)
- får eller tidligere har fået medicin, der kan påvirke dit immunsystem, så som kemoterapi eller immunosuppressive midler
- har eller tror du har en infektion. Visse infektioner kan være alvorlige og kan skyldes virus, bakterier eller andet, der kan være livstruende
- oplever en fløjtende lyd, når du trækker vejret (hvæsen), åndedrætsbesvær, udslæt, kløe eller hævelser (tegn på en reaktion mod infusionen). For nærmere oplysninger henvises til "Infusionsreaktioner" i pkt. 4
- har problemer med en forandring af hudens følsomhed, specielt i hænder eller fødder, så som følelsesløshed, snurren, en brændende fornemmelse, smerter, ubehag eller svækkelse (neuropati)
- har hovedpine, føler dig træt, oplever svimmelhed, ser bleg ud (anæmi) eller har usædvanlige blødninger eller blåfarvning under huden, bløder længere end normalt efter en blodprøve eller bløder fra tandkødet (trombocytopeni)
- får kuldegysninger eller kulderystelser eller føler dig varm; du bør tage din temperatur, da du kan have feber. Feber samtidigt med lavt antal hvide blodlegemer kan være et tegn på alvorlig infektion
- oplever svimmelhed, mindre vandladning, konfusion, opkastning, kvalme, hævelse, kortåndethed eller forstyrrelser af hjerterytmen (dette kan være en livstruende komplikation, der kaldes tumorlysesyndrom)
- oplever influenza-lignende symptomer efterfulgt af et smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der breder sig og danner blærer herunder omfattende afskalning af huden, hvilket kan være livstruende (dette kan være en alvorlig hudreaktion kaldet Stevens-Johnsons syndrom eller

- toksisk epidermal nekrolyse)
- oplever udbredt udslæt, høj feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS- eller lægemiddeloverfølsomhed)
- har nye eller forværrede mavesmerter, kvalme, opkastning, forstoppelse, da disse tilstande kan være symptomer på en alvorlig og potentielt dødelig mave- eller tarmkomplikation (gastrointestinale komplikationer) har unormale levertestresultater, da dette kan have forbindelse med en alvorlig og potentielt dødelig leverskade (hepatotoksicitet). Leversygdom og andre medicinske tilstande, som kan have eksisteret, før du begyndte at få behandling med Adcetris, og visse lægemidler, du tager, kan øge risikoen for leverskader
- føler dig træt, har hyppig vandladning, øget tørst, øget appetit med utilsigtet vægttab eller irritabilitet (hyperglykæmi)
- mærker en brændende fornemmelse, føler smerter eller ømhed ved eller omkring infusionsstedet under infusionen, da dette kan tyde på, at Adcetris er lækker ud uden for blodåren. Fortæl det til lægen eller sygeplejersken med det samme. Hvis Adcetris er lækker ud uden for blodåren, kan der forekomme rødme i, smerter i, misfarvning af, hævelse af, blæredannelse på, afskalning af eller infektion i de dybere hudlag (cellulitis) af din hud ved eller omkring infusionsstedet inden for dage eller uger efter infusionen.
- har nyre- eller leverproblemer

Din læge vil jævnligt tage blodprøver for at sikre sig, at det er sikkert for dig at få denne medicin.

Brug af anden medicin sammen med Adcetris

Fortæl altid lægen, hvis du tager anden medicin, for nylig har taget anden medicin eller planlægger at tage anden medicin. Dette gælder også medicin, som ikke er købt på recept, f.eks. naturlægemidler og vitaminer og mineraler.

Graviditet, amning og frugtbarhed

Du og din partner skal benytte to effektive præventionsmetoder under behandlingen med denne medicin. Kvinder skal fortsætte med at bruge prævention i 6 måneder efter den sidste dosis Adcetris.

Du må ikke bruge denne medicin, hvis du er gravid, medmindre du og din læge beslutter, at den gavn, du har af medicinen, opvejer den mulige risiko for dit ufødte barn.

