

I LISA
RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCETRIS 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 50 mg brentuksimabvedotiini.

Pärast lahustamist (vt lõik 6.6) sisaldab 1 ml 5 mg brentuksimabvedotiini.

ADCETRIS on antikeha ja ravimi konjugaat, mis koosneb CD30-vastasest monoklonaalsest antikehast (rekombinantne kimäärne immunoglobuliin G1 (IgG1), valmistatud rekombinantse DNA tehnoloogiaga hiina hamstri munarakkudes), mis on kovalentselt seotud mikrotuubulite vastase aine monometüülaauristatiin E-ga.

Teadaolevat toimet omavad abiained:

Üks vial sisaldab ligikaudu 13,2 mg naatriumi.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber.

Valge või valkjaskämp või pulber.

4. KLIINILISED ANDMED

4.1 Näidustused

Hodgkini lümfoom

ADCETRIS on näidustatud eelnevalt ravimata III või IV staadiumis CD30+ Hodgkini lümfoomiga (HL) täiskasvanud patsientide raviks kombinatsioonis doksorubitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga (AVD) (vt lõigud 4.2 ja 5.1).

ADCETRIS on näidustatud CD30+ Hodgkini lümfoomiga täiskasvanud patsientide raviks autoloogsete tüvirakkude siirdamise (ASCT) järgselt retsiveerumise või progresseerumise kõrge riski korral (vt lõik 5.1).

ADCETRIS on näidustatud retsiveerunud või refraktaarse CD30+ Hodgkini lümfoomi raviks täiskasvanud patsientidel:

1. pärast ASCT-d või
2. pärast vähemalt kaht varasemat ravikuuri, kui ASCT või keemiaravi mitme ravimiga ei ole võimalik.

Süsteemne anaplastiline suurearakuline lümfoom

ADCETRIS kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubitsiini ja prednisooniga (CHP) on näidustatud täiskasvanud patsientidele, kellel on eelnevalt ravimata süsteemne anaplastiline suurearakuline lümfoom (*systemic anaplastic large cell lymphoma, sALCL*) (vt lõik 5.1).

ADCETRIS on näidustatud retsiveerunud või refraktaarse sALCL-i raviks täiskasvanud patsientidel.

Naha T-rakuline lümfoom

ADCETRIS on näidustatud CD30+ naha T-rakulise lümfoomiga (CTCL) täiskasvanud patsientide raviks pärast vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi (vt lõik 5.1).

4.2 Annustamine ja manustamisviis

ADCETRISSt võib manustada ainult vähivastaste ainete kasutamise alal kogunud arsti järelevalve all.

Annustamine

Eelnevalt ravimata HL

Soovitav annus kasutamisel kombinatsioonis keemiaraviga (doksorubitsiin [A], vinblastiin [V] ja dakarbasiin [D] [AVD]) on 1,2 mg/kg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval 6 tsükli jooksul (vt lõik 5.1).

Kõigile eelnevalt ravimata HL-iga täiskasvanud patsientidele on soovitatav teha kombinatsioonravi korral esmane profülaktika kasvufaktori toetamisega (G-CSF) alates esimesest annusest (vt lõik 4.4).

Eelnevalt ravimata HL-iga patsientide kohta on esitatud juhised kombinatsioonis ADCETRISega kasutatavate keemiaravi ravimite ravimi omaduste kokkuvõtetes.

HL retsiveerumise või progresseerumise kõrgenenud riski korral

Soovitav annus 1,8 mg/kg manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Ravi ADCETRISega tuleb alustada pärast ASCT-st paranemist kliinilise otsuse põhjal. Need patsiendid peavad saama kuni 16 tsükli (vt lõik 5.1).

Retsiveerunud või refraktaarne HL

Soovitav annus on 1,8 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Soovitav algannus korduvaks raviks patsientidel, kellel on varem ADCETRISele ravivastus tekkinud, on 1,8 mg/kg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Alternatiivselt võib ravi alustada viimati talutud annusega (vt lõik 5.1).

Ravi tuleb jätkata haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel saavutatakse haiguse stabiliseerumine või sellest parem seisund, peavad saama ravi minimaalselt 8 tsükli ja kuni maksimaalselt 16 tsükli (ligikaudu 1 aasta) (vt lõik 5.1).

Eelnevalt ravimata sALCL

Soovitav annus kombinatsioonis keemiaraviga (tsüklofosfamiid [C], doksorubitsiin [H] ja prednisoon [P] ehk [CHP]) on 1,8 mg/kg, manustatuna intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel 6 kuni 8 tsükli (vt lõik 5.1).

Esmane profülaktika G-CSF-iga alates esimesest annusest on soovitatav kõigile eelnevalt ravimata sALCL-iga täiskasvanud patsientidele, kes saavad kombineeritud ravi (vt lõik 4.4).

Eelnevalt ravimata sALCL-iga patsientidele manustatava keemiaravi ja ADCETRISe kombinatsiooni korral vt keemiaravi preparaatide ravimi omaduste kokkuvõtet.

Retsidiveerunud või refraktaarne süsteemne anaplastiline suurearakuline lümfoom (sALCL)

Soovitav annus on 1,8 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

Soovitav algannus korduvaks raviks patsientidel, kellel on varem ADCETRISele ravivastus tekkinud, on 1,8 mg/kg, mis manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Alternatiivselt võib ravi alustada viimati talutud annusega (vt lõik 5.1).

Ravi tuleb jätkata haiguse progresseerumiseni või vastuvõetamatu toksilisuse ilmnemiseni (vt lõik 4.4).

Patsiendid, kellel saavutatakse haiguse stabiliseerumine või sellest parem seisund, peavad saama ravi minimaalselt 8 tsüklit ja kuni maksimaalselt 16 tsüklit (ligikaudu 1 aasta) (vt lõik 5.1).

Naha T-rakuline lümfoom (CTCL)

Soovitav annus on 1,8 mg/kg, mida manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel.

CTCL-ga patsiendid peavad saama ravi kuni 16 tsüklit (vt lõik 5.1).

Üldine

Patsientidel kehakaaluga üle 100 kg tuleb annus arvutada 100 kg põhjal (vt lõik 6.6).

Enne selle ravi iga annuse manustamist tuleb määrata täielik vererakkude arv (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast infusiooni jälgida (vt lõik 4.4).

Annuse kohandamine

Neutropeenia

Kui ravi ajal tekib neutropeenia, tuleb selle ravimiseks annustamine edasi lükata. Monoteraapia ja kombineeritud ravi annustamissoovitusi vt tabelis 1 või tabelis 2 (vt ka lõik 4.4).

Tabel 1. Monoteraapia annustamissoovitused neutropeenia korral

Neutropeenia raskusaste (nähud ja sümptomid (lühendatud kirjeldus CTCAE^a järgi))	Annustamiskeemi muutmine
1. aste (< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1,5 x 10 ⁹ /l) või 2. aste (< 1500 – 1000/mm ³ < 1,5 – 1,0 x 10 ⁹ /l)	Jätkake sama annuse ja ajakavaga.
3. aste (< 1000 – 500/mm ³ < 1,0 – 0,5 x 10 ⁹ /l) või 4. aste (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Lükake annustamine edasi, kuni toksilisus taandub ≤ 2. astmeni või ravieelse tasemeni ja jätkake siis ravi sama annuse ja ajakavaga ^b . Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme neutropeenia, kaaluge järgmistel tsüklitel G-CSF või GM-CSF kasutamist.

^a. Astmed põhinevad USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldistel terminoloogilistel kriteeriumitel (CTCAE) v3.0; vt Neutrofiilid/granulotsüüdid; LLN = normaalse taseme alampiir.

^b. Patsientidel, kellel tekib 3. või 4. astme lümfopeenia, võib ravi katkestusteta jätkata.

Tabel 2. Kombineeritud ravi annustamissoovitused neutropeenia korral

Neutropeenia raskusaste (nähud ja sümptomid (lühendatud kirjeldus CTCAE^a järgi))	Annustamiskeemi muutmine
1. aste (< LLN – 1500/mm ³ < LLN – 1,5 × 10 ⁹ /l) või 2. aste (< 1500 ... 1000/mm ³ < 1,5 ... 1,0 × 10 ⁹ /l) 3. aste (< 1000 ... 500/mm ³ < 1,0 ... 0,5 × 10 ⁹ /l) või 4. aste (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	Esmane profülaktika G-CSF-iga alates esimesest annusest on soovitatav kõigile täiskasvanud patsientidele, kes saavad kombineeritud ravi. Jätkake sama annuse ja ajakavaga.

^a. Astmed põhinevad USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldistel terminoloogilistel kriteeriumitel (CTCAE) v4.03; vt Neutrofiilid/granulotsüüdid; LLN = normi alampiir.

Perifeerne neuropaatia

Kui ravi käigus tekib või süveneb perifeerne või motoorne neuropaatia, vt annustamissoovitusi monoteeraapia ja kombinatsioonravi korral tabelis 3 ja tabelis 4 (vt lõik 4.4).

Tabel 3. Monoteeraapia annustamissoovitused uue või süveneva perifeerse sensoorse võimotoorse neuropaatia korral

Perifeerse sensoorse või motoorse neuropaatia raskusaste (nähud ja sümptomid (lühendatud kirjeldus CTCAE^a järgi))	Annuse ja ajakava muutmine
1. aste (paresteesia ja/või reflekside kadumine, funktsiooni kadumiseta)	Jätkake sama annuse ja ajakavaga.
2. aste (funktsioonihäired, mis ei häiri igapäevategevusi)	Lükake annustamine edasi, kuni toksilisus taandub ≤ 1. astmeni või ravigeelse tasemeni ja jätkake siis ravi väiksema annusega 1,2 mg/kg kuni maksimaalselt 120 mg iga 3 nädala järel.
3. aste (häirivad igapäevategevusi)	Lükake annustamine edasi, kuni toksilisus taandub ≤ 1. astmeni või ravigeelse tasemeni ja jätkake siis ravi väiksema annusega 1,2 mg/kg kuni maksimaalselt 120 mg iga 3 nädala järel.
4. aste (sensoorne neuropaatia, mis põhjustab puuet, või motoorne neuropaatia, mis on eluohtlik või põhjustab halvatust)	Katkestage ravi.

^a. Astmed põhinevad USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldistel terminoloogilistel kriteeriumitel (CTCAE) v3.0; vt neuropaatia: motoorne; neuropaatia: sensoorne; ja neuropaatiline valu.

Tabel 4. Kombineeritud ravi annustamissoovitused uue või süveneva perifeerse sensoorse või motoorse neuropaatia korral

	Kombineeritud ravi AVD-ga	Kombineeritud ravi CHP-ga
Perifeerse sensoorse või motoorse neuropaatia raskusaste (nähud ja sümptomid (lühendatud kirjeldus CTCAE^a järgi))	Annuse ja annustamiskeemi muutmine	Annuse ja annustamiskeemi muutmine
1. aste (paresteesia ja/või reflekside kadumine, funktsiooni kadumiseta)	Jätkake sama annuse ja ajakavaga	Jätkake sama annuse ja ajakavaga
2. aste (funktsioonihäired, mis ei häiri igapäevategevusi)	Vähendage annus 0,9 mg/kg-ni kuni maksimaalselt 90 mg-ni iga 2 nädala järel.	Sensoorne neuropaatia: jätkake ravi samal annusetasemel. Motoorne neuropaatia: Vähendage annus 1,2 mg/kg-ni, kuni maksimaalselt 120 mg-ni iga 3 nädala järel.
3. aste (häirivad igapäevategevusi)	Lükake ravi ADCETRISega edasi, kuni toksilisus taandub ≤ 2. astmeni, ja jätkake siis ravi väiksema annusega 0,9 mg/kg kuni maksimaalselt 90 mg-ni iga 2 nädala järel.	Sensoorne neuropaatia: vähendage annus 1,2 mg/kg-ni, kuni maksimaalselt 120 mg-ni iga 3 nädala järel. Motoorne neuropaatia: katkestage ravi.
4. aste (sensoorne neuropaatia, mis põhjustab puuet, või motoorne neuropaatia, mis on eluohtlik või põhjustab halvatust)	Katkestage ravi.	Katkestage ravi.

^a Astmed põhinevad USA Riikliku Vähiinstituudi (NCI) kõrvaltoimete üldistel terminoloogilistel kriteeriumitel (CTCAE) v4.03; vt motoorne neuropaatia; sensoorne neuropaatia; neuropaatiline valu.

Patsientide erirühmad

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Kombinatsioonravi

Neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. ADCETRISe kasutamise kohta kombinatsioonis keemiaraviga neerukahjustusega patsientidel, kelle seerumi kreatiniinisaldus on $\geq 2,0$ mg/dl ja/või kreatiini kliirens või arvatud kreatiini kliirens ≤ 40 ml minutis, kliiniliste uuringute kogemused puuduvad. ADCETRISe kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb vältida.

Maksafunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes. Soovitav algannus kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes saavad ADCETRISi kombinatsioonis AVD-ga, on 0,9 mg/kg, mida manustatakse iga 2 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Soovitav algannus kerge maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel, kes saavad ADCETRISi kombinatsioonis CHP-ga, on 1,2 mg/kg, mida manustatakse iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. ADCETRISe kasutamise kohta kombinatsioonis keemiaraviga maksakahjustusega patsientidel, kelle üldbilirubiini sisaldus on $> 1,5$ korda üle normi ülempiiri (välja arvatud, kui see on põhjustatud Gilberti sündroomist) või aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) võialaniini aminotransferaasi (ALAT) aktiivsuse suurenemine > 3 korda üle normi ülempiiri, või > 5 korda üle normi ülempiiri, kui nende suurenemine võib olla põhjendatav HL olemasoluga

maksas, kliiniliste uuringute kogemused puuduvad. ADCETRISe kasutamist kombinatsioonis keemiaraviga mõõduka ja raske maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel tuleb vältida.

Monoteraapia

Soovitav algannus raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele on 1,2 mg/kg, mida manustatakse iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Neerufunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Soovitav algannus maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele on 1,2 mg/kg, mida manustatakse iga 3 nädala järel intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul. Maksafunktsiooni kahjustusega patsiente tuleb hoolikalt jälgida kõrvaltoimete suhtes (vt lõik 5.2).

Eakad

65-aastastele ja vanematele patsientidele kehtivad samad annustamissoovitused kui täiskasvanutele. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2.

Lapsed

ADCETRIS ohutus ja efektiivsus lastel vanuses kuni 18 aastat ei ole tõestatud. Hetkel saadaolevaid andmeid on kirjeldatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, kuid annustamissoovitusi ei ole võimalik anda.

Manustamisviis

ADCETRISe soovitatavat annust infundeeritakse 30 minuti jooksul.

Ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

ADCETRISi ei tohi manustada intravenoosse tõukeannuse ega boolusannusena. ADCETRISi tuleb manustada eraldi intravenoosse süsteemi kaudu ja seda ei tohi segada teiste ravimitega (vt lõik 6.2).

4.3 Vastunäidustused

Ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiaine(te) suhtes.

Bleomütsiini kasutamine koos ADCETRISega põhjustab pulmonaalset toksilisust (vt lõik 4.5).

4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

Progresseeruv multifokaalne leukoentsefalopaatia

ADCETRISega ravitavatel patsientidel võib esineda John Cunninghami viiruse (JCV) reaktiveerumist, mis põhjustab progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) teket ja võib lõppeda surmaga. PML-i on esinenud patsientidel, kes said seda ravimit pärast mitme eelneva keemiaravikuuri läbimist. PML on harvaesinev demüeliniseeriv kesknärvisüsteemi haigus, mis tuleneb latentse JC-viiruse aktiveerumisest ja lõpeb sageli surmaga.

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida uute või süvenevate neuroloogiliste, kognitiivsete või käitumuslike nähtude või sümptomite suhtes, mis võivad viidata PML-i tekkele. PML-i iga kahtluse korral tuleb ADCETRISe kasutamine edasi lükata. Soovitavaks hindamiseks PML-i suhtes tuleb kasutada neuroloogilist konsultatsiooni, aju MRT-uuringut gadoliiniumiga ja seljaajuvedeliku analüüsi JC-viiruse DNA suhtes PCR abil või aju biopsiat JC-viiruse suhtes. Negatiivne JC-viiruse PCR test ei välista PML-i. Kui alternatiivset diagnoosi ei saa püstitada, võib osutada vajalikuks täiendav järelkontroll ja hindamine. Kui PML-i diagnoos leiab kinnitust, tuleb ADCETRISe annustamine alatiseks lõpetada.

Arst peab eriti tähelepanelik olema PML-ile viitavate sümptomite suhtes, mida patsient võib ise mitte märgata (nt kognitiivsed, neuroloogilised või psühhiaatrilised sümptomid).

Pankreatiit

ADCETRISega ravitud patsientidel on esinenud ägedat pankreatiiti. On kirjeldatud ka surmajuhte.

Patsiente tuleb tähelepanelikult jälgida uue või tugevnenud kõhuvalu suhtes, mis võib viidata ägedale pankreatiidile. Patsiendi hindamine võib hõlmata patsiendi arstlikku läbivaatust, seerumi amülaasi ja seerumi lipaasi laboratoorset määramist, piltuuringuid kõhupiirkonnast, näiteks ultraheliuuring, ja teisi sobivaid diagnostilisi meetmeid. Kui tekib ägeda pankreatiidi kahtlus, tuleb ADCETRISega ravi jätkamisega oodata. Ägeda pankreatiidi diagnoosi kinnitumisel tuleb ravi ADCETRISega katkestada.

Toksilisus kopsudele

ADCETRISest saavatel patsientidel on kirjeldatud toksilisi toimeid kopsudele, sealhulgas pneumoniiti, interstitsiaalset kopsuhaigust ja ägeda respiratoorse distressi sündroomi, mis mõnikord on surmaga lõppenud. Kuigi põhjuslikku seost ADCETRISega ei ole kindlaks tehtud, ei saa toksilisust kopsudele välistada. Kui peaksid ilmema uued või süvenema pulmonaalsed sümptomid (nt köha, hingamisraskus), tuleb koheselt läbi viia diagnostilised uuringud ja patsiente vastavalt ravida. Hindamise ajaks ja kuni sümptomite paranemiseni tuleb kaaluda ADCETRISega annustamise peatamist.

Tõsised infektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid

ADCETRISega ravitavatel patsientidel on esinenud tõsiseid infektsioone, nt kopsupõletikku, stafülokokkbaktereemiat, sepsist/septilist šokki (sealhulgas surmaga lõppenud juhtusid) ja võõtohatist, tsütomegaloviirusinfektsiooni (CMV) või selle reaktivatsiooni ning oportunistlike infektsioone, nt *Pneumocystis jiroveci* põhjustatud kopsupõletikku ja soori. Patsiente tuleb ravi ajal hoolikalt jälgida võimalike tõsiste ja oportunistlike infektsioonide tekke suhtes.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Esinenud on infusiooniga seotud kohe tekkivaid ja hilisreaktsioone, samuti anafülaktilisi reaktsioone.

Patsiente tuleb infusiooni ajal ja pärast infusiooni hoolikalt jälgida. Anafülaktilise reaktsiooni korral tuleb ADCETRISega manustamine kohe ja alatiseks lõpetada ning rakendada sobivat ravi.

Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infusioon katkestada ja alustada sobivat ravi. Pärast sümptomi kadumist võib infusiooni uuesti alustada aeglasema kiirusega. Patsientidele, kellel on varem esinenud infusiooniga seotud reaktsioone, tuleb anda järgmisteks infusioonideks eelravi. Eelravi võib sisaldada parasetamooli, antihistamiinikumi ja kortikosteroidi.

Infusiooniga seotud reaktsioone esineb sagedamini ja raskemini patsientidel, kellel tekivad brentuksimabvedotiini vastased antikehad (vt lõik 4.8).

Tuumori lüüsi sündroom

ADCETRISega kasutamisel on esinenud tuumori lüüsi sündroomi. Kiire proliferatsiooniga kasvaja ja suure kasvajakoomusega patsientidel on tuumori lüüsi sündroomi tekkimise risk. Neid patsiente tuleb hoolikalt jälgida ja ravida parima tava kohaselt. Tuumori lüüsi sündroomi raviks võib kasutada agressiivset hüdratsiooni, neerufunktsiooni jälgimist, elektrolüütide tasakaaluhäirete korrigeerimist, hüperurikeemia vastast ravi ja toetavat ravi.

Perifeerne neuropaatia

ADCETRIS võib põhjustada nii sensorset kui ka motoorset perifeerset neuropaatiat. ADCETRISest põhjustatud perifeerne neuropaatia tuleneb tavaliselt selle ravimi kumulatiivsest ekspositsioonist ja on

enamikul juhtudel pöörduv. Kliiniliste uuringute käigus toimus enamikul patsientidest sümptomite kadumine või paranemine (vt lõik 4.8). Patsiente tuleb jälgida neuropaatia sümptomite, nt hüpesteesia, hüpersteesia, paresteesia, ebamugavustunde, kõrvetustunde, neuropaatilise valu või nõrkuse suhtes. Patsientidel, kellel tekib või süveneb perifeerne neuropaatia, võib osutada vajalikuks ADCETRISe annustamine edasi lükata ja annust vähendada või ravi katkestada (vt lõik 4.2).

Hematoloogiline toksilisus

ADCETRISe kasutamisel võib tekkida 3. või 4. astme aneemia, trombotsütopeenia ja pikaajaline (≥ 1 nädal) 3. või 4. astme neutropeenia. Enne iga annuse manustamist tuleb teha täielik vereanalüüs. 3. või 4. astme neutropeenia tekkimisel vt lõik 4.2.

Febriline neutropeenia

ADCETRISega ravi ajal on esinenud febrilset neutropeeniat (teadmata põhjusega palavik ilma kliiniliselt või mikrobioloogiliselt tõestatud infektsioonita, mil neutrofiilide absoluutarv on $< 1,0 \times 10^9/l$, palavik $\geq 38,5$ °C; CTCAE v3 järgi). Enne selle ravimi iga annuse manustamist tuleb teha täielik vereanalüüs. Patsiente tuleb hoolikalt jälgida palaviku suhtes ja febrilise neutropeenia tekkimisel ravida parima tava kohaselt.

Kombinatsioonravi korral AVD või CHP-ga, oli kõrgem vanus febrilise neutropeenia riskifaktoriks. ADCETRISe manustamisel kombinatsioonis AVD või CHP-ga on soovitatav teha alates esimesest annusest kõikidel täiskasvanud patsientidel sõltumata vanusest esmane profülaktika G-CSF-iga.

Masked kutaansed kõrvaltoimed (SCAR)

ADCETRISe kasutamisel on esinenud SCAR-e, sealhulgas Stevensi-Johnsoni sündroomi (SJS), toksilist epidermaalnekrolüüsi (TEN) ja eosinofiilia ning süsteemsete sümptomitega ravimreaktsiooni (DRESS). SJS-i ja TEN-i korral on teatatud surmajuhtudest. SJS-i, TEN-i või DRESS-i tekkimisel tuleb ravi ADCETRISega katkestada ja manustada sobivat ravi.

Seedetrakti tüsistused

ADCETRISega ravitavatel patsientidel on esinenud seedetraktiga seotud tüsistusi, sealhulgas soolesulgust, iileust, enterokoliiti, neutropeenilist koliiti, erosiooni, haavandit, perforatsiooni ja verejooksu, mis mõnikord on surmaga lõppenud. Uute või süvenevate seedetrakti sümptomite tekkimisel teha kohe diagnostiline hindamine ja rakendada asjakohast ravi.

Hepatotoksilisus

ADCETRISe kasutamisel on esinenudalaniini aminotransferaasi (ALAT) ja aspartaadi aminotransferaasi (ASAT) aktiivsuse tõusu. On esinenud ka tõsiseid hepatotoksilisuse juhtumeid, sealhulgas surmaga lõppenud juhtumeid. Selle riski võivad suurendada ka olemasolev maksahaigus, samaaegsed haigused ja samaaegselt kasutatavad ravimid. ADCETRISest saavatel patsientidel tuleb enne ravi alustamist kontrollida ja regulaarselt jälgida maksafunktsiooni. Hepatotoksilisuse tekkimisel võib osutada vajalikuks patsiendi ravi edasi lükata, annust muuta või ravi ADCETRISega lõpetada.

Hüperglükeemia

Hüperglükeemiat on kliinilistes uuringutes esinenud patsientidel, kellel on kõrgem kehamassiindeks koos varasema suhkurtõvega või ilma. Kuid igal patsiendil, kellel tekib hüperglükeemia, tuleb hoolikalt jälgida seerumi glükoositaset. Vajaduse korral tuleb kasutada diabeediravi.

Ekstrasatsioon infusioonikohal

Intravenoosse infusiooni ajal on esinenud ekstrasatsiooni. Ekstrasatsiooni võimaluse tõttu soovitatakse infusioonikohta ravimi manustamise ajal võimaliku infiltratsiooni suhtes hoolikalt jälgida.

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustus

Neeru- ja maksafunktsiooni kahjustusega patsientidega on vähe kogemusi. Olemasolevad andmed näitavad, et monometüülauristatiin E kliirensit võivad mõjutada raske neerufunktsiooni kahjustus, maksafunktsiooni kahjustus ja madal seerumi albumiinkontsentratsioon (vt lõik 5.2).

CD30+ CTCL

Kvaliteetse tõendusmaterjali puudumise tõttu ei ole ravitoime ulatus CD30+ CTCL alatüüpide (välja arvatud *mycosis fungoides* (MF) ja naha primaarne anaplastiline suurearakuline lümfoom (pcALCL)) korral teada. Kahes ühe rühmaga II faasi ADCETRISe uuringus viidati Sézary sündroomi (SS) alatüüpide, lümfomatooidpapuloosi (LyP) ja segatüüpi CTCL histoloogia korral haiguse aktiivsusele. Need andmed näitavad, et ohutust ja efektiivsust saab ekstrapoleerida ka teistele CTCL CD30+ alatüüpidele. Siiski tohib ADCETRISit kasutada teistel CD30+ CTCL-ga patsientidel ettevaatusega ja pärast võimaliku kasu-riski individuaalset hindamist (vt lõik 5.1).

Abiainete naatriumisisaldus

Ravim sisaldab 13,2 mg naatriumi ühes viaalis, mis on võrdne 0,7%-ga WHO poolt soovitatud naatriumi maksimaalsest ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel, s.o. 2 g.

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed

Koostoime ravimitega, mis metaboliseeruvad CYP3A4 kaudu (CYP3A4 inhibiitorid/indutseerijad)

Brentuksimabvedotiini samaaegsel manustamisel ketokonasooliga, mis on tugev CYP3A4 ja P-gp inhibiitor, suurenes mikrotoobulite vastase aine monometüülauristatiin E ekspositsioon ligikaudu 73% ning brentuksimabvedotiini kontsentratsioon plasmas ei muutunud. Seega võib brentuksimabvedotiini manustamine koos tugevate CYP3A4 ja P-gp inhibiitoritega suurendada neutropeenia esinemissagedust. Neutropeenia tekkimisel vt annustamissoovitusi neutropeenia korral tabelis 1 ja tabelis 2 (vt lõik 4.2).

Brentuksimabvedotiini samaaegsel manustamisel rifampitsiiniga, mis on tugev CYP3A4 induktseerija, brentuksimabvedotiini kontsentratsioon plasmas ei muutunud. Farmakokineetilised andmed on küll piiratud, kuid samaaegne manustamine rifampitsiiniga näis vähendavat analüüsiga leitud monometüülauristatiin E metaboliitide plasmakontsentratsioone.

Brentuksimabvedotiini samaaegsel manustamisel midasolaamiga, mis on CYP3A4 substraat, midasolaami metabolism ei muutunud; seetõttu brentuksimabvedotiin eeldatavalt ei muuda nende ravimite ekspositsiooni, mida metaboliseerivad CYP3A4 ensüümid.

Doksorubitiin, vinblastiin ja dakarbasiin (AVD)

Antikeha ja ravimi konjugaadi (ADC) ja monometüülaauristatiin E (MMAE) vastavad farmakokineetilised omadused seerumis ja plasmas pärast brentuksimabvedotiini manustamist kombinatsioonis AVD-ga olid samasugused kui monoteraapia puhul.

Samaaegne manustamine brentuksimabvedotiiniga ei mõjutanud AVD kontsentratsioone vereplasmas.

Tsüklofosfamiid, doksorubitiin ja prednisoon (CHP)

ADC ja MMAE vastavad seerumi ja plasma farmakokineetilised omadused olid pärast brentuksimabvedotiini ja CHP koosmanustamist sarnased monoteraapia puhul täheldatutega.

Samaaegne manustamine brentuksimabvedotiiniga ei mõjutanud CHP kontsentratsioone vereplasmas.

Bleomütsiin

Brentuksimabvedotiini ja bleomütsiini (B) vahelisi formaalseid koostoimete uuringuid ei ole läbi viidud. I faasi annuse kindlaksmääramise ja ohutuse uuringus (SGN35-009) täheldati vastuvõetamatut pulmonaalset toksilisust (sealhulgas 2 surmaga lõppenud juhtu) 11 patsiendil 25-st (44%), keda raviti brentuksimabvedotiini pluss ABVD-ga. Brentuksimabvedotiini + AVD kasutamisel pulmonaalset toksilisust ega surmaga lõppenud nähte ei täheldatud. Seetõttu on ADCETRISe manustamine bleomütsiiniga vastunäidustatud (vt lõik 4.3).

4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

Rasestuda võivad naised

Rasestuda võivad naised peavad ADCETRISega ravi ajal ja kuni 6 kuud pärast ravi lõpetamist kasutama kaht efektiivset rasestumisvastast meetodit.

Rasedus

ADCETRISe kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

ADCETRISi võib kasutada raseduse ajal vaid sel juhul, kui ravi kasu emale kaalub üles sellega seotud võimalikud ohud lootele. Kui rase vajab ravi, tuleb talle selgitada võimalikke ohte lootele.

Nõuannete kohta naistele, kelle meespartnerit ravitakse ADCETRISega, vt allpool lõiku "Fertiilsus".

Imetamine

Ei ole teada, kas brentuksimabvedotiin või selle metaboliidid erituvad rinnapiima.

Riski vastsündinutele/imikutele ei saa välistada.

Rinnaga toitmise katkestamine või ravi katkestamine/mitte alustamine tuleb otsustada, arvestades imetamise kasu lapsele ja ravi kasu naisele.

Fertiilsus

Mittekliinilistes uuringutes põhjustas brentuksimabvedotiinravi munandite toksilisust ning võib mõjutada meeste viljakust. Monometüülaauristatiin E kohta on tõestatud, et sellel on aneugeenilised omadused (vt lõik 5.3). Seetõttu on selle ravimiga ravitavatel meestel soovitatav lasta enne ravi oma spermaproovid külmutada ja säilitada nõuetekohaselt. Selle ravimiga ravitavatel meestel on soovitatav mitte viljastada last ravi ajal ja kuni 6 kuu jooksul pärast viimast annust.

4.7 Toime reaktsioonikiirusele

ADCETRISel võib olla mõõdukas toime autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimele (nt peeringlus), vt lõik 4.8.

4.8 Kõrvaltoimed

Ohutusprofiili kokkuvõte

ADCETRISe ohutusprofiil põhineb olemasolevatel kliinilistel andmetel, ravimi individuaalse kasutamise programmil (NPP) ja senistel turuletulekujärgsetel kogemustel. Kõrvaltoimete esinemissagedus, mida on kirjeldatud allpool ning tabelis 5, on määratletud kliiniliste uuringute andmete alusel.

Monoteraapia

ADCETRISe monoteraapia kasutamise koondandmete alusel olid Hodgkini lümfoomi (HL), süsteemse anaplastilise suuretrakulise lümfoomi ja naha T-rakulise lümfoomi (CTCL) uuringutes (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 ja C25007, vt lõik 5.1) kõige sagedamateks kõrvaltoimeteks ($\geq 10\%$) infektsioonid, perifeerne sensoorne neuropaatia, iiveldus, väsimus, kõhulahtisus, püreeksia, neutropeenia, ülemiste hingamisteede infektsioon, artralgia, lööve, köha, oksendamine, kihelus, perifeerne motoorne neuropaatia, infusiooniga seotud reaktsioonid, kõhukinnisus, düspnoe, müalgia, kehakaalu langus ja kõhuvalu.

Tõsised kõrvaltoimed ilmnesisid 12%-l patsientidest. Unikaalsete tõsiste kõrvaltoimete esinemissagedus oli $\leq 1\%$.

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 24% ADCETRISi saanud patsientidest.

ADCETRISega korduvalt ravitud patsientide ohutusandmed (SGN35-006, vt lõik 5.1) olid sarnased andmetega, mida täheldati kesksete II faasi uuringute kombineeritud analüüsis, välja arvatud perifeerne motoorne neuropaatia, mida esines sagedamini (28% vs. 9% kesksetes II faasi uuringutes) ja mis oli eelkõige 2. raskusastmega. Patsientidel esines sagedamini ka artralgiat, 3. astme aneemiat ja seljavalu võrreldes kesksetes II faasi uuringute kombineeritud analüüsis täheldatud sagedustega.

Ühe rühmaga IV faasi (n = 60), I faasi annuse suurendamise ja teiste kliinilise farmakoloogia uuringute (n = 15 patsienti) ja ravimi individuaalse kasutamise programmi (n = 26 patsienti) ohutusandmetes retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellel ei kasutatud autoloogsete tüvirakkude siirdamist (vt lõik 5.1), aga kes said brentuksimabvedotiini soovitatavas annuses 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga kolme nädala tagant, ei täheldatud erinevusi võrreldes kesksete kliiniliste uuringute ohutusandmetega.

Kombinatsioonravi

Ohutusalaane teave keemiaravi ravimite kohta, mida manustatakse kombinatsioonis ADCETRISega (doksorubitsiin, vinblastiin ja dakarbasiin (AVD) või tsüklofosfamiid, doksorubitsiin ja prednisoon (CHP)), on esitatud nende ravimite omaduste kokkuvõtetes.

Uuringutes ADCETRISe kasutamise kohta kombinatsioonravis 662 patsiendil, kellel oli eelnevalt ravimata kaugelearenenud HL (C25003), ja 223 patsiendil, kellel oli eelnevalt ravimata CD30+ perifeerne T-rakkülümfoom (PTCL) (SGN35-014), olid kõige sagedamad kõrvaltoimed ($\geq 10\%$): infektsioonid, neutropeenia, perifeerne sensoorne neuropaatia, iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhulahtisus, väsimus, püreeksia, alopeetsia, aneemia, kehakaalu langus, stomatiit, febriilne neutropeenia, kõhuvalu, söögiisu langus, unetus, luuvalu, lööve, köha, düspnoe, artralgia, müalgia, seljavalu, perifeerne motoorne neuropaatia, ülemiste hingamisteede infektsioon ja peeringlus.

ADCETRISi kombinatsioonravina saanud patsientidel tekkis tõsiseid kõrvaltoimeid 34%-l patsientidest. Tõsised kõrvaltoimed, mida esines $\geq 3\%$ -l patsientidest, olid febrilne neutropeenia (15%), püreeksia (5%) ja neutropeenia (3%).

Kõrvaltoimete tõttu katkestas ravi 10% patsientidest. Kõrvaltoimed, mille tõttu katkestati ravi $\geq 2\%$ -l patsientidest, olid perifeerne sensoorne neuropaatia ja perifeerne neuropaatia.

Kõrvaltoimete tabel

ADCETRISi kõrvaltoimed on loetletud MedDRA organsüsteemi klasside ja eelistatavate terminite järgi (vt tabel 5). Igas organsüsteemi klassis on kõrvaltoimed esitatud järgmiste esinemissageduse kategooriate järgi: väga sage ($\geq 1/10$), sage ($\geq 1/100$ kuni $< 1/10$), aeg-ajalt ($\geq 1/1000$ kuni $< 1/100$), harv ($\geq 1/10\,000$ kuni $< 1/1000$), väga harv ($< 1/10\,000$); teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas sageduse rühmas on kõrvaltoimed esitatud tõsiduse vähenemise järjekorras.

Tabel 5. ADCETRISi kõrvaltoimed

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (monoteraapia)	Kõrvaltoimed (kombinatsioonravi)
Infektsioonid ja infestatsioonid		
Väga sage	Infektsioon ^a , ülemiste hingamisteede infektsioon	Infektsioon ^a , ülemiste hingamisteede infektsioon
Sage	Vöötohatis, kopsupõletik, <i>Herpes simplex</i> , suuõõne kandidiaas	Kopsupõletik, suuõõne kandidiaas, sepsis / septiline šokk, <i>Herpes zoster</i>
Aeg-ajalt	<i>Pneumocystis jiroveci</i> põhjustatud kopsupõletik, stafülokokkbaktereemia, tsütomegaloviirusinfektsioon või selle reaktiveerumine, sepsis/septiline šokk	<i>Herpes simplex</i> , <i>Pneumocystis jiroveci</i> põhjustatud kopsupõletik
Teadmata	Progressiivne multifokaalne leukoentsefalopaatia	
Vere ja lümfisüsteemi häired		
Väga sage	Neutropeenia	Neutropeenia ^a , aneemia, febrilne neutropeenia
Sage	Aneemia, trombotsütopeenia	Trombotsütopeenia
Aeg-ajalt	Palavikuga neutropeenia	
Immuunsüsteemi häired		
Aeg-ajalt	Anafülaktiline reaktsioon	Anafülaktiline reaktsioon
Ainevahetus- ja toitumishäired		
Väga sage		Isu halvenemine
Sage	Hüperglükeemia	Hüperglükeemia
Aeg-ajalt	Tuumori lüüsi sündroom	Tuumori lüüsi sündroom
Psühhiaatrilised häired		
Väga sage		Unetus
Närvisüsteemi häired		
Väga sage	Perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia	Perifeerne sensoorne neuropaatia, perifeerne motoorne neuropaatia ^a , peeringlus
Sage	Peeringlus	
Aeg-ajalt	Demüeliniseeriv polüneuropaatia	
Respiratoorsed, rindkere ja mediastiinumi häired		
Väga sage	Köha, düspnoe	Köha, düspnoe

Organsüsteemi klass	Kõrvaltoimed (monoteraapia)	Kõrvaltoimed (kombinatsioonravi)
Seedetrakti häired		
Väga sage	Iiveldus, kõhulahtisus, oksendamine, kõhukinnisus, kõhuvalu	Iiveldus, kõhukinnisus, oksendamine, kõhulahtisus, kõhuvalu, stomatiit
Aeg-ajalt	Äge pankreatiit	Äge pankreatiit
Maksa ja sapiteede häired		
Sage	Alaniini aminotransferaasi / aspartaadi aminotransferaasi (ALAT/ASAT) aktiivsuse tõus	Alaniini aminotransferaasi / aspartaadi aminotransferaasi (ALAT/ASAT) aktiivsuse tõus
Naha ja nahaaluskoe kahjustused		
Väga sage	Lööve ^a , kihelus	Alopeetsia, lööve ^a
Sage	Alopeetsia	Sügelus
Aeg-ajalt	Stevensi-Johnsoni sündroom / toksiline epidermaalnekrolüüs	Stevensi-Johnsoni sündroom ^b
Teadmata	Eosinofiilia ja süsteemsete sümptomitega ravimreaktsioon (DRESS)	
Lihaste, luustiku ja sidekoe kahjustused		
Väga sage	Artralgia, müalgia	Luuvalu, artralgia, müalgia, seljavalu
Sage	Seljavalu	
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid		
Väga sage	Väsimus, püreeksia, infusiooniga seotud reaktsioonid ^a	Väsimus, püreeksia
Sage	Külmavärinad	Infusiooniga seotud reaktsioonid ^a , külmavärinad
Teadmata	Infusioonikoha ekstravasatsioon ^c	
Uuringud		
Väga sage	Kehakaalu langus	Kehakaalu langus

a. Tähendab eelistatavate terminite koondamist.

b. Kombinatsioonravi kasutamisel toksilist epidermaalnekrolüüsi ei esinenud.

c. Ekstravasatsioon võib põhjustada naha punetust, valu, turset, villide teket naha eksfoliatsiooni või tselluliiti infusioonikohal või selle ümber.

Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

Neutropeenia ja febrilne neutropeenia

Monoteraapia

Kliinilistes uuringutes lükati neutropeenia tõttu annustamist edasi 13%-l patsientidest. 3. astme neutropeeniast teatati 13%-l ja 4. astme neutropeeniast 5%-l patsientidest. Ühel patsiendil tuli neutropeenia tõttu annust vähendada ja ühel patsiendil ravi katkestada.

Selle ravi ajal võib tekkida raske ja pikaajaline (≥ 1 nädal) neutropeenia, mis võib suurendada patsientidel tõsiste infektsioonide tekkimise riski. Febrilse neutropeenia esinemisest teatati $< 1\%$ -l patsientidest (vt lõik 4.2).