Det er vigtigt at fortælle lægen før og under behandlingen, hvis du er gravid, har mistanke om, at du er gravid eller planlægger at blive gravid.

Hvis du ammer, skal du drøfte med lægen, om du skal have denne medicin.

Mænd, der behandles med dette lægemiddel, rådes til at få nedfrosset og opbevaret spermprøver før behandlingen. Mænd, der behandles med dette lægemiddel, tilrådes ikke at avle børn under behandlingen og i op til 6 måneder efter den sidste dosis af medicinen.

Trafik- og arbejdssikkerhed

Din behandling kan påvirke din evne til at køre eller betjene maskiner. Hvis du føler dig utilpas under behandlingen, bør du ikke køre bil eller bruge maskiner.

Adcetris indeholder natrium

Dette lægemiddel indeholder 13,2 mg natrium (hovedkomponent i madlavnings-/bordsalt) pr. hætteglas. Dette svarer til 0,7 % af den anbefalede maksimale daglige indtagelse af natrium for en voksen.

3. Sådan indgives Adcetris

Hvis du er i tvivl om noget vedrørende brugen af denne medicin, så spørg den læge eller sygeplejerske, der giver dig infusionen.

Dosering og hyppighed

Dosis af denne medicin afhænger af din kropsvægt.

- Den sædvanlige dosis Adcetris, der gives i kombination med doxorubicin, vinblastin og dacarbazin, er 1,2 mg/kg givet hver 2. uge i 6 måneder.
- Den sædvanlige dosis Adcetris, der gives i kombination med cyclophosphamid, doxorubicin og prednison, er 1,8 mg/kg givet hver 3. uge i ca. 4-6 måneder.

Se indlægssedlen for disse lægemidler, der gives i kombination med Adcetris, for at få yderligere oplysninger om deres anvendelse og virkning. Efter den første dosis af Adcetris i kombination med kemoterapi vil din læge muligvis også give dig et lægemiddel, der vil hjælpe med at forhindre eller nedsætte sværhedsgraden af neutropeni (nedsat antal hvide blodlegemer), som kan øge risikoen for infektion. Fortæl det til lægen, hvis du har nyre- eller leverproblemer, da lægen så muligvis vil nedsætte din startdosis eller fraråde behandling med Adcetris.

- Den sædvanlige dosis af Adcetris alene er 1,8 mg/kg givet en gang hver 3. uge i højst et år. Din læge kan nedsætte startdosis til 1,2 mg/kg, hvis du har nyre- eller leverproblemer.

Adcetris må kun gives til voksne. Den er ikke beregnet til brug hos børn.

Sådan gives Adcetris

Medicinen gives i en vene (intravenøst) som en infusion. Den gives af en læge eller sygeplejerske over 30 minutter. Lægen eller sygeplejersken vil også holde øje med dig under og efter infusionen.

Spørg lægen, hvis der er noget, du er i tvivl om.

4. Bivirkninger

Dette lægemiddel kan som alle andre lægemidler give bivirkninger, men ikke alle får bivirkninger.

Infusionsreaktioner

Medicin af denne type (monoklonale antistoffer) kan give infusionsreaktioner, så som:

- udslæt
- kortåndethed
- åndedrætsbesvær
- hoste
- strammen over brystet
- feber
- rygsmerte
- kulderystelser
- hovedpine
- kvalme eller opkastning.

Infusionsreaktioner på denne medicin kan ramme flere end 1 ud af 10 personer.

Generelt forekommer disse former for reaktioner inden for minutter til flere timer efter afsluttet infusion. Men de kan forekomme mere end adskillige timer efter afslutning af infusionen, selv om det

er usædvanligt. Disse infusionsreaktioner kan være alvorlige eller tilmed dødelige (kendt som en anafylaktisk reaktion). Det vides ikke, hvor hyppigt infusionsrelaterede reaktioner på grund af denne medicin er alvorlige eller dødelige.