3. või 4. astme neutropeenia keskmine kestus kesksete II faasi uuringute populatsioonides (SG035-0003 ja SG035-0004) oli lühiajaline (1 nädal); 2%-l patsientidest oli 4. astme neutropeenia, mis püsis ≥ 7 päeva. Vähem kui poolel kesksete II faasi uuringute patsientidest, kellel oli 3. või 4. astme neutropeenia, esines sellega ajaliselt seotud infektsioone ning enamik ajaliselt seotud infektsioonidest olid 1. või 2. astme infektsioonid.

Kombinatsioonravi

Kliinilistes uuringutes ADCETRISe kasutamise kohta kombinatsioonravis põhjustas neutropeenia annuse edasilükkamist 19%-l patsientidest. 3. astme neutropeeniat esines 17%-l ja 4. astme neutropeeniat 41%-l patsientidest. 2% patsientidest vajas annuse vähendamist ja < 1% lõpetas ühe või mitme uuringuravimi võtmise neutropeenia tõttu.

Febrilset neutropeeniat esines 20%-l patsientidest, kes ei saanud esmast profülaktikat G-CSF-iga (vt lõik 4.2). Febrilse neutropeenia esinemissagedus patsientidel, kes said esmast profülaktikat G-CSF-iga, oli 13%.

Tõsised infektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid

Monoteraapia

Kliiniliste uuringute käigus ilmnisid tõsised infektsioonid ja oportunistlikud infektsioonid 10%-l patsientidest, sepsis või septiline šokk ilmnis < 1%-l patsientidest. Kõige sagedamini teatatud oportunistlikeks infektsioonideks olid *herpes zoster* ja *herpes simplex*.

Kombinatsioonravi

Kliinilistes uuringutes ADCETRISe kasutamise kohta kombinatsioonravis esines tõsiseid infektsioone, sealhulgas oportunistlike infektsioone, 15%-l patsientidest; sepsist, neutropeenilist sepsist, septilist šokki või baktereemiat esines 4%-l patsientidest. Kõige sagedamini esinenud oportunistlikud infektsioonid olid herpesviiruse infektsioonid.

Perifeerne neuropaatia

Monoteraapia

Kliiniliste uuringute käigus tekkis ravi ajal neuropaatia 57%-l populatsioonist, perifeerne motoorne neuropaatia ilmnis 13%-l patsientidest. Perifeerse neuropaatia tõttu lõpetati ravi 15%-l, annust vähendati 15%-l ja annustamist lükati edasi 16%-l patsientidest. Patsientidel, kellel tekkis perifeerne neuropaatia, oli perifeerse neuropaatia avaldumise aja mediaan 12 nädalat. Patsientidel, kellel lõpetati ravi perifeerse neuropaatia tõttu, oli ravi kestuse mediaan 11 tsükli.

Patsientidel, kellel tekkis kesksete II faasi uuringute (SG035-0003 ja SG035-0004) ja randomiseeritud III faasi monoteraapiauuringute (SGN35-005 ja C25001) käigus perifeerne neuropaatia, varieerus järelkontrolli perioodi mediaan alates ravi lõpust kuni viimase hindamiseni 48,9 nädalast kuni 98 nädalani. Viimase hindamise ajal olid enamikul patsientidest (82...85%), kellel oli tekkinud perifeerne neuropaatia, perifeerse neuropaatia sümptomid kadunud või leevendunud. Mediaan kõikide nähtude tekkimisest nende kadumise või leevendumiseni varieerus 16 nädalast 23,4 nädalani.

Retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomi või süsteemse anaplastilise suurerakulise lümfoomiga patsientidel, kes said korduvat ravi ADCETRISega (SGN35-006), oli viimase hindamise ajaks toimunud enamikul patsientidest (80%) sümptomite paranemine või kadumine.

Kombinatsioonravi

Kliinilises uuringus ADCETRISe kasutamise kombinatsioonravis AVD-ga esines ravi ajal tekkinud neuropaatiat 67%-l populatsioonist; perifeerset motoorset neuropaatiat esines 11%-l patsientidest. Perifeerse neuropaatia tõttu katkestati ravi 7%-l, vähendati annust 21%-l ja lükati annus edasi 1%-l patsientidest. Patsientidel, kellel tekkis perifeerne neuropaatia, oli mediaanne aeg perifeerse neuropaatia tekkimiseni 8 nädalat. Perifeerse neuropaatia tõttu ravi katkestanud patsientidele manustati enne ühe või mitme ravimi kasutamise lõpetamist mediaanselt 8 annust ADCETRIS+AVD-d (A+AVD).

Patsientidel, kellel tekkis perifeerne neuropaatia, oli mediaanne järelkontrolli aega alates ravi lõpetamisest kuni viimase hindamiseni ligikaudu 286 nädalat. Viimase hindamise ajal olid enamikul patsientidest (86%), kellel oli tekkinud perifeerne neuropaatia, nende perifeerse neuropaatia sümptomid paranenud või kadunud. Mediaanne aeg perifeerse neuropaatia nähtude tekkimisest nende kadumise või paranemiseni oli 17 nädalat (vahemikus 0 kuni 283 nädalat).

Kliinilises uuringus ADCETRISe kasutamise kombinatsioonravis CHP-ga esines ravi ajal tekkinud neuropaatiat 52%-l populatsioonist; perifeerset motoorset neuropaatiat esines 9%-l patsientidest. Perifeerse neuropaatia tõttu katkestati ravi 1%-l, vähendati annust 7%-l ja lükati annus edasi < 1%-l patsientidest. Patsientidel, kellel tekkis perifeerne neuropaatia, oli mediaanne aeg perifeerse neuropaatia tekkimiseni 9,1 nädalat. Perifeerse neuropaatia tõttu ravi katkestanud patsientidele manustati enne ühe või mitme ravimi kasutamise lõpetamist mediaanselt 5 annust ADCETRIS + CHP-ga (A+CHP).

Patsientidel, kellel tekkis perifeerne neuropaatia, oli mediaanne järelkontrolli aega alates ravi lõpetamisest kuni viimase hindamiseni ligikaudu 177 nädalat. Viimase hindamise ajal olid enamikul patsientidest (64%), kellel oli tekkinud perifeerne neuropaatia, nende perifeerse neuropaatia sümptomid paranenud või kadunud. Mediaanne aeg perifeerse neuropaatia nähtude tekkimisest nende kadumise või paranemiseni oli 19,0 nädalat (vahemikus 0 kuni 205 nädalat).

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Monoteraapia

Infusiooniga seotud reaktsioonidest nagu peavalu, lööve, seljavalu, oksendamine, külmavärinad, iiveldus, düspnoe, kihelus ja köha, teatati 12%-l patsientidest. Esines anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4). Anafülaktilise reaktsiooni võimalikud sümptomid on muu hulgas nõgestõbi, angioödem, hüpotensioon ja bronhospasm.

Kombinatsioonravi

Infusiooniga seotud reaktsioone, nagu peavalu, lööve, seljavalu, oksendamine, külmavärinad, iiveldus, düspnoe, sügelus, köha, valu infusioonikohal ja pürektsia, esines 8%-l patsientidest. Esines anafülaktilisi reaktsioone (vt lõik 4.4). Anafülaktilise reaktsiooni võimalikud sümptomid on muu hulgas nõgestõbi, angioödem, hüpotensioon ja bronhospasm.

Immunogeensus

Kliiniliste uuringute käigus testiti patsiente perioodiliselt brentuksimabvedotiini antikehade suhtes, kasutades tundlikku elektrokemoluminestsents immuunanalüüsi. Infusiooniga seotud reaktsioonide suuremat esinemissagedust täheldati patsientidel, kellel esinesid brentuksimabvedotiini antikehad võrreldes patsientidega, kelle test oli ajutiselt positiivne või negatiivne.

Brentuksimabvedotiini vastaste antikehade olemasolu ei olnud korrelatsioonis seerumi brentuksimabvedotiini tasemete kliiniliselt olulise vähenemisega ega põhjustanud brentuksimabvedotiini efektiivsuse vähenemist. Kuigi brentuksimabvedotiini vastaste antikehade olemasolu ei pruugi prognoosida infusiooniga seotud kõrvaltoimete tekkimist, oli infusiooniga seotud kõrvaltoimete esinemissagedus kõrgem patsientidel, kes olid püsivalt ravimi vastaste antikehade (*anti-drug antibodies*, ADA) suhtes positiivsed võrreldes patsientidega, kes olid nende suhtes ajutiselt või ei olnud mitte kunagi ADA suhtes positiivsed.

Monoteraapia uuring C25002

Lastel, kes olid kinnitust leidnult ADA suhtes positiivsed, täheldati kalduvust brentuksimabvedotiini kliirensi suurenemisele. Alla 12-aastastest patsientidest mitte ükski (0 patsienti 11-st) ning 12-aastastest ja vanematest patsientidest kaks (2 patsienti 23-st) muutusid ADA suhtes püsivalt positiivseks.

Kombinatsioonravi uuring C25004

Uuringus C25004 oli ADA suhtes positiivsuse määr madal: 4 patsienti (≥ 12 -aastased) 59 patsiendist muutusid ADA suhtes ajutiselt positiivseks ja mitte ükski patsient ei muutunud ADA suhtes püsivalt positiivseks. Kuna ADA suhtes ajutiselt positiivseks muutunud patsientide arv oli väike, ei ole ADA mõju efektiivsusele veenev.

Lapsed

Monoteraapia uuring C25002

Ohutust hinnati I/II faasi uuringus retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomi ja süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga 7...17-aastastel lastel (n = 36) (vt lõik 5.1). Selles 36 patsiendiga uuringus ei täheldatud uusi ohutusprobleeme.

Kombinatsioonravi uuring C25004

Ohutust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 59 lapsel vanuses 6...17 aastat, kellel oli eelnevalt ravimata kaugelearenenud klassikaline CD30+ HL, kasutamisel kombinatsioonis keemiaraviga (vt lõik 5.1). Selles uuringus ei täheldatud uusi ohutusprobleeme. Selles uuringus teatatud kõige sagedasem tõsine kõrvaltoime oli febriline neutropeenia (17%). G-CSF-i profülaktikat tehti arsti äranägemisel. Perifeerse neuropaatia juhtudest (standarditud MedDRA päringu järgi) teatati 24%-l selles uuringus osalenud lastest.

Eakad

Monoteraapia

Eakatel on ohutusprofiil üldjuhul sarnane täiskasvanud patsientide ohutusprofiiliga. Samas võivad eakad patsiendid olla vastuvõtlikumad sellistele haigustele nagu kopsupõletik, neutropeenia ja febriline neutropeenia.

Kombinatsioonravi

Vanematel patsientidel (≥ 60 aastat; n = 186 [21%]) oli kõrvaltoimete esinemissagedus ravirühmadel sarnane. Eakatel patsientidel esines tõsisemaid kõrvaltoimeid ja annuse muutmisi (sealhulgas annuse edasilükkamisi, vähendamisi ja ravi lõpetamist) võrreldes uuringu üldise populatsiooniga. Kõrge vanus oli mõlemas rühmas febrilise neutropeenia tekkimise riskitegur. Vanematel patsientidel, kellele manustati esmase profülaktikana G-CSF-d, esines neutropeeniat ja febrilset neutropeeniat vähem kui neil, kes G-CSF-d esmaseks profülaktikaks ei saanud.

Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teatada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

4.9 Üleannustamine

ADCETRISe üleannustamisele teadaolev antidoot puudub. Üleannuse korral tuleb patsienti hoolikalt jälgida kõrvaltoimete, eelkõige neutropeenia tekkimise suhtes ja vajadusel kasutada toetavat ravi (vt lõik 4.4).

5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvjavastased ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid; ATC-kood: L01FX05

Toimemehhanism

Brentuksimabvedotiin on ADC, millest vabanev kasvjavastane aine põhjustab CD30 ekspresseerivates kasvjarakkudes selektiivselt rakkude apoptootilise suremise. Mittekliiniliste andmete kohaselt tekib brentuksimabvedotiini aktiivsus mitmeastmelise protsessi tulemusena. Antikeha ja ravimi konjugaadi seondumine CD30-ga raku pinnal käivitab antikeha ja ravimi konjugaadi ja CD30 kompleksi toimetamise raku sisemusse (internaliseerimise), mis kandub seejärel lüsoosoomidesse. Rakus vabaneb kompleksist proteolüütilise lagunemise tulemusena aktiivne aine, monometüülauristatiin E. Monometüülauristatiin E seondumine tubuliiniga häirib rakus mikrotoubulite võrgustikku, põhjustab rakutsükli seiskumise ja seejärel CD30 ekspresseerivate kasvjarakkude apoptootilise suremise.

Klassikalise Hodgkini lümfoomi, süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomi ja CTCL alatüüpide (sealhulgas MF ja pcALCL) korral on vastavate pahaloomuliste rakkude pinnal ekspresseeritud CD30 antigeen. See ekspressioon on sõltumatu haiguse staadiumist, ravi faasist või luuüdi siirdamise staatusest. Nende omaduste tõttu on CD30 terapeutiliste interventsioonide sihtmärgiks. Tulenevalt brentuksimabvedotiini CD30-vastasest toimemehhanismist ei sõltu selle toime kemoresistentsusest, sest CD30 on mitmest ravimist koosneva keemiaravi suhtes refraktaarsetel patsientidel püsivalt ekspresseeritud, sõltumata nende varasemast luuüdi siirdamise staatusest. Brentuksimabvedotiini CD30-vastane toimemehhanism, CD30 püsiv ekspressioon kogu klassikalise Hodgkini lümfoomi, süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomi ja CD30+ CTCL haiguse ja ravi vältel ning kliiniline tõendusmaterjal CD30-positiivse kasvaja kohta pärast mitut keemiaravi faasi on bioloogiliseks aluseks brentuksimabvedotiini kasutamisele retsidiveerunud või refraktaarse klassikalise Hodgkini lümfoomi, süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomi (nii pärast ASCT-d kui ka ilma ASCT kasutamisetä) ja CD30+ naha T-rakulise lümfoomi (CTCL) korral pärast vähemalt ühte eelnevat süsteemset ravi.

Ei saa välistada, et sellele toimemehhanismile aitavad kaasa ka muud antikehadega seonduvad funktsioonid.

Farmakodünaamilised toimed

Südame elektrofüsioloogia

52 patsiendist, kellele manustati ühe rühmaga I faasi avatud mitmekeskelises spetsiifilises QTc uuringus iga 3 nädala järel 1,8 mg/kg brentuksimabvedotiini, olid hinnatavad 46 patsienti, kellel olid CD30-ekspresseerivad hematoloogilised pahaloomulised kasvajakud. Uuringu esmane eesmärk oli hinnata brentuksimabvedotiini mõju südame vatsakeste repolarisatsioonile ja eelnevalt määratletud esmase analüüsina hinnati QTc muutust alates ravieelsest tasemest 1. tsükli jooksul.

Keskmine QTc pikenemine oli 1. ja 3. tsükli igal uuritava ajahetkel < 10 ms (90% usaldusvahemiku ülemine piir) võrreldes ravieelse tasemega. Need andmed näitavad kliiniliselt olulise QT pikenemise puudumist brentuksimabvedotiini manustamise tulemusena annuses 1,8 mg/kg iga 3 nädala järel CD30-ekspresseerivate pahaloomuliste kasvajatega patsientidele.

Kliiniline efektiivsus ja ohutus

Hodgkini lümfoom

Uuring C25003

ADCETRISe ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, avatud, 2 rühmaga mitmekeskuselises uuringus 1334 patsiendil, kellel oli eelnevalt ravimata kaugelarenenud HL, kasutamisel kombinatsioonis keemiaraviga (doksorubitsiin [A], vinblastiin [V] ja dakarbasiin [D] [AVD]). Uuringusse ei kaasatud patsiente, kellel oli sõlmeline peamiselt lümfotsüütides avalduv HL (*nodular lymphocyte predominant Hodgkin lymphoma*, NLPHL). Kõigil patsientidel oli histoloogiliselt kinnitust leidnud CD30-ekspressiooniga haigus. 62%-l patsientidest esinesid ekstrapodaalsed paikmed. 1334 patsiendist 664 randomiseeriti ADCETRISe + AVD rühma ja 670 patsienti randomiseeriti ABVD (doksorubitsiin [A], bleomütsiin [B], vinblastiin [V] ja dakarbasiin [D]) rühma ning stratifitseeriti rahvusvahelise prognostiliste riskitegurite projekti (IPFP) riskitegurite numbrite ja piirkonna järgi. Patsiente raviti iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval 1,2 mg/kg ADCETRISega, mida manustati intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul + doksorubitsiin 25 mg/m², vinblastiin 6 mg/m² ja dakarbasiin 375 mg/m². Saadud ravitsüklike mediaanne arv oli 6 (vahemikus 1 kuni 6 tsükli). Tabelis 6 on esitatud kokkuvõtlikult patsientide ja haiguse ravieelsed iseärasused. Patsientide ja haiguse ravieelsete iseärasuste rühmade vahel olulisi erinevusi ei olnud.

Tabel 6. Patsientide ja haiguse ravielsete iseärasuste kokkuvõtte eelnevalt ravimata HL-i uuringu III faasis

Patsientide iseärasused	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Mediaanne vanus (vahemik)	35 aastat (18–82)	37 aastat (18–83)
Patsiendid vanuses ≥ 65 aastat, n (%)	60 (9)	62 (9)
Sugu, n (%)	378 M (57) 286 N (43)	398 M (59) 272 N (41)
ECOG staatus, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Puudub	0	2
Haiguse iseärasused		
Mediaanne aeg HL diagnoosimisest esimese annuseni (vahemik)	0,92 kuud (0,1–21,4)	0,89 kuud (0,0–81,4)
Haiguse staadium ^a HL algusel diagnoosimisel, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Ei ole kohaldatav	1 (< 1)	1 (< 1)
Puudub	0	2 (< 1)
Ekstranodaalne kaasatus diagnoosis, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b riskitegurid, n (%)		
0...1	141 (21)	141 (21)
2...3	354 (53)	351 (52)
4...7	169 (25)	178 (27)
Luuüdi kaasatus diagnoosimise või uuringusse kaasamise ajal, n (%)	147 (22)	151 (23)
B-sümptomid ^a , n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Ann Arbori staadiumite järgi

^b PFP = rahvusvaheline prognostiliste faktorite projekt

Uuringu C25003 esmane tulemusnäitaja oli muudetud progressioonivaba elulemus (mPFS) sõltumatu kooskõlastusrühma hinnangul (*independent review facility*, IRF), mida määratleti ajana randomiseerimisest haiguse progresseerumise või surmani või tõendite saamiseni mittetäieliku ravivastuse (non-CR) kohta pärast esmavaliku ravi lõpetamist IRF-i hinnangul, millele järgnes vähiravi. Muudetud sündmuse ajaks oli esimese PET-uuringu kuupäev pärast esmavaliku ravi, mis näitas täieliku ravivastuse (CR) puudumist, mida määratleti Deauville'i skooriga ≥ 3. Mediaanset muudetud progressioonivaba elulemust IRF-i hinnangul kummaski ravirühmas ei saavutatud. Ravikavatsuslikus populatsioonis saavutatud tulemused näitasid muudetud progressioonivaba elulemuse statistiliselt olulist paranemist ADCETRIS + AVD kasutamisel, stratifitseeritud riskisuhtega 0,770 (95% usaldusvahemik, 0,603; 0,983; $p = 0,035$), mis näitas muudetud progressioonivaba elulemuse sündmuste riski 23% vähenemist ADCETRIS + AVD kasutamisel võrreldes ABVD-ga.

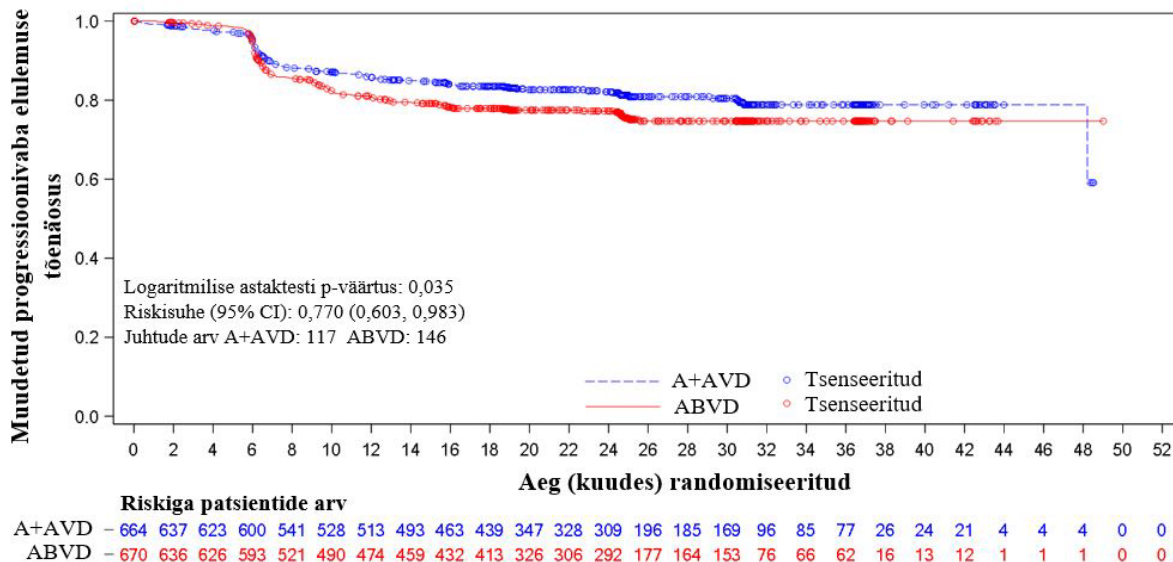
Tabelis 7 on esitatud efektiivsusega seotud tulemused muudetud progressioonivaba elulemus ja üldine elulemus ravikavatsuslikus populatsioonis.

Tabel 7. Efektiivsusega seotud tulemused eelnevalt ravimata HL iga patsientidel 1,2 mg/kg ADCETRISe + AVD kasutamisel 28 päevase tsükli 1. ja 15. päeval (ravikavatsuslik populatsioon)

	Ravikavatsuslik populatsioon		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Stratifitseeritud riskisuhe ja p-väärtus
Sündmuste arv (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95% usaldusvahemik [0,60; 0,98]) p-väärtus = 0,035
Hinnanguline mPFSa IRF hinnangul 2. aastal (%)	82,1 (95% usaldusvahemik [78,8; 85,0])	77,2 (95% usaldusvahemik [73,7; 80,4])	
Üldine elulemus ^b Surmajuhtumite arv (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95% usaldusvahemik [0,45; 1,18]) p-väärtus = 0,199

a. Analüüsi ajal oli mediaanne muudetud progressioonivaba elulemuse järelkontrolli aeg mõlemas rühmas 24,6 kuud.
b. Üldise elulemuse vaheanalüüsi andmed.

Joonis 1. Muudetud progressioonivaba elulemus IRF i järgi ravikavatsuslikus populatsioonis (ADCETRIS + AVD vs ABVD)



Teistel teisestl efektiivsusega seotud tulemusnäitajatel, sealhulgas täielikul ravivastusel ja objektiivsel ravivastusel randomiseerimise raviskeemi lõpus, täielikul ravivastusel esmavaliku ravi lõpus ning negatiivse PET-uuringu esinemissagedusel 2. tsükli lõpus, ravivastuse kestusel (DOR), täieliku remissiooni kestusel (DOCR), haigusevabal elulemusel (DFS) ja sündmustevabal elulemusel (EFS), oli kõigil suundumus ADCETRISe + AVD kasuks ravikavatsuslikus populatsioonis.

Muudetud progressioonivaba elulemuse eelnevalt kindlaksmääratud alarühmade analüüsides IRF-i hinnangul ei näidanud kliiniliselt olulist erinevust kahe raviharu vahel eakate populatsioonis (patsiendid vanuses ≥ 60 aastat [n = 186] [HR = 1,00, 95% CI (0,58; 1,72)] ja ≥ 65 aastat [n = 122]

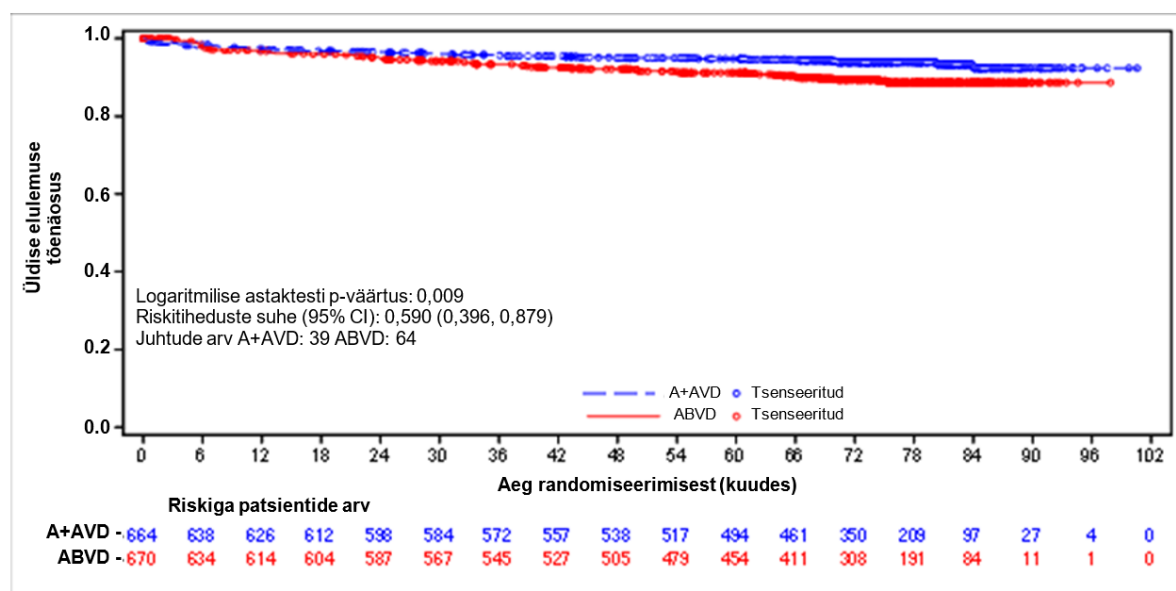
[HR = 1,01, 95% CI (0,53; 1,94)] ja patsiendid ilma ekstranodaalsete paikmeteta (n = 445) (HR = 1,04, 95% CI [0,67; 1,62]).

1. juuni 2021. aasta andmete lõpu seisuga, mis oli ligikaudu 5 aastat pärast viimase patsiendi kaasamist, näitasid ravikavatsuslikul (ITT) populatsioonis saavutatud tulemused üldise elulemuse statistiliselt olulist paranemist ADCETRIS + AVD rühmas võrreldes ABVD-ga ravitud patsientidega [HR = 0,59; 95% usaldusvahemik (0,396; 0,879)], vt joonis 2.

III staadiumi populatsioonis näitasid üldise elulemuse tulemused 14% vähenemist surma riskis A+AVD haru võrreldes ABVD haru patsientidega (HR = 0,86, 95% CI [0,452; 1,648]); IV staadiumi populatsioonis avaldus 52% surma riski vähenemine (HR = 0,48; 95% CI [0,286; 0,799]). Üldise elulemuse alarühma analüüs ei näidanud kliiniliselt olulist erinevust kahe ravirühma vahel ilma ekstranodaalsete paikmeteta patsientidel (n = 445) (HR = 1,18, 95% CI [0,641; 2,187]).

Mediaanset üldist elulemust A+AVD ega ABVD rühma patsientidel ei saavutatud [95% usaldusvahemik (mittehinnatav, mittehinnatav)].

Joonis 2. Üldine elulemus (ADCETRIS + AVD vs. ABVD) (ravikavatsuslik rühm, järelkontrolli mediaan 6 aastat)



Üldise elulemuse kirjeldavaks analüüsiks kasutati andmeid, mille korral üldise elulemuse järelkontrolli mediaanne aeg oli üle 7 aasta. Ravikavatsuslikus populatsioonis oli A+AVD rühma randomiseeritud patsientide seas surmade osakaal väiksem (44 surma, 7%) võrreldes ABVD rühma randomiseeritutega (67 surma, 10%; HR = 0,61, 95% CI [0,414; 0,892]). A+AVD rühma ja ABVD rühma randomiseeritud III staadiumiga patsientide seas oli surmade osakaal samasugune (vastavalt 20 surma, 8% ja 20 surma, 8%) (HR = 1,00, 95% CI [0,540; 1,866]). IV staadiumiga patsientide seas, kes olid randomiseeritud A+AVD rühma, oli surmade osakaal väiksem (24 surma, 6%) võrreldes ABVD rühma randomiseeritud patsientidega (46 surma, 11%; HR = 0,48, 95% CI [0,291; 0,784]).

Ravikavatsuslikus populatsioonis oli ADCETRIS + AVD-ga ravitud patsientide seas 33% vähem selle ravi järel päästvat keemiaravi (n = 66) ja suures annuses keemiaravi ja siirdamist saanud patsiente (n = 36) võrreldes ABVD-ga ravitud patsientidega (vastavalt n = 99 ja n = 54). IV staadiumiga populatsioonis oli ADCETRIS + AVD-ga ravitud patsientide seas 35% vähem selle ravi järel päästvat keemiaravi saanud patsiente (n = 45) võrreldes ABVD-ga ravitud patsientidega (n = 69) ning 22% vähem suures annuses keemiaravi ja siirdamist saanud patsiente (n = 29) võrreldes ABVD-ga ravitud patsientidega (n = 37).

Uuring SGN35-005

ADCETRISe efektiivsust ja ohutust hinnati randomiseeritud topeltpimedas platseebokontrolliga kahe võrdlusgrupiga mitme keskusega uuringus 329-l Hodgkini lümfoomiga patsiendil, kellel oli ASCT-järgselt retsidiveerumise või progresseerumise risk. Uuringust jäeti välja teadaoleva tserebraalse/meningeaalse haigusega, sh PML-iga patsiendid. Patsientide iseloomustus on toodud tabelis 8. 165 patsienti 329-st patsiendist randomiseeriti ravigruppi ja 164 patsienti platseebogruppi. Uuring nägi ette, et patsiendid saavad esimese annuse pärast ASCT-st taastumist (30...45 päeva pärast ASCT-d). Patsiente raviti 1,8 mg/kg ADCETRISe või vastava koguse platseeboga, mida manustati intravenoosselt 30 minuti vältel iga 3 nädala järel kuni 16 tsükliks.

Uuringusse sobimiseks pidi patsiendil esinema vähemalt üks järgnevatest riskiteguritest:

- esmavaliku ravi suhtes refraktaarne Hodgkini lümfoom;
- retsidiveerunud või progresseeruv Hodgkini lümfoom, mis tekkis < 12 kuud pärast esmavaliku ravi lõppu;
- ekstranodaalne haaratus ASCT-eelse retsidiveerumise ajal, sh nodaalsete kogumite ekstranodaalne tungimine lähedalasuvatesse elutähtsatesse organitesse.

Tabel 8. Patsiente ja haigust iseloomustavate andmete kokkuvõte enne ravi Hodgkini lümfoomi III faasi ASCT-järgses uuringus

Patsiente iseloomustavad andmed	ADCETRIS n = 165	Platseebo n = 164
Vanuse mediaan, aastad (vahemik)	33 aastat (18...71)	32 aastat (18...76)
Sugu	76 m (46%) / 89 n (54%)	97 m (59%) / 67 n (41%)
ECOG-staatus		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
Haigust iseloomustavad andmed		
Eelnevate kemoterapia raviskeemide arvu mediaan (vahemik)	2 (2...8)	2 (2...7)
Hodgkini lümfoomi diagnoosist esimese annuseni jääva aja mediaan (vahemik)	18,7 kuud (6,1...204,0)	18,8 kuud (7,4...180,8)
Haiguse staadium Hodgkini lümfoomi algsel diagnoosimisel		
I staadium	1 (1%)	5 (3%)
II staadium	73 (44%)	61 (37%)
III staadium	48 (29%)	45 (27%)
IV staadium	43 (26%)	51 (31%)
Teadmata	0	2 (1%)
Positronemissioontomograafiajärgne olek enne ASCT-d		
FDG-VÄRVUNUD	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATIIVNE	56 (34%)	57 (35%)
EI OLE TEOSTATUD	45 (27%)	56 (34%)
Ekstranodaalne haaratus ASCT-eelse retsidiivi ajal	54 (33%)	53 (32%)
B-sümptomid ^a	47 (28%)	40 (24%)
Parim vastus reservravile ASCT-eelselt ^b		
Täielik ravivastus	61 (37%)	62 (38%)
Osaline ravivastus	57 (35%)	56 (34%)
Stabiilne haigus	47 (28%)	46 (28%)
Hodgkini lümfoomi seisund pärast esmavaliku standardse kemoterapia lõppu ^b		
Refraktaarne	99 (60%)	97 (59%)
Retsidiiv tekkis < 12 kuu jooksul	53 (32%)	54 (33%)
Retsidiiv tekkis ≥ 12 kuu jooksul	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Refraktaarsete haiguste puhul või progresseerumisel või retsidiveerumisel pärast esmavaliku ravi.

^{b.} Stratifikatsioonitegurid randomiseerimisel.

Esmase tulemusnäitaja esmase analüüsi efektiivsuse tulemused on toodud tabelis 9. Sõltumatu komisjoni andmetel PFS-i esmane tulemusnäitaja saavutati ja see näitas PFS-i mediaanide erinevust suuruses 18,8 kuud ravi saava grupi kasuks.

Tabel 9. Efektiivsuse tulemused Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellel oli ASCT-järgselt retsidiivi või progresseerumise kõrge risk ja keda raviti 1,8 mg/kg ADCETRIS iga 3 nädala järel (ravikavatsuslik, esmane analüüs)

	ADCETRIS n = 165	Platseebo n = 164	Stratifitseeritud riskitiheduste suhe
Progressioonivaba elumus^a	Mediaan sõltumatu komisjoni andmetel		
	42,9 kuud (95% CI: 30,4...42,9)	24,1 kuud (95% CI: 11,5...-)	0,57 (95% CI: 0,40...0,81) Stratifitseeritud logaritmilisel astaktestil p = 0,001
	Mediaan uurija andmetel		
	Ei saavutatud (95% CI: 26,4...-)	15,8 kuud (95% CI: 8,5...-)	0,5 (95% CI: 0,36...0,70) ^b
Üldine elumus	Surmade arv (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% CI: 0,67...1,97]

a. Esmase analüüsi ajal oli järelkontrolli aja mediaan mõlemal uuringugrupil 30 kuud (vahemik 0...50).

b. Progressioonivaba elumuse stratifitseeritud logaritmilist astaktesti ei teostatud uurijate kaupa.

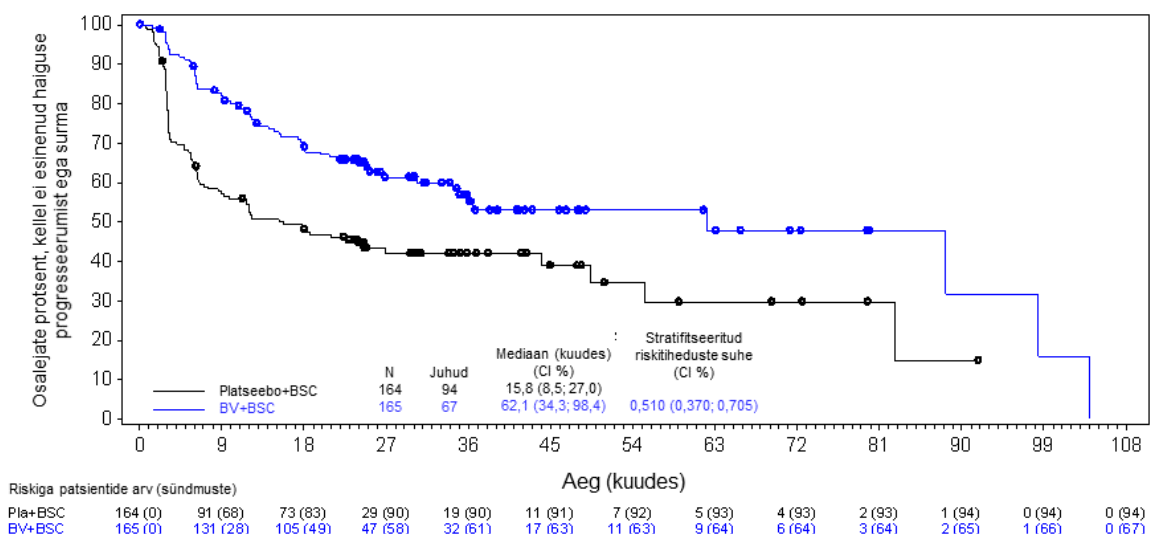
PFS-i eelmääratletud alamgruppide analüüse sõltumatu komisjoni kaupa teostati, kasutades patsientide parimat ravivastust ASCT-eelsele reservravile, Hodgkini lümfoomi olekut pärast esmavaliku ravi, vanust, sugu, kehakaalu lähtetasemel, ECOG sooritusvõimet lähtetasemel, ASCT-eelset ravikuuride arvu, geograafilist regiooni, ASCT-eelset positronemissioontomograafia tulemust, B-sümptomeid pärast esmavaliku ravi ebaõnnestumist ja ASCT-eelset haiguse ekstranodaalsust. Analüüsid näitasid järjepidevalt ADCETRISi saanud patsientide eelist platseebot saanud patsientide ees, v.a ≥ 65 -aastased patsiendid (n = 8).

Elukvaliteedis ravigrupi ja platseebogrupi vahel erinevusi ei täheldatud. Meditsiiniliste ressursside kasutamise analüüs näitas, et statsionaarse ravi ja ambulatoorsete külastuste arv ning patsientidel ja hooldajatel vahele jäänud tööpäevade / muude tegevuste arv olid Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellel oli suurenenud retsidiiviseerumise risk, ADCETRISi grupis väiksemad kui platseebogrupsis.

Ajakohastatud analüüs, mis teostati 3 aastat pärast järelkontrolli, näitas püsivalt paranenud PFS-i sõltumatu komisjoni andmetel (riskitiheduste suhe = 0,58; 95% CI: 0,41...0,81).

Uuringu lõpetamisel, ligikaudu 10 aastat pärast esimese patsiendi kaasamist, näitas PFS sõltumatu komisjoni hinnangul endiselt kasu (riskitiheduste suhe = 0,51; 95% CI: 0,37...0,71). Üldise elumuse tulemused olid kooskõlas tulemustega, millest teatati esmase analüüsi käigus (riskitiheduste suhe = 1,11; 95% CI: 0,72...1,70). Joonisel 3 on toodud PFS sõltumatu komisjoni hinnangul ravikavatsuslikus populatsioonis uuringu lõpetamisel.

Joonis 3. Progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri graafik sõltumatu komisjoni andmetel (ravikavatsuslik, uuringu lõpetamisel)



Riskitegurite post hoc analüüsid

Kõrgenenud riski (riskitegurite arv) mõju hindamiseks kliinilisele kasule tehti esmase tulemusnäitaja esmase analüüsi *post hoc* analüüsid (tabel 10). Analüüsis kasutatud representatiivsed riskitegurid olid järgmised:

- Hodgkini lümfoom, mis tekkis < 12 kuuga, või Hodgkini lümfoom, mis oli esmavaliku ravi suhtes refraktaarne;
- parimaks ravivastuseks osaline remissioon või stabiilne haigus kõige hiljutisemale reservravile määratuna kompuuter- ja/või positronemissioontomograafiaga;
- ekstrapodaalne haigus ASCT-eelsel retsidiveerumisel;
- B-sümptomid ASCT-eelsel retsidiveerumisel;
- kaks või enam eelnevat reservravi.

Post hoc analüüside tulemused viitavad kliinilisele kasule kahe või enama riskiteguriga patsientidel, aga iga individuaalse riskiteguri põhjal eraldi erinevust ei ilmne. PFS-i või üldise elulemuse osas ei ole täheldatud kasu ühe retsidiveerumise või progresseerumise riskiteguriga patsientidel.