Du får måske medicin, så som

- antihistaminer, kortikosteroider eller paracetamol

for at hjælpe med til at reducere nogle af de ovennævnte reaktioner, hvis du tidligere har oplevet disse, når du fik denne form for medicin.

Hvis du mener, at du tidligere har haft en tilsvarende reaktion, skal du fortælle lægen om det, FØR du får medicinen.

Hvis du får infusionsreaktioner (som angivet ovenfor), kan din læge måske stoppe med at give dig denne medicin og påbegynde en støttebehandling.

Hvis din infusion genstartes, kan din læge forlænge den tid, som infusionen tager, så du måske bedre kan tåle den.

Fortæl omgående lægen, hvis du bemærker nogen af følgende symptomer, fordi nogle af dem kan være tegn på en alvorlig eller muligvis dødelig tilstand.

- progressiv multifokal leukoencefalopati (PML) så som konfusion, problemer med at tænke, hukommelsestab, uklart syn eller synstab, nedsat styrke, nedsat kontrol eller følelse i en arm eller et ben, en forandring i måden at gå på eller tab af balance (for nærmere informationer, se punkt 2) (forekommer hos færre end 1 ud af 100 personer).
- symptomer på betændelse i bugspytkirtlen (pancreatitis), såsom alvorlige og vedvarende mavesmerter med eller uden kvalme og opkastning (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer).
- åndenød eller hoste (kan forekomme hos mere end 1 ud af 10 personer)
- influenza-lignende symptomer efterfulgt af et smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der breder sig og danner blærer herunder omfattende afskalning af huden (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)
- En forandring i følelse eller følsomhed, specielt i huden, følelsesløshed, snurren, ubehag, en brændende fornemmelse, svaghed eller smerte i hænder eller fødder (neuropati; kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- En følelse af svaghed (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Forstoppelse (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Diarré, opkastning (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- Kuldegysninger eller kulderystelser (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Træthedsfølelse, hyppig vandladning, øget tørst, øget appetit med utilsigtet vægttab og irritabilitet (dette kan være tegn på hyperglykæmi, som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- Usædvanlig blødning eller blå mærker under huden, længere blødning end normalt efter blodprøvetagning, eller blødning fra tandkødet (dette kan være tegn på trombocytopeni, som kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)
- hovedpine, oplever svimmelhed, ser bleg ud (dette kan være tegn på anæmi, der kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)
- udbredt udslæt, høj feber og forstørrede lymfeknuder (DRESS eller lægemiddeloverfølsomhed) (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

Du kan opleve følgende bivirkninger:

Følgende bivirkninger er rapporteret med Adcetris alene:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- infektion i de øvre luftveje
- vægttab
- infektion
- kvalme

- mavesmerter
- kløe
- muskelsmerter
- ledsmerter eller smertende, hævede led

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- lungebetændelse
- ømme, cremegule hævede områder i munden (trøske)
- nedsat antal blodplader
- svimmelhed
- blærer, der kan danne skorpe eller sår
- forhøjet blodsukkerniveau
- forhøjede leverenzymniveauer
- usædvanligt hårtab eller udtynding

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Tumorlysesyndrom – en potentielt livstruende tilstand, hvor du kan opleve svimmelhed, nedsat vandladning, forvirring, opkastning, kvalme, hævelse, stakåndethed eller forstyrrelser af hjerterytmen.
- nye eller tilbagevendende cytomegalovirusinfektioner (CMV)
- infektion i blodet (blodforgiftning) og/eller septisk shock (en livstruende form for blodforgiftning)
- Stevens-Johnsons syndrom og toksisk epidermal nekrolyse – en sjælden, alvorlig sygdom, hvor du kan opleve influenza-lignende symptomer efterfulgt af et smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der spreder sig og danner blærer, herunder omfattende afskalning af huden
- nedsat antal hvide blodlegemer med deraf følgende feber
- skader på nerver og nerveskeder (demyeliniserende polyneuropati)

Ikke kendte bivirkninger (hyppigheden kan ikke estimeres ud fra forhåndenværende data)

- Udsivning af lægemiddel fra blodåren til det omgivende væv (kaldes også ekstravasation). Ekstravasation kan medføre rødme i, smerter i, misfarvning af, hævelse af, blærer på, afskalning af eller infektion i de dybere hudlag (cellulitis) i huden ved eller omkring infusionsstedet.