Tabel 10. Progressioonivaba elulemuse kokkuvõte sõltumatu komisjoni andmetel ja üldine elulemus riskitegurite arvu põhjal III faasi Hodgkini lümfoomi ASCT-järgses uuringus (esmane analüüs)

Progressioonivaba elulemus sõltumatu komisjoni andmetel						
	Riskitegurite arv = 1		Riskitegurite arv ≥ 2		Riskitegurite arv ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Platseebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Platseebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Platseebo n = 84
Patsientide arv, kelle haigus progresseerus või lõppes surmaga ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifitseeritud riskisuhe	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)	
Üldine elulemus						
	Riskitegurite arv = 1		Riskitegurite arv ≥ 2		Riskitegurite arv ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Platseebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Platseebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Platseebo n = 84
Surmade arv ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifitseeritud riskisuhe	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)	

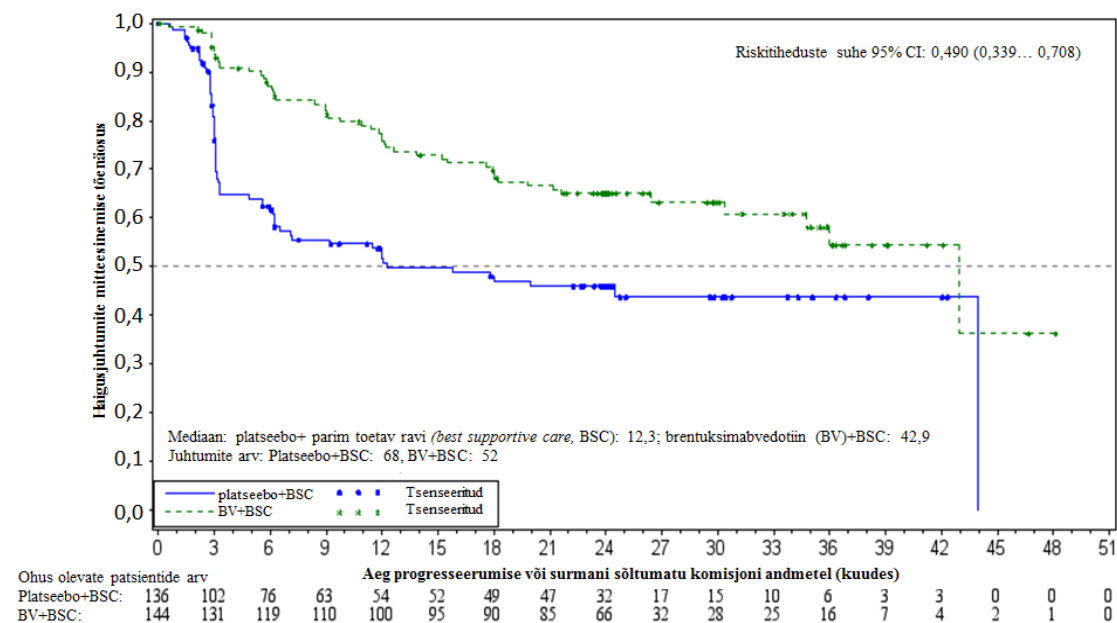
a. Surm ilma eelneva progresseerumise või enam kui ühe puudunud hindamisvisiidita.

b. Viitab mittestratifitseeritud analüüsist saadud tulemustele.

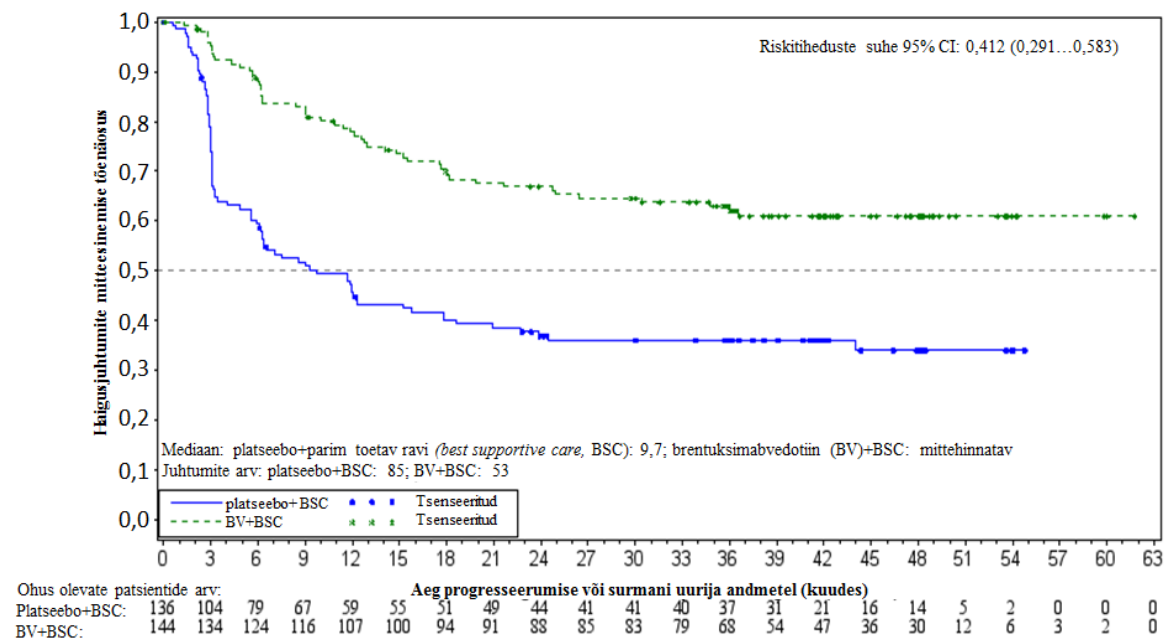
c. Surm mis tahes põhjusel.

Selle uue analüüsi teostamise ajal (3 aastat pärast järelkontrolli) 2 või enam kui 2 riskiteguriga patsientidel oli PFS-i riskisuhe sõltumatu komisjoni andmetel 0,49 (95% CI: 0,34...0,71) ja PFS-i riskisuhe uurija andmetel 0,41 (95% CI: 0,29...0,58) (vt joonised 4 ja 5).

Joonis 4. ≥ 2 riskiteguriga patsientide progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri graafik sõltumatu komisjoni andmetel (3-aastane järelkontroll)



Joonis 5. ≥ 2 riskiteguriga patsientide progressioonivaba elulemuse Kaplani-Meieri graafik uurija andmetel (3-aastane järekontroll)



Uuringu lõpetamisel, ligikaudu 10 aastat pärast esimese patsiendi kaasamist, oli ≥ 2 riskiteguriga patsientide PFS-i riskitiheduste suhe 0,41 (95% CI: 0,29...0,58). ≥ 3 riskiteguriga patsientide PFS-i riskitiheduste suhe oli 0,38 (95% CI: 0,25...0,59). Üldise elulemuse tulemused olid kooskõlas tulemustega, mida täheldati esmase analüüsi käigus.

Uuring SG035-0003

ADCETRISe efektiivsust ja ohutust ainsa ravimina hinnati keskses ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises uuringus 102 patsiendil, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne Hodgkini lümfoom. Vt tabelist 11 allpool kokkuvõtet patsientide ja haiguse ravielsete andmete kohta.

Tabel 11. Kokkuvõte patsientide ja haiguse ravielsete andmete kohta II faasi retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomi uuringus

Patsientide andmed	n = 102
Vanuse mediaan, aastates (vahemik)	31 aastat (15...77)
Sugu	48 M (47%)/54 N (53%)
ECOG-staatus	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Varasem ASCT	102 (100%)
Varasemad keemiaravikuurid	3,5 (1...13)
Aeg autoloogsete tüvirakkude siirdamisest esimese siirdamisjärgse retsidiveerumiseni	6,7 kuud (0...131)
Histoloogiliselt kinnitust leidnud CD30-ekspressiooniv haigus	102 (100%)
Haiguse andmed	
Primaarne refraktaarsus esmavaliku ravile ^a	72 (71%)
Refraktaarsus kõige viimasele ravile	43 (42%)
Ravielised B-sümptomid	35 (33%)
Algsel diagnoosimisel III staadium	27 (26%)
Algsel diagnoosimisel IV staadium	20 (20%)

^a. Primaarset refraktaarset Hodgkini lümfoomi määratletakse täieliku remissiooni mittesaavutamisenä või haiguse progressioonina 3 kuu jooksul pärast esmavaliku ravi lõpetamist.

18 patsiendile (18%) manustati 16 tsükli ADCETRISi ning manustatud tsüklite arvu mediaan oli 9 (vahemikus 1...16).

Ravivastust ADCETRISega hindas sõltumatu komisjon, kasutades pahaloolumulise lümfoomi ravivastuse korrigeeritud kriteeriume (Cheson, 2007). Ravivastust hinnati rindkere-, kaela-, kõhu- ja vaagnapiirkonna spiraalkompuutertomograafia, positronemissioontomograafia uuringute ja kliiniliste andmete põhjal. Ravivastuseid hinnati 2., 4., 7., 10., 13. ja 16. tsükli, positronemissioontomograafiaga 4. ja 7. tsükli.

Objektiivse ravivastuse (OR) määr oli sõltumatu komisjoni hinnangu kohaselt 75% (ravikavatsusliku populatsiooni 102 patsiendist 76-l) ja kasvaja vähenemine saavutati 94% patsientidest. Täieliku remissiooni (CR) määr oli 33% (ravikavatsusliku populatsiooni 102 patsiendist 34-l). Üldise elulemuse (OS) mediaan on 40,5 kuud (jälgimise aja (aeg surmani või viimase kontaktini) mediaan alates esimesest annusest oli 35,1 kuud (vahemik 1,8...72,9 kuud)). Hinnanguline üldise elulemuse määr 5. aastal oli 41% (95% usaldusvahemik: 31%; 51%). Uuringuarsti hinnangud olid üldiselt kooskõlas sõltumatute tomograafiauuringute tulemustega. Ravitud patsientidest tehti 8-le ravivastusega patsiendile seejärel allogeensete tüvirakkude siirdamine. Edasisi tulemusi efektiivsuse osas vt tabelist 12.

Tabel 12. Efektiivsusega seotud tulemused retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellele manustati iga 3 nädala järel 1,8 mg/kg ADCETRISi

Parim kliiniline ravivastus (n = 102)	Sõltumatu komisjon n (%)	95% usaldusvahemik
Objektiivse ravivastuse määr (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Täielik remissioon (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Osaline remissioon (PR)	42 (41)	Ei ole kohaldatav
Haiguse üle kontrolli saavutamise määr (CR + PR + standardhälve)	98 (96)	90,3; 98,9
Ravivastuse kestus	Mediaan sõltumatu komisjoni andmeil	95% usaldusvahemik
Objektiivse ravivastuse määr (CR + PR) ^a	6,7 kuud	3,6; 14,8
Täielik remissioon (CR)	27,9 kuud	10,8; MH ^b
Üldine elulemus (OS)		95% usaldusvahemik
Mediaan	40,5 kuud	28,7; 61,9
Hinnanguline üldise elulemuse määr 5. aastal	41%	31%; 51%

^{a.} Objektiivse ravivastuse kestuse vahemik oli 1,2 + kuud kuni 43 + kuud ja mediaan järelkontrolli aeg alates esimesest annusest oli patsientidel, kes saavutasid sõltumatu komisjoni hinnangul objektiivse ravivastuse, 9,0 kuud.

^{b.} Mittehinnatav.

Uurimuslik individuaalsete patsientide analüüs näitas, et umbes 64% kliinilises uuringus SG035-0003 ADCETRISega ravitud Hodgkini lümfoomiga patsientidest saavutasid parema kliinilise kasu, mõõdetuna progressioonivaba elulemuse (*progression free survival*, PFS) pikenemisena võrreldes nende viimase varasema ravikuuriga.

35 patsiendist (33%), kellel olid ravi algul B-sümptomid, kadusid 27 patsiendil (77%) kõik B-sümptomid 0,7 kuu jooksul (mediaan) alates ADCETRISega ravi alustamisest.

Andmed Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kes ei ole tüvirakkude siirdamise kandidaatideks

Uuring-C25007

Retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientidel (n = 60), kes olid eelnevalt saanud vähemalt ühe keemiaravikuuri ning keda ei peetud ADCETRISega ravi alustamisel tüvirakkude siirdamise või mitme ravimiga keemiaravi kandidaatideks, viidi läbi ühe rühmaga IV faasi uuring.

Sobilikud patsiendid olid need, kellele ei olnud eelnevalt tüvirakkude siirdamist tehtud. Tsükli arvu mediaan oli 7 (vahemikus 1...16 tsükli). Patsiendid said ravi ADCETRISega annuses 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga kolme nädala tagant.

Objektiivse ravivastuse määr oli sõltumatu komisjoni hinnangu kohaselt esmase tulemusnäitaja esmase analüüsi ajal ravikavatsuslikus populatsioonis 50% (95% usaldusvahemik: 37%; 63%). Parimast täieliku remissiooni üldisest ravivastuse määrast teatati 7 patsiendil (12%); osalisest remissioonist teatati 23 patsiendil (38%). Nende 30 patsiendi seas oli ravivastuse aja mediaan, mis määratleti kui esimesest annusest kuni varaseima osalise remissioonini või täieliku remissioonini kulunud aeg, 6 nädalat (vahemikus 5...39 nädalat). Parima üldise ravivastuse saavutamiseks kulunud aja mediaan, mis määratleti kui esimesest annusest kuni parima kliinilise täieliku remissiooni või osalise remissiooni ravivastuseks kulunud aeg, oli 11 nädalat (vahemikus 5...60 nädalat). Kakskümmend kaheksa patsienti (47%) läbisid tüvirakkude siirdamise pärast ADCETRISega ravi 7 tsükli, mis oli mediaan (vahemikus 4...16 tsükli). 32 patsienti (53%), kellele ei järgnenud tüvirakkude siirdamist, said samuti ADCETRISega ravi 7 tsükli, mis oli mediaan (vahemikus 1...16 tsükli).

Uuringus osalenud 60 patsiendist said 49 patsienti (82%) eelnevalt rohkem kui ühte kasvajakavast ravi ja 11 patsienti (18%) said eelnevat ühte kasvajakavast ravi. Objektiivse ravivastuse määr oli sõltumatu komisjoni hinnangu kohaselt eelnevalt rohkem kui ühte kasvajakavast ravi saanud patsientidel 51% (95% usaldusvahemik: 36%; 66%) ja eelnevalt ühte kasvajakavast ravi saanud patsientidel 45% (95% usaldusvahemik: 17%; 77%). Eelnevalt rohkem kui ühte kasvajakavast ravi saanud patsientide parimast täieliku remissiooni üldise ravivastuse määrast teatati 6 patsiendil (12%); osalisest remissioonist teatati 19 patsiendil (39%). Eelnevalt ühte kasvajakavast ravi saanud patsientidel teatati täielikust remissioonist ühel patsiendil (9%) ja osalisest remissioonist teatati 4 patsiendil (36%). Eelnevalt rohkem kui ühte ravi saanud 49 patsiendist siirdati tüvirakke järgnevalt 22 patsiendile (45%); eelnevalt ühte ravi saanud 11 patsiendist siirdati tüvirakke järgnevalt 6 patsiendile (55%).

Andmeid koguti ka patsientide kohta (n = 15), kes osalesid I faasi annuse suurendamise ja kliinilise farmakoloogia uuringutes ning retsidi veerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientide kohta (n = 26), kes osalesid ravimi individuaalse kasutamise programmis (NPP), ja kellele ei kasutatud autoloogsete tüvirakkude siirdamist, aga kes said ADCETRISist soovitatavas annuses 1,8 mg/kg kehakaalu kohta iga kolme nädala tagant.

Nende patsientide lähtetaseme andmed näitasid varasemalt kasutatud mitme keemiaraviskeemi ebaõnnestumist (mediaan 3 keemiaraviskeemi, vahemik 1...7 keemiaraviskeemi) enne ADCETRISega esimese annuse manustamist. 59%-l patsientidest oli diagnoosimise hetkel tegemist kaugelarenenud haigusega (III või IV staadium).

Nimetatud I faasi uuringutes ja ravimi individuaalse kasutamise programmis (NPP) osalenud patsientide tulemused näitasid, et retsidi veerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellele ei kasutatud autoloogsete tüvirakkude siirdamist, saavutati kliiniliselt oluline ravivastus, mida näitab uurija poolt hinnatud objektiivse ravivastuse määr 54% ja täieliku remissiooni määr 22% pärast 5 ravitsükli (mediaan) ADCETRISega.

Uuring SGN35-006 (korduva ravi uuring)

Korduva ravi efektiivsust patsientidel, kellele oli varem tekkinud (osaline või täielik) ravivastus ADCETRISega, hinnati II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus. Algannusena manustati 20-le retsidi veerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsiendile 1,8 mg/kg ning ühele patsiendile 1,2 mg/kg ADCETRISist intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Tsükli mediaanarv oli 7 (vahemikus 2...37 tsükli). 20 hinnatavast Hodgkini lümfoomiga patsiendist saavutati ADCETRISega ravi tulemusena 6 patsiendil (30%) täielik ravivastus ja 6 patsiendil (30%) osaline ravivastus, objektiivse ravivastuse määr oli 60%. Ravivastuse mediaankestus oli objektiivse (täielik + osaline) ja täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel vastavalt 9,2 ja 9,4 kuud.

Uuring SGN35-014

ADCETRISe ohutust ja efektiivsust hinnati randomiseeritud, topeltpimedas, topeltimiteeritud, aktiivse kontrolliga mitmekeskuselises uuringus 452 patsiendil, kellel oli eelnevalt ravimata CD30+ PTCL kombinatsioonis tsüklofosfamiidi [C], doksorubitsiini [H] ja prednisooniga [P] (CHP). Uuringusse kaasamiseks oli vajalik CD30 ekspressioon $\geq 10\%$ immuunhistokeemilise analüüsi tulemuste alusel. Uuringusse kaasati ainult need CD30+ PTCL-iga patsiendid, kellele sobisid tsüklofosfamiidi [C], doksorubitsiini [H], vinkristiini [O] ja prednisooni [P] (CHOP) põhised raviskeemid. ADCETRISe + CHP kombinatsiooni ei ole kõigil PTCL-i alatüüpidel uuritud. Uuringusse kaasatud PTCL-i alatüübid vt tabel 13. 452-st patsiendist 226 randomiseeriti saama ravi ADCETRISe + CHP-ga ning 226 randomiseeriti saama ravi CHOP-ga. Randomiseerimine stratifitseeriti ALK-positiivse sALCL-iga vs kõik muud alatüübid ja rahvusvahelise prognostilise indeksi (IPI) skooriga. Patsiente raviti 1,8 mg/kg ADCETRISega, mida manustati intravenoosse infusiooniga iga 21-päevase tsükli 1 päeval 30 minuti jooksul + CHP (tsüklofosfamiid 750 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel; doksorubitsiin 50 mg/m² intravenoosselt iga 3 nädala järel; ja 100 mg prednisooni suukaudselt iga 3-nädalase ravitsükli 1...5 päeval) 6 kuni 8 tsükli järjest. Saadud tsükli mediaanarv oli 6 (vahemik 1 kuni 8 tsükli); 70% patsientidest said 6 tsükli ravi, 18% 8 tsükli ravi. Tabelis 13 on esitatud kokkuvõtte patsientide ja haiguse omaduste ravieelsest tasemest.

Tabel 13. Kokkuvõte patsientide ja haiguse ravielsete andmete kohta III faasi eelnevalt ravimata PTCL-i uuringust (ravikavatsuslik ja sALCL-iga populatsioon)

Patsientide iseloomustus	Ravikavatsuslik populatsioon		sALCL-iga populatsioon ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Mediaanvanus (vahemik)	58,0 (18...85)	58,0 (18...83)	55,0 (18...85)	54,0 (18...83)
Patsiendid vanuses ≥ 65 aastat (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Mehed, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG-staatus, 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)
Haiguse iseloomustus				
Diagnoos kohaliku hindamise järgi, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-positiivne	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negatiivne	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifeerne T-rakklümfoom (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Angioimmunoblastne T-rakuline lümfoom (AITL)	30 (13)	24 (11)	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Täiskasvanute T-rakuline leukeemia/lümfoom (ATLL)	4 (2)	3 (1)	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Enteropaatiaga seostuv T-rakklümfoom (EATL)	1 (0)	2 (1)	Ei kohaldata	Ei kohaldata
Mediaanaeg diagnoosist esimese annuseni, kuudes (vahemik)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0; 19)	0,9 (0; 10)
Haiguse staadium PTCL-i esmadiagnoosimisel, n (%)				
I staadium	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
II staadium	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
III staadium	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
IV staadium	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-skoor				
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)
Ekstranodaalne kaasatus diagnoosimise ajal, n (%)				
≤ 1 paige	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 paige	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Luuüdi biopsia-lümfoomi kaasatus ravieelsel tasemel, n (%)				
Jah	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Ei	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a WHO 2008 klassifikatsiooni alusel.

^b Kohapeal diagnoositud sALCL-iga patsientide puhul.

Uuringu SGN35-014 esmane tulemusnäitaja oli progressioonivaba elulemus (mPFS) sõltumatu kooskõlastusrühma hinnangul (*independent review facility*, IRF), mis määratleti ajana randomiseerimisest haiguse progresseerumise või surmani (ükskõik mis põhjusel) või edasise vähivastase kemoteeraapia saamiseni, et ravida allesolevat või progresseeruvat haigust olenevalt sellest, kumb avaldub esimesena. Ravijärgset konsolidatiivset kiiritusravi või ravijärgset kemoteeraapiat perifeersete vere tüvirakkude mobiliseerimise eesmärgil või konsolidatiivset autoloogset või allogeenset tüvirakkude siirdamist ei loetud haiguse progresseerumiseks ega uue vähivastase ravi alustamiseks.

Peamisteks teisteks tulemusnäitajateks loeti PFS IRF-i hinnangul nende patsientide puhul, kellel oli tsentraalselt kinnitatud sALCL, CR-määr IRF-i hinnangul pärast uuringuravi lõpetamist, OS ja ORR IRF-i hinnangul pärast uuringuravi lõpetamist, mida testiti kindlas protseduurijärjestuses, mis sõltus IRF-i määratud PFS-i statistilisest olulisusest.

Saavutati esmased tulemusnäitajad ja alfa-kaitstud peamised teised tulemusnäitajad, mida hinnati hierarhiliselt. Mediaanne PFS IRF-i hinnangul oli ravikavatsusliku populatsiooni puhul 48,2 kuud ADCETRIS + CHP versus 20,8 kuud CHOP versus. Stratifitseeritud riskitiheduste suhe oli 0,71 (95% CI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), mis osutas 29% vähenemisele PFS-i juhtude arvus ADCETRIS + CHP versus CHOP puhul. Üldise elulemuse stratifitseeritud riskitiheduste suhe oli 0,66 (95% CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), see tähendab üldist elulemust mõjutavate haigusjuhtude riski 34% vähenemist ADCETRIS + CHP puhul võrreldes CHOP-ga.

Tsentraalselt kinnitatud sALCL-iga patsientidel oli eelmääratletud oluline tulemusnäitaja IRF-i hinnangu kohane PFS. IRF-i hinnangu kohase PFS-i mediaan oli 55,7 kuud ADCETRIS + CHP rühmas võrreldes 54,2 kuuga CHOP rühmas. Stratifitseeritud riskitiheduste suhe oli 0,59 (95% CI: 0,42; 0,84), mis oli kooskõlas PFS-i mõjutavate haigusjuhtude riski statistiliselt olulise 41% vähenemisega ADCETRIS + CHP puhul võrreldes CHOP-ga (p -väärtus = 0,003), vt joonis 6 ja tabel 14.

Alarühmade analüüs tehti kohapeal diagnoositud sALCL-iga patsientide andmetega. Üldise elulemuse stratifitseeritud riskitiheduste suhe oli 0,54 (95% CI: 0,34; 0,87), see tähendab üldist elulemust mõjutavate haigusjuhtude riski 46% vähenemist ADCETRIS + CHP puhul võrreldes CHOP-ga, vt joonis 7. Ravi lõpus oli CR-määr IRF-i hinnangu kohaselt ADCETRIS + CHP rühma patsientidel 71,0% võrreldes 53,2%-ga CHOP rühma patsientide puhul, erinevus oli 17,7% (95% CI: 7,2%; 28,3%). Ravi lõpus oli ORR-määr IRF-i hinnangu kohaselt ADCETRIS + CHP rühma patsientidel 87,7% võrreldes 70,8%-ga CHOP rühma patsientidel, erinevus oli 16,9% (95% CI: 8,1%; 25,7%). ALK + sALCL-iga ja ALK-sALCL-iga patsientide alarühmades oli stratifitseeritud riskitiheduste suhe IRF-i hinnangu kohase PFS-i puhul vastavalt 0,29 (95% CI: 0,11; 0,79) ja 0,65 (95% CI: 0,44; 0,95).

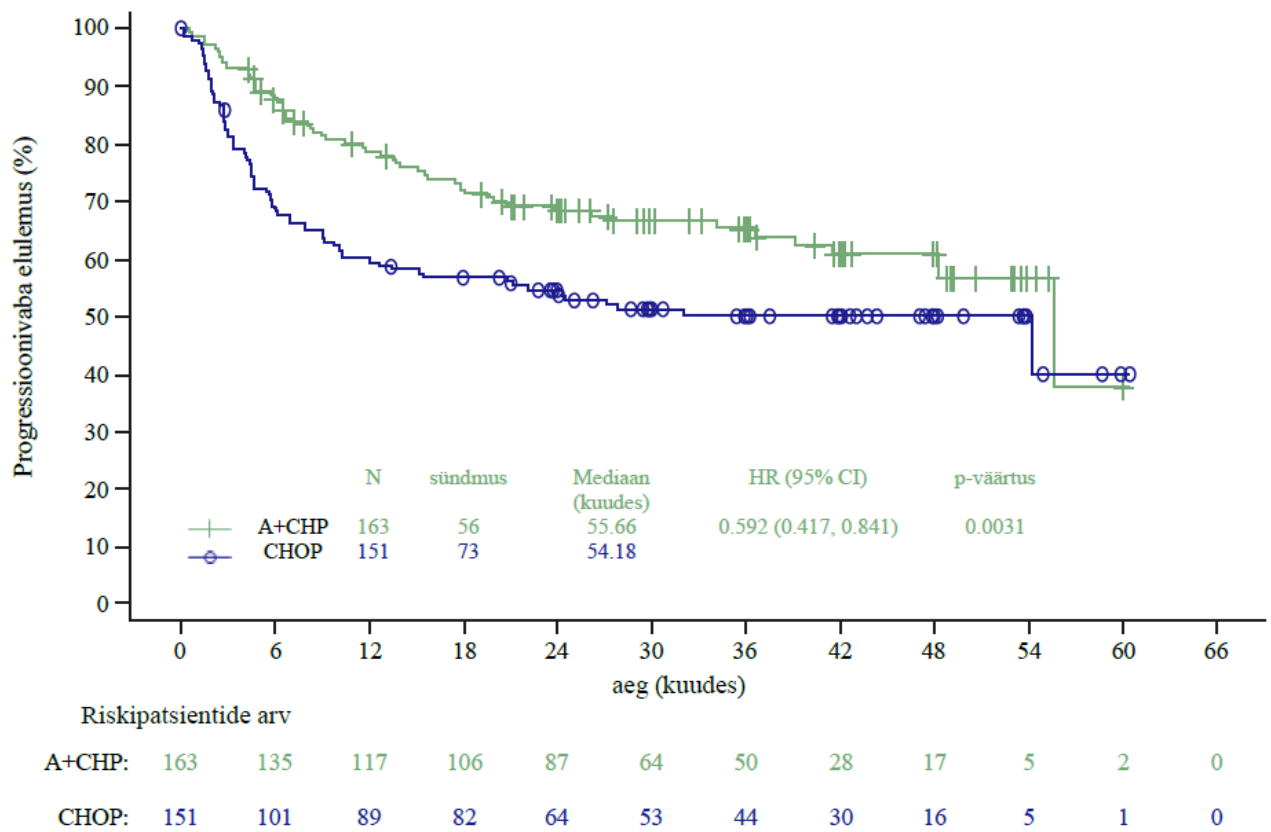
Tabel 14. Eelnevalt ravimata sALCL-iga patsientide efektiivsustulemused 1,8 mg/kg ADCETRISe puhul 3-nädalase tsükli 1. päeval (esmane analüüs)

	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154^a
PFS IRF-i hinnangul		
PFS-iga patsientide arv, n (%)	56 (34)	73 (48)
Mediaanne PFS, kuudes (95% CI)	55,66 (48,20; NE)	54,18 (13,44; NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,59 (0,42; 0,84)	
p-väärtus ^c	0,0031	
Hinnanguline PFS (95% CI)^d:		
6 kuud	88,0% (81,8%; 92,2%)	68,4% (60,3%; 75,2%)
12 kuud	78,7% (71,4%; 84,4%)	60,3% (51,9%; 67,6%)
24 kuud	68,4% (60,4%; 75,2%)	53,9% (45,5%; 61,5%)
36 kuud	65,5% (57,1%; 72,7%)	50,2% (41,6%; 58,1%)
OS^e		
Surmade arv (%)	29 (18)	44 (29)
Mediaanne OS, kuudes (95% CI)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Riskitiheduste suhe (95% CI) ^b	0,54 (0,34; 0,87)	
p-väärtus ^{c, f}	0,0096	
CR-määr^e		
% (95% CI)	71% (63,3%; 77,8%)	53% (45,0%; 61,3%)
p-väärtus ^{f, h}	0,0004	
ORR^e		
% (95% CI)	88% (81,6%; 92,3%)	71% (62,9%; 77,8%)
p-väärtus ^{f, h}	< 0,0001	

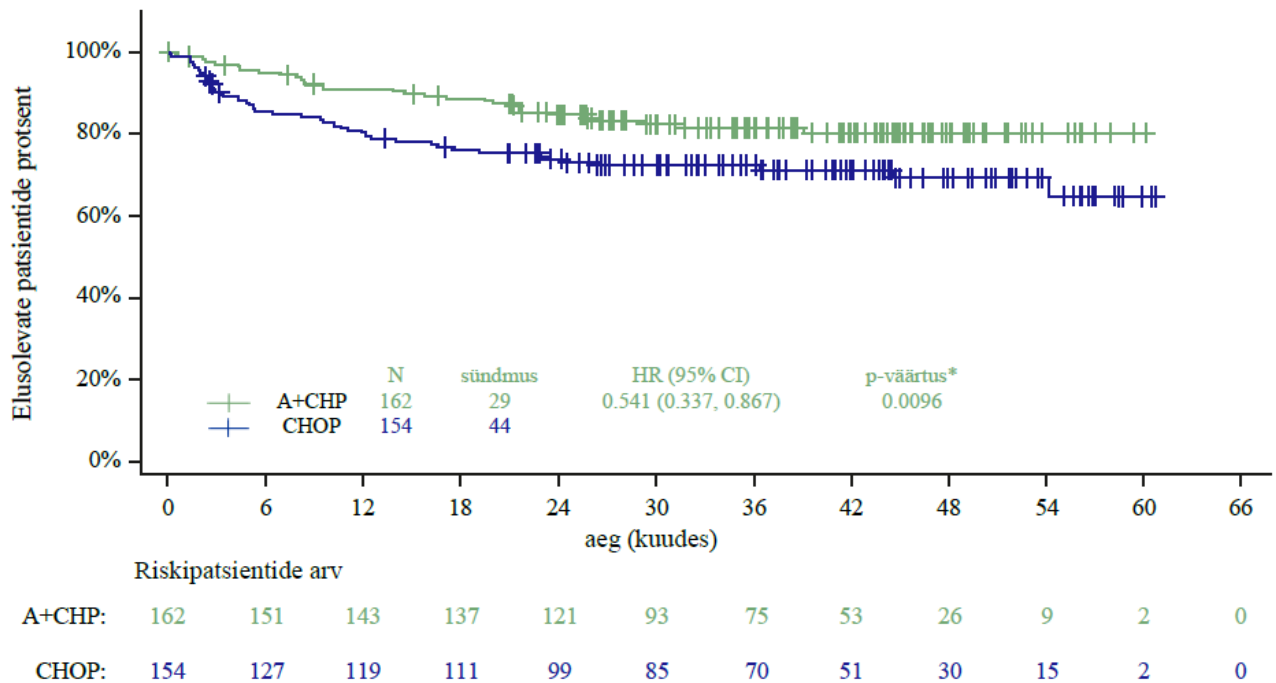
CR = täielik remissioon; IRF = sõltumatu kooskõlastusrühm; NE: mittehinnatav; ORR = objektiivne ravivastuse määr; PFS = progressioonivaba elulemus.

- IRF-i hinnangu kohase PFS-i arvutamiseks kasutatakse tsentraalselt kinnitatud sALCL-iga patsientide andmeid, A + CHP rühmas oli n = 163 patsienti ja CHOP rühmas oli n = 151 patsienti. OS-i, CR-i ja ORR-i arvutamiseks kasutatakse kohapeal diagnoositud sALCL-ia patsientide andmeid.
- Riskisuhe (A+CHP/CHOP) ja 95% usaldusintervallid põhinevad Coxi stratifitseeritud proportsionaalse riskiregressiooni mudelil koos stratifitseerimisteguritega (ALK-positiivne sALCL vs kõik muud ning rahvusvaheline prognostilise indeksi [IPI] skoor ravieelsel tasemel). Riskimäär < 1 soosib A+CHP haru.
- p-väärtus arvutatakse stratifitseeritud logaritmilise astaktestiga.
- PFS-määr on hinnanguline ja selleks kasutati Kaplani-Meieri meetodeid. 95% CI arvutatakse täiendava topelt-logaritmisenduse meetodiga.
- Mediaanne OS järelkontroll A+CHP harus oli 38,5 kuud; CHOP harus 41,0 kuud.
- p-väärtust ei ole hargnevuse suhtes korrigeeritud.
- Ravivastus 2007. a rahvusvahelise töörihma kriteeriumite järgi ravi lõpus.
- p-väärtus arvutatakse stratifitseeritud Cochran-Mantel-Haenszeli testiga.

Joonis 6. Progressioonivaba elulemus IRF-i hinnangul cALCL-iga populatsioonis (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (esmane analüüs)



Joonis 7. Üldine elulemus sALCL-iga populatsioonis (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (esmane analüüs)

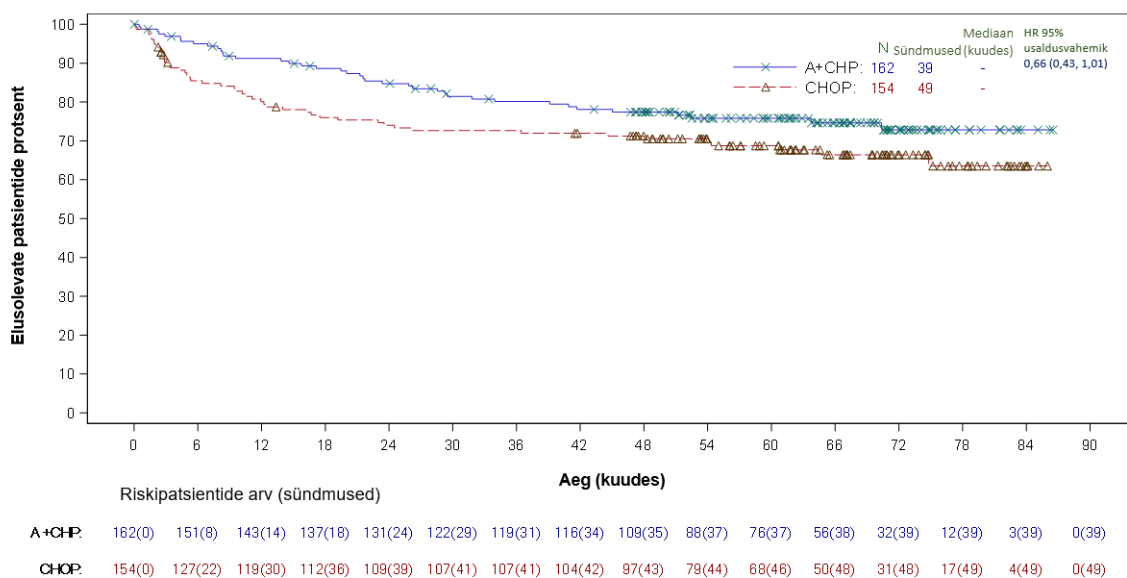


* p-väärtust ei ole hargnevuse suhtes korrigeeritud.

Uuringu lõpetamisel, enam kui 7 aastat pärast esimese patsiendi kaasamist, näitasid uurijate tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis progressioonivaba elulemuse sündmuste riski 30% vähenemist ADCETRIS + CHP rühmas, võrreldes CHOP-ga ravitud patsientidega (riskitiheduste suhe = 0,70; 95% CI: 0,53...0,91). Uurijate tulemused sALCL-iga populatsioonis näitasid progressioonivaba elulemuse sündmuste riski 45% vähenemist ADCETRIS + CHP rühmas, võrreldes CHOP-ga ravitud patsientidega (riskitiheduste suhe = 0,55; 95% CI: 0,39...0,79).

Uuringu lõpetamisel olid üldise elulemuse tulemused endiselt kasulikud ja olid kooskõlas tulemustega, millest teatati esmase analüüsi käigus. Üldise elulemuse tulemused ravikavatsuslikus populatsioonis näitasid surma riski 28% vähenemist ADCETRIS + CHP rühmas, võrreldes CHOP-ga ravitud patsientidega (riskitiheduste suhe = 0,72; 95% CI: 0,53...0,99). Üldise elulemuse tulemused sALCL-iga populatsioonis näitasid surma riski 34% vähenemist ADCETRIS + CHP rühmas, võrreldes CHOP-ga ravitud patsientidega (riskitiheduste suhe = 0,66; 95% CI: 0,43...1,01), vt joonist 8.

Joonis 8. Üldine elulemus sALCL-iga populatsioonis (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (uuringu lõpetamine)



Uuring SG035-0004

ADCETRISe efektiivsust ja ohutust ainsa ravimina hinnati keskses ühe rühmaga avatud mitmekeskuselises uuringus 58 patsiendil, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne süsteemne anaplastiline suurarakuline lümfoom. Vt tabelist 15 allpool kokkuvõtet patsientide ja haiguse ravieelsete andmete kohta.

Tabel 15. Kokkuvõte patsientide ja haiguse ravielsete andmete kohta II faasi retsidiveerunud või refraktaarse süsteemse anaplastilise suurerakulise lümfoomi uuringus

Patsientide iseärasused	n = 58
Vanuse mediaan, aastates (vahemik)	52 aastat (14...76)
Sugu	33 M (57%) / 25 N (43%)
ECOG-staatus ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Varasem autoloogsete tüvirakkude siirdamine	15 (26%)
Varasemad keemiaravikuurid (vahemik)	2 (1...6)
Histoloogiliselt kinnitust leidnud CD30-ekspresseeriv haigus	57 (98%)
Anaplastilise lümfoomi kinaasi (ALK) suhtes negatiivne haigus	42 (72%)
Haiguse iseärasused	
Primaarne refraktaarsus esmavaliku ravile ^b	36 (62%)
Refraktaarsus kõige viimasele ravile	29 (50%)
Retsidiiv pärast kõige viimast ravi	29 (50%)
Ravieelsed B-sümptomid	17 (29%)
Algsel diagnoosimisel III staadium	8 (14%)
Algsel diagnoosimisel IV staadium	21 (36%)

a. Ühel patsiendil oli ravielne ECOG-staatus 2, mis ei olnud uuringuplaanis lubatud ja mis tunnistati mittevastavuseks uuringusse kaasamise kriteeriumitele.

b. Primaarset refraktaarset süsteemset anaplastilist suurerakulist lümfoomi määratletakse täieliku remissiooni mittesaavutamisenä või progresseerumisenä 3 kuu jooksul pärast esmavaliku ravi lõpetamist.

Mediaan esmasest süsteemse anaplastilise suurerakulise lümfoomi diagnoosimisest kuni ADCETRISse esimese annuseni oli 16,8 kuud.

10 patsiendile (17%) manustati 16 tsüklit ADCETRISi ning manustatud tsüklite mediaan oli 7 (vahemikus 1...16).

Ravivastust ADCETRISse hindas sõltumatu komisjon, kasutades pahaloomulise lümfoomi ravivastuse korrigeeritud kriteeriume (Cheson, 2007). Ravivastust hinnati rindkere-, kaela-, kõhu- ja vaagnapiirkonna spiraalkompuutertomograafia, positronemissioontomograafia uuringute ja kliiniliste andmete põhjal. Ravivastuseid hinnati 2., 4., 7., 10., 13. ja 16. tsüklis, positronemissioontomograafiaga 4. ja 7. tsüklis.

Objektiivse ravivastuse (OR) määr oli sõltumatu kontrollorgani hinnangul 86% (ravikavatsusliku kogumi 58 patsiendist 50). Täieliku remissiooni (CR) määr oli 59% (ravikavatsusliku kogumi 58 patsiendist 34) ja kasvaja vähenemine (mis tahes staadiumis) saavutati 97%-l patsientidest. Hinnanguline üldise elulemuse määr 5. aastal oli 60% (95% usaldusvahemik: 47%; 73%). Jälgimise aja (aeg surmani või viimase kontaktini) mediaan alates esimesest annusest oli 71,4 kuud. Uuringuarsti hinnangud olid üldiselt kooskõlas sõltumatu tomograafiauuringute tulemustega. Ravitud patsientidest 9-le ravivastusega patsiendile tehti seejärel allogeensete tüvirakkude siirdamine ja 9-le ravivastusega patsiendile tehti autoloogsete tüvirakkude siirdamine. Edasisi tulemusi efektiivsuse osas vt tabelist 16 ja jooniselt 9.