Følgende bivirkninger er rapporteret med Adcetris i kombination med kemoterapi-lægemidler:

Meget almindelige bivirkninger (kan forekomme hos flere end 1 ud af 10 personer)

- nedsat antal hvide blodlegemer
- nedsat antal hvide blodlegemer med deraf følgende feber
- infektion i de øvre luftveje
- vægttab
- infektion
- kvalme
- mavesmerter
- usædvanligt hårtab eller udtynding
- muskelsmerter
- ledsmerter eller smertende, hævede led
- svimmelhed
- nedsat appetit
- søvnløshed
- knoglesmerter
- blærer, der kan danne skorpe eller sår

Almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 10 personer)

- infektion i blodet (blodforgiftning) og/eller septisk shock (en livstruende form for blodforgiftning);
- lungebetændelse
- ømhed eller betændelse i munden

- ømme, cremegule, hævede pletter i munden (trøske)
- nedsat antal blodplader
- kløe
- forhøjet blodsukker
- forhøjede leverenzymniveauer

Ikke almindelige bivirkninger (kan forekomme hos op til 1 ud af 100 personer)

- Tumorlysesyndrom – en potentielt livstruende tilstand, hvor du kan opleve svimmelhed, nedsat vandladning, forvirring, opkastning, kvalme, hævelse, stakåndethed eller forstyrrelser af hjerterytmen.
- Stevens-Johnsons syndrom – en sjælden, alvorlig sygdom, hvor du kan opleve influenza-lignende symptomer efterfulgt af et smertefuldt rødt eller lilla udslæt, der spreder sig og danner blærer, herunder omfattende afskalning af huden
- nye eller tilbagevendende cytomegalovirusinfektioner (CMV)

Bivirkningerne kan optræde hyppigere hos ældre patienter (≥ 65 år).

Indberetning af bivirkninger

Hvis du oplever bivirkninger, bør du tale med din læge, sygeplejersken eller apotekspersonalet. Dette gælder også mulige bivirkninger, som ikke er medtaget i denne indlægsseddel. Du eller dine pårørende kan også indberette bivirkninger direkte til Lægemiddelstyrelsen via [det nationale rapporteringssystem anført i **Appendiks V**](#). Ved at indrapportere bivirkninger kan du hjælpe med at fremskaffe mere information om sikkerheden af dette lægemiddel.

5. Opbevaring

Opbevar lægemidlet utilgængeligt for børn.

Brug ikke lægemidlet efter den udløbsdato, der står på hætteglassets etiket og æsken efter EXP. Udløbsdatoen er den sidste dag i den nævnte måned.

Uåbnede hætteglas: Opbevares i køleskab (2 °C-8 °C). Må ikke nedfryses. Opbevares i den originale yderpakning for at beskytte produktet mod lys.

Opblandet/fortyndet opløsning: Skal bruges omgående efter opblanding eller opbevares i køleskab (2 °C-8 °C) og bruges inden for 24 timer.

Brug ikke dette lægemiddel, hvis der bemærkes partikler eller misfarvning før administrationen.

Af hensyn til miljøet må du ikke smide medicinrester i afløbet, toiletet eller skraldespanden. Lægen eller sundhedspersonalet vil bortskaffe medicinresterne.

6. Pakningsstørrelser og yderligere oplysninger

Adcetris indeholder

- Aktivt stof: Brentuximab vedotin. Hvert hætteglas indeholder 50 mg brentuximab vedotin. Efter rekonstitution indeholder hver ml i opløsningen 5 mg Adcetris.
- Øvrige indholdsstoffer: Citronsyremonohydrat, natriumcitratdihydrat, α,α -trehalose-dihydrat og polysorbat 80. Se pkt. 2 for yderligere oplysninger om natrium.

Udseende og pakningstørrelser

Adcetris er en hvid til gullig substans eller pulver til koncentrat til infusionsvæske, opløsning, som

leveres i et hætteglas af glas.

Hver pakning med Adcetris indeholder et hætteglas.

Indehaver af markedsføringstilladelsen

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbæk Strand
Danmark

Fremstiller

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

Hvis du ønsker yderligere oplysninger om dette lægemiddel, skal du henvende dig til den lokale repræsentant for indehaveren af markedsføringstilladelsen:

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

Ελλάδα

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

España

Takeda Farmacéutica España S.A.
Tel: +34 917 90 42 22
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

Norge

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

Österreich

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

Polska

Takeda Pharma Sp. z o.o.
Tel.: +48223062447
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

Denne indlægsseddel blev senest ændret .

Du kan finde yderligere oplysninger om Adcetris på Det Europæiske Lægemiddelagenturs hjemmeside <http://www.ema.europa.eu>

Nedenstående oplysninger er til læger og sundhedspersonale:

Sporbarhed

For at forbedre sporbarheden af biologiske lægemidler skal det administrerede produkts navn og batchnummer tydeligt registreres.

Bortskaffelse

Adcetris er kun til engangsbrug.

Ikke anvendt lægemiddel samt affald heraf skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Vejledning i rekonstitution

Hvert engangs-hætteglas skal rekonstitueres med 10,5 ml vand til injektioner til en endelig koncentration på 5 mg/ml. Hvert hætteglas indeholder et overskud på 10 %, hvilket giver 55 mg Adcetris per hætteglas og et samlet rekonstitueret mængde på 11 ml.

1. Ret strømmen mod hætteglassets væg og ikke direkte mod substansen eller pulveret.
2. Sling forsigtigt hætteglasset for at hjælpe med opløsningen. MÅ IKKE RYSTES.
3. Den rekonstituerede opløsning i hætteglasset er en klar til let uklar, farveløs opløsning med en endelig pH på 6,6.
4. Den rekonstituerede opløsning skal kontrolleres visuelt for eventuelle fremmede partikler og/eller misfarvning. I tilfælde af at nogle af delene observeres, skal lægemidlet kasseres.

Klargøring af infusionsvæsken

Den passende mængde rekonstitueret Adcetris skal trækkes op af hætteglasset/ne og tilsættes til infusionsposen indeholdende natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsvæske for at opnå en endelig koncentration på 0,4-1,2 mg/ml Adcetris.

Det anbefalede diluentvolumen er 150 ml.

Det allerede rekonstituerede Adcetris kan også fortyndes i 5 % dextrose til injektion eller Ringerlaktat til injektion.

Vend forsigtigt posen for at blande den opløsning, der indeholder Adcetris. MÅ IKKE RYSTES.

Tilbageværende rester i hætteglasset, efter optrækket af volumenet til fortyndingen, skal bortskaffes i henhold til lokale retningslinjer.

Tilsæt ikke andre lægemidler til den klargjorte Adcetris-infusionsopløsning eller det intravenøse infusionssæt. Infusionsslangen skal gennemskylles efter administrationen med natriumchlorid 9 mg/ml (0,9 %) injektionsopløsning, 5 % dextrose til injektion eller Ringerlaktat til injektion.

Efter fortynding infunderes Adcetris-opløsningen umiddelbart ved den anbefalede infusionshastighed.

Den samlede opbevaringstid fra rekonstitution til infusion bør ikke overskride 24 timer.