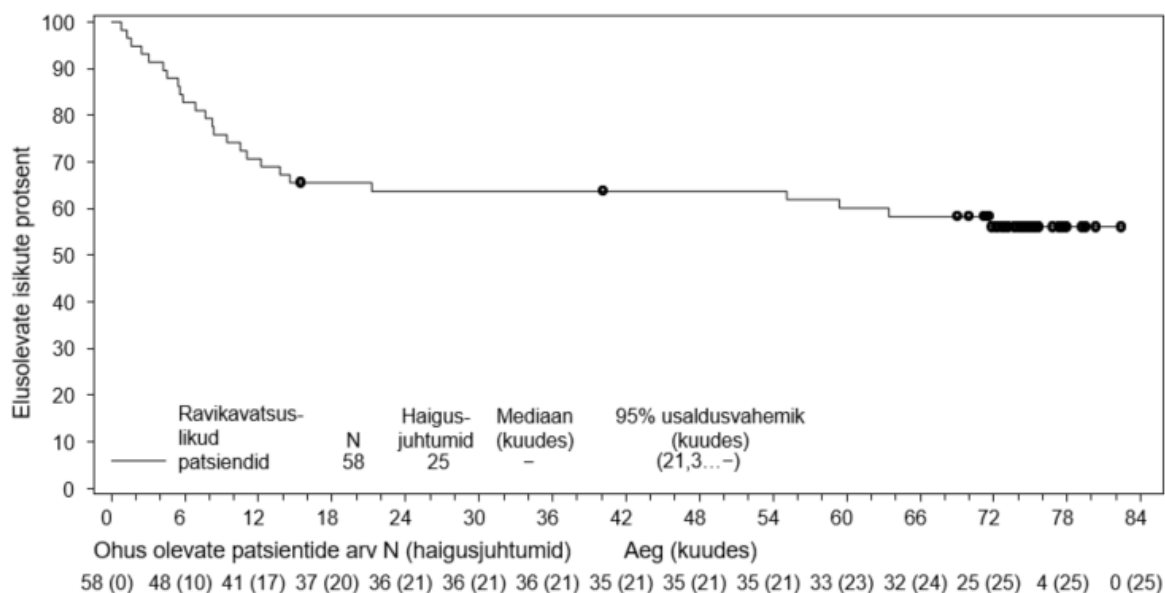
Tabel 16. Efektiivsusega seotud tulemused retsidiveerunud või refraktaarse süsteemse anaplastilise suurerakulise lümfoomiga patsientidel, kellele manustati iga 3 nädala järel 1,8 mg/kg ADCETRISi

Parim kliiniline ravivastus (n = 58)	Sõltumatu komisjon n (%)	95% usaldusvahemik
Objektiivse ravivastuse esinemissagedus (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Täielik remissioon (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Osaline remissioon (PR)	16 (28)	MH ^b
Haiguse üle kontrolli saavutamise esinemissagedus (CR + PR + standardhälve)	52 (90)	78,8; 96,1
Ravivastuse kestus	Mediaan sõltumatu komisjoni andmeil	95% usaldusvahemik
Objektiivne ravivastus (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3
Täielik remissioon (CR)	26,3	13,2; MH ^b
Progressioonivaba elulemus	Mediaan sõltumatu komisjoni andmeil	95% usaldusvahemik
Mediaan	14,6	6,9; 20,6
Üldine elulemus (OS)	Mediaan	95% usaldusvahemik
Mediaan	Saavutamata	21,3; MH ^b

a. Objektiivse ravivastuse kestuse vahemik oli 0,1 kuud kuni 39,1 + kuud ja järelkontrolli aja mediaan alates esimesest annusest oli patsientidel, kes saavutasid sõltumatu komisjoni hinnangul objektiivse ravivastuse, 15,5 kuud.

b. Mittehinnatav.

Joonis 9. Üldise elulemuse (OS) Kaplan-Meieri graafik



Uurimuslik individuaalsete patsientide analüüs näitas, et umbes 69%-l kliinilises uuringus SG035-0004 ADCETRISega ravitud süsteemse anaplastilise suurerakulise lümfoomiga patsientidest saavutasid parema kliinilise kasu, mõõdetuna PFS-i pikenemisena võrreldes nende viimase varasema ravikuuriga.

17 patsiendist (29%), kellel olid ravi algul B-sümptomid, kadusid 14 patsiendil (82%) kõik B-sümptomid mediaanse perioodi 0,7 kuu jooksul alates ADCETRISega ravi alustamisest.

Uuring C25006

ADCETRISe efektiivsust ja ohutust ainuravimina hinnati ka IV faasi avatud ühe rühmaga mitmekeskuselises uuringus 50 patsiendil, kellel oli retsidiveerunud või refraktaarne süsteemne anaplastiline suurearakuline lümfoom. IRF-i hinnangu järgi oli objektiivse ravivastuse määr (ORR) 64% (32 patsienti ravikavatsusliku rühma 50-st patsiendist). IRF-i hinnangul mediaanset ravivastuse kestust (DOR) ei saavutatud (95% CI 19,71 kuud, NE). Täieliku ravivastuse määr oli 30% (15 patsienti ravikavatsusliku rühma 50-st patsiendist) ning kasvaja vähenemine (ükskõik mis määral) saavutati 93%-l hinnangukõlblikest patsientidest. IRF-i hinnangul mediaanset täieliku remissiooni kestust (DOCR) ei saavutatud (95% CI 10,61 kuud, NE). Ravivastuse hinnangud olid IRF-i ja uurija lõikes üldiselt sarnased. Ravitud patsientidest 13-le siirati edaspidi vereloome tüvirakke.

Uuringute C25006 ja SG035-0004 (N = 108) koondandmed näitavad IRF-i hinnangul 76%-list ORR-i (82 patsienti ravikavatsusliku rühma 108-st patsiendist). IRF-i hinnangul oli mediaanne DOR 17,0 kuud (95% CI, 12,62; 32,46). Täielik ravivastus saavutati 45%-l (49 patsienti ravikavatsusliku rühma 108-st patsiendist) ja kasvaja vähenemine (ükskõik mis määral) 96%-l hinnangukõlblikest patsientidest. IRF-i hinnangul oli medianne DOCR 26,3 kuud (95% CI 16,16; NE). Ravivastuse hinnangud olid IRF-i ja uurija lõikes üldiselt sarnased.

Uuring SGN35-006 (korduva ravi uuring)

Korduva ravi efektiivsust patsientidel, kellel oli varem tekkinud (osaline või täielik) ravivastus ADCETRISele, hinnati II faasi avatud mitmekeskuselises uuringus. Algannusena manustati seitsmele retsidiveerunud süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga patsiendile 1,8 mg/kg ning ühele patsiendile 1,2 mg/kg ADCETRISi intravenoosselt 30 minuti jooksul iga 3 nädala järel. Tsüklite mediaanarv oli 8,5 (vahemikus 2...30 tsüklit). 8 hinnatavast süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga patsiendist raviti kolme patsienti kaks korda uuesti, kokku 11 ravikorda. Korduva ADCETRISega ravi tulemusena saavutati 6 patsiendil (55%) täielik ravivastus ja 4 patsiendil (36%) osaline ravivastus, objektiivse ravivastuse määr oli 91%. Ravivastuse mediaankestus oli vastavalt objektiivse (täielik + osaline) ja täieliku ravivastuse saavutanud patsientidel 8,8 ja 12,3 kuud.

Naha T-rakuline lümfoom

Uuring C25001

ADCETRISe efektiivsust ja ohutust ainsa ravimina hinnati keskses III faasi avatud randomiseeritud mitmekeskuselises uuringus 128-l patsiendil, kellel oli histoloogiliselt kinnitust leidnud CD30+ naha T-rakuline lümfoom (CTCL). CD30 hinnati positiivseks, kui lümfoidsete sihtmärkrakkude hulk, millel oli immuunhistokeemilise analüüsi käigus (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]) nähtav membraani, tsütoplasma ja/või Golgi värvumismuster, oli $\geq 10\%$. *Mycosis fungoides* 'i [MF] ja naha primaarse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga [pcALCL] patsiente peeti uuringu jaoks sobilikuks. Patsiendid stratifitseeriti nende haiguse alatüüpide alusel ja randomiseeriti suhtega 1:1 kas ADCETRISega või arsti valiku alusel metotreksaadi või beksaroteeni rühma. pcALCL patsiendid said eelnevalt kiiritusravi või vähemalt ühte süsteemset ravi ning MF patsiendid said eelnevalt vähemalt ühte süsteemset ravi. Kaasuva süsteemse ALCL-i, Sezary sündroomi (SS) ja muu mitte-Hodgkini lümfoomi (välja arvatud lümfoomatoidpapuloos [LyP]) diagnoosiga patsiendid jäeti uuringust välja. Patsiente raviti 1,8 mg/kg ADCETRISega, mida manustati intravenoosselt 30 minuti vältel iga 3 nädala järel kuni 16 tsüklit või arsti soovi korral kuni 48 nädalat. Tsüklite arvu mediaan ADCETRISega rühmas oli ligikaudu 12 tsüklit. Arsti poolt valitud raviga rühmas, oli ravi aja mediaan (tsüklite arv) beksaroteeni saavatel patsientidel ligikaudu 16 nädalat (5,5 tsüklit) ja metotreksaadi saavatel patsientidel 11 nädalat (3 tsüklit). Tabelis 17 on toodud kokkuvõtte patsientide ja haiguse ravieelsete andmete kohta.

Tabel 17. Kokkuvõte patsientide ja haiguse ravielsete andmete kohta III faasi CTCL uuringus (ravikavatsuslik populatsioon)

Patsientide andmed	ADCETRIS n = 64	Arsti valik (metotreksaat või beksaroteen) n = 64
Vanuse mediaan (vahemik)	62 aastat (22...83)	58,5 aastat (22...83)
Patsiendid vanuses ≥ 65 aastat n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Sugu n (%)	33 M (52%)/31 N (48%)	37 M (58%)/27 N (42%)
ECOG staatus n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Haiguse andmed		
Eelnevate ravide arvu mediaan (vahemik)	4 (0...13)	3,5 (1...15)
Nahale suunatud ravide arvu mediaan (vahemik)	1 (0...6)	1 (0...9)
Süsteemsete ravide arvu mediaan (vahemik)	2 (0...11)	2 (1...8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Varane (IA...IIA)	15 (31)	18 (37)
Kaugelearenenud (IIB...IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Kaasatud on nahk	9 (56)	11 (73)
Nahka mitte kaasav haigus	7 (44)	4 (27)

^a Igas rühmas olid ühe patsiendi andmed haiguse raskusastme kohta ebapiisavad ning ei kajastu tabelis

Kõige sagedamaks raviks ravikavatsuslikus populatsioonis enne nahale suunatud ravi olid radioteraapia (64%), fototeraapia (48%) ja paiksed steroidid (17%). Kõige sagedamaks raviks ravikavatsuslikus populatsioonis enne süsteemset ravi olid kemoteraapia (71%), immuunteraapia (43%) ja beksaroteen (38%).

Esmaseks tulemusnäitajaks oli objektiivse ravivastuse määr (*Objective response rate*, ORR), mis kestab vähemalt 4 kuud (ORR4) (kestus esimesest ravivastusest kuni viimase ravivastuseni ≥ 4 kuud), määratuna vastavalt Globaalse Ravivastuse (*Global Response Score*, GRS) sõltumatule hinnangule, mis koosneb naha hindamisest (uuringuarsti hinnang vastavalt modifitseeritud Raskusaste-kaalu Hindamisskaalale (mSWAT)), nodulaarsest ja vistseraalsest radioloogilisest hindamisest ning ringlevate Sézary rakkude tuvastamisest (Olsen 2011). Tabelis 18 on toodud ORR4 tulemused ja teised olulised teised tulemusnäitajad.

Tabel 18. Efektiivsusega seotud tulemused CTCL patsientidel, kellele manustati iga 3 nädalajärel 1,8 mg/kg ADCETRIS (ravikavatsuslik populatsioon)

	ADCETRIS (n = 64)	Arsti valik (metotreksaat või beksaroteen) n = 64
Objektiivse ravivastuse määr, mis kestab vähemalt 4 kuud (ORR4), sõltumatu komisjoni hinnangul		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Protsendi erinevus (95% CI)		43,8 (29,1; 58,4)
p-väärtus		< 0,001
Täielik ravivastus sõltumatu komisjoni hinnangul		
N (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Protsendi erinevus (95% CI)		14,1 (-4,0; 31,5)
Kohandatud p-väärtus ^a		0,0046
Progressioonivaba elulemus sõltumatu komisjoni hinnangul		
Mediaan (kuud)	16,7	3,5
Riskitiheduste suhe		0,270
95% CI		(0,17; 0,43)
Kohandatud p-väärtus ^a		< 0,001

^a Arvutatuna kaalutud Holmi meetodil

Eelnevalt määratud alarühma analüüs objektiivse ravivastuse määra (kestab vähemalt 4 kuud, ORR4) hindamiseks teostati patsientide CTCL alatüübi, arstide ravivaliku, ECOG-staatuse ravieelse väärtuse, vanuse, soo ja geograafilise piirkonna alusel. Analüüs näitas järjepidevat kasu patsientidel, kes said ADCETRISi võrreldes patsientidega, kes said arsti valitud ravi. ORR4 oli 50% ja 75% ADCETRISe rühmas *versus* 10,2% ja 20% arsti valitud raviga rühmas (vastavalt MF ja pcALCL korral).

Märkimisväärseid erinevusi ravirühmade elukvaliteedis ei täheldatud (hinnatuna EuroQol 5-dimensioonilise küsimustiku [EQ-5D] ja vähivastase ravi funktsionaalse hinnangu [FACT-G] alusel).

ADCETRISe efektiivsust ja ohutust hinnati kahes täiendavas avatud uuringus 108-l retsidiiviga CD30+ CTCL-ga patsiendil (sealhulgas MF-ga ja pcALCL-ga, samuti ka SS-i, LyP-i ja segatüüpi CTCL histoloogiaga patsiendid), sõltumata CD30 ekspressiooni tasemest. Patsiente raviti 1,8 mg/kg ADCETRISega, mida manustati intravenoosselt 30 minuti vältel iga 3 nädala järel kuni 16 tsükli. Nende uuringute ohutuse ja efektiivsuse tulemused on sarnased uuringu C25001 tulemustega. Täielikud ravivastuse määrad olid MF-ga 54...66%; pcALCL, 67%; SS, 50%; LyP, 92% ja segatüüpi CTCL histoloogia, 82-85%.

Lapsed

Kombinatsioonravi C25004

ADCETRISe ohutust ja kasvajakavastast aktiivsust hinnati avatud mitmekeskuselises uuringus 59 lapsel (vanuses 6...17 aastat), kellel oli eelnevalt ravimata kauglearenenud klassikaline CD30+ HL, kasutamisel kombinatsioonis keemiaraviga (doksorubitsiin [A], vinblastiin [V] ja dakarbasiin [D] [AVD]). Kõigil patsientidel oli histoloogiliselt kinnitust leidnud CD30-ekspressiooniga haigus. Viiekümne üheksal protsendil patsientidest (n = 35) esinesid ekstranodaalsed paikmed. Kõiki 59 patsienti raviti iga 28-päevase tsükli 1. ja 15. päeval 48 mg/m² ADCETRISega, mida manustati intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul + doksorubitsiin 25 mg/m², vinblastiin 6 mg/m² ja dakarbasiin 375 mg/m². ADCETRISe kehapiindalal põhinev annus valiti uuringus C25003 täiskasvanutel täheldatud farmakokineetilise analüüsi plasmakontsentratsioonide järgi. Laste maksimaalset talutavat annust ei saavutatud. Enamik patsiente (88%) saavutasid sõltumatu komisjoni hinnangul ravi lõpuks objektiivse ravivastuse ja 76% patsientidest saavutasid täieliku ravivastuse.

Ühtegi surmajuhtu ei olnud. Kokku 13 (22%) ohutuspopulatsiooni patsiendi kohta teatati, et nad olid pärast 6. tsüklit saanud kiiritusravi.

Monoteraapia C25002

ADCETRISe ohutust, farmakokineetikat ja kasvajakavast aktiivsust hinnati I/II faasi avatud üksikravimi mitmekeskuselises annuse suurendamise uuringus (C25002) 36-l retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomi ja süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga lastel (7...17-aastased; lapsed vanuses 7...11 aastat, n = 12 ja noorukid vanuses 12...17 aastat, n = 24). Uuringu 1. faasis hinnati ADCETRISe ohutusprofiili (vt lõik 4.8), määrati lastel maksimaalne talutav annus ja/või soovitatav 2. faasi annus ning hinnati farmakokineetikat (vt lõik 5.2). 1. faasi kaasati 3 retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsienti, kes said ravi annuses 1,4 mg/kg kehakaalu kohta ja 9 patsienti (7 retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga ja 2 süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga), kes said 1,8 mg/kg kehakaalu kohta. Maksimaalse talutava annuseni ei jõutud. Soovitatavaks 2. faasi annuseks määrati 1,8 mg/kg kehakaalu kohta. Kogu uuringu jooksul raviti 16 retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga ja 17 retsidiveerunud või refraktaarse süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga (kellest 10-l oli tegu esimese retsidiiviga) patsienti ADCETRISega annuses 1,8 mg/kg kehakaalu kohta. Üldist ravivastuse määra (*overall response rate*, ORR) hinnati sõltumatu komisjoni poolt mõlemas uuringufaasis soovitatava 2. faasi annuse korral. 33-st patsiendist, kes said ravimit soovitatavas 2. faasi annuses, oli võimalik ravivastust hinnata 32 patsiendil. ORR oli retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomiga patsientidel, kellel oli võimalik ravivastust hinnata, 47%, retsidiveerunud või refraktaarse süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga patsientidel 53% ja esimese retsidiiviga süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga patsientidel 60%. 8 Hodgkini lümfoomiga ja 9 süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga patsiendile tehti pärast ADCETRISega ravi tüvirakkude siirdamine.

5.2 Farmakokineetilised omadused

Monoteraapia

Brentuksimabvedotiini farmakokineetikat hinnati I faasi uuringutes ja populatsiooni farmakokineetilises analüüsis 314 patsiendi andmete põhjal. Kõikides kliinilistes uuringutes manustati brentuksimabvedotiini intravenoosse infusioonina.

Brentuksimabvedotiini antikeha ja ravimi konjugaadi maksimaalseid kontsentratsioone täheldati infusiooni lõpus või infusiooni lõpule ajaliselt lähimal proovivõtmise ajal. Täheldati antikeha ja ravimi konjugaadi seerumikontsentratsioonide multieksponentsiaalset vähenemist lõpliku ligikaudse poolväärtusajaga 4 kuni 6 päeva. Plasmakontsentratsioonid olid annusega ligikaudu proportsionaalsed. Korduvate annuste manustamisel iga 3 nädala järel täheldati antikeha ja ravimi konjugaadi minimaalset akumulatsiooni või mitteakumuleerumist, mis on kooskõlas ka ravimi poolväärtusajaga. Antikeha ja ravimi konjugaadi tüüpiline C_{max} ja AUC olid I faasi uuringus pärast 1,8 mg/kg ühekordset manustamist vastavalt 31,98 µg/ml ja 79,41 µg/ml x päev.

Monometüülaauristatiin E on brentuksimabvedotiini põhiline metaboliit. Monometüülaauristatiin E C_{max} , AUC ja T_{max} olid pärast antikeha ja ravimi konjugaadi ühekordset manustamist 1,8 mg/kg I faasi uuringus vastavalt ligikaudu 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x päev ja 2,09 päeva. Monometüülaauristatiin E kontsentratsioonid vähenesid pärast brentuksimabvedotiini korduvaid annuseid, järgmiste annuste korral oli kontsentratsioon ligikaudu 50...80% esimese annuse tasemest. Monometüülaauristatiin E metaboliseerub edasi põhiliselt sama tugevusega metaboliidiks, kuid selle kontsentratsioon on väiksema suurusjärguga kui monometüülaauristatiin E-l. Seega sellel tõenäoliselt ei ole olulist osa monometüülaauristatiin E süsteemsetes toimetes.

Esimeses ravitsüklis oli suurem monometüülaauristatiin E plasmataase seotud neutrofiilide absoluutarvu vähenemisega.

Kombinatsioonravi

ADCETRISe farmakokineetikat kasutamisel kombinatsioonis AVD-ga hinnati ühes III faasi uuringus 661 patsiendil. Populatsiooni farmakokineetika analüüs näitas, et ADCETRISe farmakokineetika kasutamisel kombinatsioonis AVD-ga oli sarnane farmakokineetikaga monoterapia korral.

Pärast korduvas annuses i.v. infusiooni 1,2 mg/kg brentuksimabvedotiini iga kahe nädala järel täheldati ADC maksimaalseid seerumikontsentratsioone enne infusiooni lõppu ning eritumises esines multieksponentsiaalne langus, $t_{1/2z}$ ligikaudu 4 kuni 5 päeva. Monometüülauristatiin E maksimaalseid plasmakontsentratsioone täheldati ligikaudu 2 päeva möödumisel infusiooni lõpust ning eritumises esines monoeksponentsiaalne langus, $t_{1/2z}$ ligikaudu 3 kuni 4 päeva.

Pärast korduvas annuses i.v. infusiooni 1,2 mg/kg brentuksimabvedotiini iga kahe nädala järel saavutati antikeha ja ravimi konjugaadi ja monometüülauristatiin E tasakaalukontsentratsiooni minimaalsed kontsentratsioonid 3. tsükliks. Tasakaalukontsentratsiooni saavutamisel antikeha ja ravimi konjugaadi farmakokineetika aja jooksul ei muutunud. Antikeha ja ravimi konjugaadi akumulatsioon (hinnatuna AUC_{14D} alusel 1. kuni 3. tsükliks) oli 1,27-kordne. Monometüülauristatiin E kontsentratsioon (hinnatuna AUC_{14D} alusel 1. kuni 3. tsükliks) vähenes aja jooksul ligikaudu 50%.

ADCETRISe farmakokineetikat kombinatsioonis CHP-ga hinnati ühes III faasi uuringus 223 patsiendil (SGN35-14). Pärast 1,8 mg/kg ADCETRISe i.v. infusiooni iga 3 nädala järel sarnanesid ADC ja MMAE farmakokineetika monoterapia omadele.

Jaotumine

Monometüülauristatiin E seondumine *in vitro* inimese seerumi plasmavalkudega oli vahemikus 68...82%. Monometüülauristatiin E tõenäoliselt ei tõrju välja tugevalt valkudega seonduvaid ravimeid ning vastupidi. Monometüülauristatiin E oli *in vitro* P-gp substraat ega olnud kliiniliste kontsentratsioonide juures P-gp inhibiitor.

Inimestel oli antikeha ja ravimi konjugaadi keskmine jaotusruumala püsikontsentratsiooni staadiumis ligikaudu 6...10 l. Populatsiooni farmakokineetilise analüüsi põhjal oli monometüülauristatiin E tüüpiline näiv keskne jaotusruumala 35,5 l.

Biotransformatsioon

Antikeha ja ravimi konjugaat metaboliseerub eeldatavalt valguna, kusjuures selle komponentideks olevad aminohapped retsükleeruvad või elimineeruvad.

In vivo andmed loomade ja inimeste kohta näitavad, et metaboliseerub vaid väike osa brentuksimabvedotiinist vabanevast monometüülauristatiin E-st. Monometüülauristatiin E metaboliitide tasemeid inimese vereplasmas ei ole mõõdetud. Vähemalt ühe monometüülauristatiin E metaboliidi aktiivsust on *in vitro* tõestatud.

Monometüülauristatiin E on CYP3A4 ja võimalik, et ka CYP2D6 substraat. *In vitro* andmed näitavad, et monometüülauristatiin E vähene metabolism toimub eelkõige oksüdeerumise teel CYP3A4/5 toimel. *In vitro* uuringud inimese maksa mikrosoomidega näitavad, et monometüülauristatiin E inhibeerib ainult CYP3A4/5 palju suuremate kontsentratsioonide juures, kui saavutatakse kliinilisel kasutamisel. Monometüülauristatiin E muid isovorme ei inhibeeri.

Monometüülauristatiin E ei indutseeri tähtsamaid CYP450 ensüüme inimese hepatotsüütide esimestes rakukultuurides.

Eritumine

Antikeha ja ravimi konjugaat eritub metabolismi teel, tüüpiline kliirens ja poolväärtusaeg on vastavalt 1,5 l päevas ja 4...6 päeva.

Monometüülaauristatiin E eritumist piiras selle antikeha ja ravimi konjugaadist vabanemise kiirus, monometüülaauristatiin E tüüpiline näiv kliirens ja poolväärtusaeg on vastavalt 19,99 l päevas ja 3...4 päeva.

Eritumise uuring viidi läbi patsientidega, kellele manustati brentuksimabvedotiini annuses 1,8 mg/kg. Ligikaudu 24% kogu monometüülaauristatiin E-st, mis manustati antikeha ja ravimi konjugaadi koostises brentuksimabvedotiini infusioonina, väljus nii uriini kui ka väljaheitega 1 nädala jooksul. Kogu väljunud monometüülaauristatiin E-st eritus ligikaudu 72% väljaheitega. Väiksem osa monometüülaauristatiin E-st (28%) eritus uriiniga.

Farmakokineetika patsientide erirühmades

Populatsiooni farmakokineetiline analüüs näitas, et ravieelne seerumi albumiinkontsentratsioon oli monometüülaauristatiin E kliirensi oluline ühismuutuja. Analüüs näitas, et monometüülaauristatiin E kliirens oli väiksemate seerumi albumiinkontsentratsioonidega (< 3,0 g/dl) patsientidel kaks korda väiksem kui patsientidel, kelle seerumi albumiinkontsentratsioonid olid normaalses vahemikus.

Maksafunktsiooni kahjustus

Uuringus hinnati brentuksimabvedotiini ja monometüülaauristatiin E farmakokineetikat pärast 1,2 mg/kg ADCETRISe manustamist kerge (Child-Pugh A; n = 1), mõõduka (Child-Pugh B; n = 5) ja raske (Child-Pugh C; n = 1) maksafunktsiooni kahjustusega patsientidele. Monometüülaauristatiin E kontsentratsioon suurenes maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel normaalse maksafunktsiooniga patsientidega võrreldes ligikaudu 2,3-kordselt (90% usaldusvahemik: 1,27 korda; 4,12 korda).

Neerufunktsiooni kahjustus

Uuringus hinnati brentuksimabvedotiini ja monometüülaauristatiin E farmakokineetikat pärast 1,2 mg/kg ADCETRISe manustamist kerge (n = 4), mõõduka (n = 3) ja raske (n = 3) neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele. Monometüülaauristatiin E kontsentratsioon suurenes raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiniinikliirens < 30 ml/min) normaalse neerufunktsiooniga patsientidega võrreldes ligikaudu 1,9-kordselt (90% usaldusvahemik: 0,85 korda; 4,21 korda). Toimet kerge või mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega patsientidele ei täheldatud.

Eakad

Brentuksimabvedotiini populatsiooni farmakokineetikat uuriti mitmetes uuringutes, sealhulgas 380-lt kuni 87-aastaselt patsiendilt (34 patsienti olid ≥ 65 kuni < 75 ja 17 patsienti ≥ 75 -aastased) saadud andmete põhjal. Peale selle uuriti brentuksimabvedotiini populatsiooni farmakokineetikat kasutamisel koos AVD-ga, sealhulgas andmeid 661 patsiendilt vanuses kuni 82 aastat (42 patsienti vanuses ≥ 65 kuni < 75 aastat ja 17 patsienti vanuses ≥ 75 aastat). Uuriti vanuse mõju farmakokineetikale ning see ei olnud oluliseks kovariandiks.

Lapsed

Monoteraapia C25002

Brentuksimabvedotiini antikeha ja ravimi konjugaadi ja monometüülaauristatiin E farmakokineetikat hinnati I/II faasi kliinilises uuringus 36-l retsidiveerunud või refraktaarse Hodgkini lümfoomi ja süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga lapsel (7...17-aastased; lapsed vanuses 7...11 aastat, n = 12 ja noorukid vanuses 12...17 aastat, n = 24) brentuksimabvedotiini 30-minutilise intravenoosel manustamisel iga 3 nädala järel annuses 1,4 mg/kg või 1,8 mg/kg kehakaalu kohta (vt lõik 5.1). Antikeha ja ravimi konjugaadi C_{max} täheldati tavaliselt infusiooni lõpus või vereproovis, mis oli võetud kõige lähedamal infusiooni lõpule. Täheldati antikeha ja ravimi konjugaadi kontsentratsiooni multieksponentsiaalset vähenemist seerumis lõpliku poolväärtusajaga 4...5 päeva.

Kontsentratsioonid olid peaaegu annusest sõltuvad, kusjuures täheldati, et antikeha ja ravimi konjugaadi kontsentratsioonid olid madalamad uuringupopulatsiooni noorematel/madala kehakaaluga patsientidel. Antikeha ja ravimi konjugaadi AUC mediaan oli selle uuringu käigus lastel ja noorukitel vastavalt ligikaudu 14% ja 3% madalam võrreldes täiskasvanutega; monometüülauristatiin E kontsentratsioon oli aga vastavalt 53% madalam ja 13% kõrgem võrreldes täiskasvanutega. Antikeha ja ravimi konjugaadi C_{max} ja AUC mediaan oli pärast üksikannuse manustamist 1,8 mg/kg kehakaalu kohta alla 12-aastastel patsientidel vastavalt 29,8 µg/ml ja 67,9 µg*ööpäevas/ml ning 12-aastastel ja vanematel patsientidel vastavalt 34,4 µg/ml ja 77,8 µg*ööpäevas/ml. Monometüülauristatiin E C_{max} , AUC ja T_{max} mediaan oli pärast üksikannuse manustamist 1,8 mg/kg kehakaalu kohta alla 12-aastastel patsientidel vastavalt 3,73 ng/ml, 17,3 ng*ööpäevas/ml ja 1,92 päeva ning 12-aastastel ja vanematel patsientidel vastavalt 6,33 ng/ml, 42,3 ng*ööpäevas/ml, ja 1,82 päeva. Lastel, kes olid kinnitust leidnult ADA suhtes positiivsed, täheldati kalduvust brentuksimabvedotiini kliirensi suurenemisele. Alla 12-aastastest patsientidest mitte ükski (0 patsienti 11-st) ning 12-aastastest ja vanematest patsientidest kaks (2 patsienti 23-st) muutusid ADA suhtes püsivalt positiivseks.

Kombinatsioonravi C25004

Brentuksimabvedotiini antikeha ja ravimi konjugaadi ja monometüülauristatiin E farmakokineetikat brentuksimabvedotiini 30-minutilisel intravenoosel manustamisel iga 2 nädala järel annuses 48 mg/m² kombinatsioonis doksorubitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga (AVD) hinnati I/II faasi kliinilises uuringus 59 lapsel (vanuses 6...17 aastat), kellel oli esmakordselt diagnoositud kaugelearenenud klassikaline CD30+ Hodgkini lümfoom (lapsed vanuses 6...11 aastat, n = 11, ja noorukid vanuses 12...17 aastat, n = 48). Antikeha ja ravimi konjugaadi C_{max} seerumis täheldati tavaliselt infusiooni lõpus ja see vähenes multieksponeentsiaalselt lõpliku poolväärtusajaga ligikaudu 4 päeva. Monometüülauristatiin E C_{max} plasmas täheldati ligikaudu 2 päeva pärast brentuksimabvedotiini manustamist poolväärtusajaga ligikaudu 2 päeva. Antikeha ja ravimi konjugaadi C_{max} ja AUC geomeetrilised keskmised pärast ühekordset 48 mg/m² annust olid vastavalt 22,5 µg/ml ja 46,7 µg*ööpäevas/ml. Monometüülauristatiin E C_{max} ja AUC geomeetrilised keskmised pärast ühekordset 48 mg/m² annust olid vastavalt 4,9 ng/ml ja 27,2 ng*ööpäevas/ml. Sarnased antikeha ja ravimi konjugaadi kontsentratsioonid saavutati lastel vanuserühmades (< 12 aastat, 12...16 aastat ja > 16 aastat) ka pärast brentuksimabvedotiini kehapiindala järgi annustamist (48 mg/m²), kombinatsioonis AVD-ga.

5.3 Prekliinilised ohutusandmed

Monometüülauristatiin E-l leiti *in vivo* roti luuüdi mikrotoomade uuringus aneugeenilisi omadusi. Need tulemused olid kooskõlas monometüülauristatiin E farmakoloogilise toimega rakkude mitoosiaparaadile (mikrotoubulite võrgustiku lagundamine).

Brentuksimabvedotiini toimet meeste ja naiste fertiilsusele ei ole uuritud. Korduvtoksilisuse uuringud rottidega näitavad siiski brentuksimabvedotiini võimalikku kahjulikku toimet meeste reproduktiivfunktsioonile ja fertiilsusele. Munandite atroofia ja degenereerumine olid pärast 16-nädalast ravivaba perioodi osaliselt pöörduvad.

Brentuksimabvedotiin põhjustas tiinetel emastel rottidel embrüo ja loote suremust.

Mittekliinilistes uuringutes täheldati lümfoidkoe varude tühjenemist ja tuumuse kaalu vähenemist, mis oli kooskõlas mikrotoubulite farmakoloogilise lagunemisega brentuksimabvedotiinist vabanenud monometüülauristatiin E toimel.

6. FARMATSEUTILISED ANDMED

6.1 Abiainete loetelu

sidrunhappe monohüdraat (pH kohandamiseks)

naatriumtsitraatdihüdraat (pH kohandamiseks)
 α,α -trehaloosdihüdraat
polüsorbaat 80

6.2 Sobimatus

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud need, mida on nimetatud lõigus 6.6.

6.3 Kõlblikkusaeg

4 aastat.

Mikrobioloogilise saastatuse vältimiseks tuleb ravim pärast lahustamist/lahjendamist kohe ära kasutada. Keemilis-füüsikaline stabiilsus on tõestatud 24 tunni jooksul temperatuuril 2 °C...8 °C.

6.4 Säilitamise eritingimused

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).

Mitte hoida sügavkülmas.

Hoida viaal väliskarbis valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu

I tüüpi klaasist viaal butüülkummist korgi, alumiiniumist katte ja plastikust eemaldatava kaanega, mis sisaldab 50 mg pulbrit.

Pakendis on 1 viaal.

6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks

Üldised ettevaatusabinõud

Tuleb järgida vähiravimite õige käsitlemise ja hävitamise korda.

Selle ravimi käsitlemisel tuleb alati järgida nõuetekohaseid aseptilisi võtteid.

Lahustamisjuhend

Iga ühekordselt kasutatav viaal tuleb lahustada 10,5 ml süsteveega lõpliku kontsentratsioonini 5 mg/ml. Iga viaal sisaldab ADCETRISi 10% liiaga, see on 55 mg viaali kohta, ja lahustatud kogumaht on 11 ml.

1. Suunake veejuga vastu viaali seina ja mitte otse kämbule või pulbrile.
2. Lahustamiseks keerutage viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.
3. Valmistatud lahus on viaalis selge või veidi veiklev värvitu lahus, mille lõplik pH on 6,6.
4. Valmistatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida selles leiduvate lahustumata osakeste ja lahuse värvuse suhtes. Kui märkate värvimuutust või lahustumata osakesi, peate lahuse ära viskama.

Infusioonilahuse valmistamine

Viaali(de)st tuleb võtta sobiv kogus lahustatud ADCETRISi ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 0,4...1,2 mg/ml ADCETRISi. Soovitav lahusti maht on 150 ml. Lahustatud ADCETRISi võib lahjendada ka 5% dekstroosi süstelahusega või Ringeri laktaadi süstelahusega.

ADCETRISi sisaldava lahuse segamiseks keerake infusioonikotti ettevaatlikult alaspidi. MITTE LOKSUTADA.

Kasutamata jäänud viaali sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge lisage valmistatud ADCETRISi infusioonilahusele ega intravenoosse infusiooni komplekti muid ravimeid. Pärast kasutamist tuleb infusioonisüsteemi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, 5% dekstroosi süstelahusega või Ringeri laktaadi süstelahusega.

Pärast lahjendamist infundeerige ADCETRISi lahus kohe soovitava infusioonikiirusega.

Lahuse säilitusaeg alates lahustamisest kuni infundeerimiseni ei tohi ületada 24 tundi.

Annustatava koguse kindlaksmääramine

Arvutus ADCETRISi koguannuse (ml) kindlaksmääramiseks, mida tuleb seejärel lahjendada (vt lõik 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRISi annus (mg/kg)} \times \text{patsiendi kehamaas (kg)}}{\text{Lahustatud viaali kontsentratsioon (5 mg/ml)}} = \text{ADCETRISi koguannus (ml), mida tuleb seejärel lahjendada}$$

Märkus. Patsientidel kehamaasiga üle 100 kg tuleb annust arvutada 100 kg alusel. Maksimaalne soovitatav annus on 180 mg.

Arvutus ADCETRISi viaalide vajaliku koguarvu kindlaksmääramiseks:

$$\frac{\text{Kokku manustatav ADCETRISi annus (ml)}}{\text{Viaali kogumaht (10 ml/viaal)}} = \text{Vajalik ADCETRISi viaalide arv}$$

Tabel 19. Näidisarvutused patsientide kohta, kellele manustatakse soovitatav annus 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg, 0,9 mg/kg ADCETRISi, kehamaasiga 60 kg kuni 120 kg^{a, b}

Soovitatav annus	Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus = patsiendi kehamaas korrutatud soovitava annusega	Lahjendatav kogumaht ^c = koguannus jagatud lahustatud viaali kontsentratsiooniga [5 mg/ml]	Vajalik viaalide arv = lahjendatav kogumaht jagatud viaali kogumahuga [10 ml/viaal]
1,8 mg/kg (maksimaalselt kuni 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 viaali
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 viaali
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 viaali
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 viaali
1,2 mg/kg (maksimaalselt kuni 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 viaali
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 viaali
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 viaali
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 viaali

Soovitav annus	Patsiendi kehakaal (kg)	Koguannus = patsiendi kehamass korrutatud soovitatava annusega	Lahjendatav kogumaht ^c = koguannus jagatud lahustatud viaali kontsentratsiooniga [5 mg/ml]	Vajalik viaalide arv = lahjendatav kogumaht jagatud viaali kogumahuga [10 ml/viaal]
0,9 mg/kg (maksimaalselt kuni 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 viaali
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 viaali
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 viaali
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 viaali

- Selles tabelis on esitatud näidisarvutused täiskasvanud patsientide korral.
- Kliinilistes uuringutes uuritud laste puhul (vanuses 6...17 aastat) arutati kehapindalal põhinevaks annuseks 48 mg/m² iga kahe nädala tagant kombinatsioonis AVD-ga 28-päevase tsükliks või 72 mg/m² iga kolme nädala tagant monoterapiana. (Teavet lastel tehtud kliiniliste uuringute kohta vt lõikudest 5.1 ja 5.2.)
- Lahjendatakse 150 ml infusioonilahuses ja manustatakse intravenoosse infusioonina 30 minuti jooksul.
- Patsientidel kehamassiga üle 100 kg tuleb annust arvutada 100 kg alusel.

Hävitamine

ADCETRIS on ette nähtud ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

7. MÜÜGILOA HOIDJA

Takeda Pharma A/S
Delta Park 45
2665 Vallensbaek Strand
Taani
medinfoEMEA@takeda.com

8. MÜÜGILOA NUMBER

EU/1/12/794/001

9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 25. oktoober 2012

Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. september 2021

10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:

<http://www.ema.europa.eu>.

II LISA

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJAD JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA

Bioloogilise toimeaine tootjate nimed ja aadressid

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Šveits

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

Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED

• Perioodilised ohutusaruanded

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD

• Riskijuhtimiskava

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmeid läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

III LISA
PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT

A. PAKENDI MÄRGISTUS

VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

KARP

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

ADCETRIS 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
brentuksimabvedotiin

2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks viaal sisaldab 50 mg brentuksimabvedotiini.

Pärast lahustamist sisaldab üks viaal 5 mg/ml brentuksimabvedotiini.

3. ABIAINED

Abiained: sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, α,α -trehaloosdihüdraat, polüsorbaat 80.

Täiendavat informatsiooni vaadake pakendi infolehest.

4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber

1 viaal

5. MANUSTAMISVIIS JA –TEE(D)

Intravenoosne pärast lahustamist ja lahjendamist.

Lugege pakendi infolehte.

6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

8. KÕLBLIKUSAEG

EXP

9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED

Hoida külmkapis.
Mitte hoida sügavkülmas.
Hoida vial väliskarbis valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT VAJADUSELE**

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADRESS

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

12. MÜÜGILOA NUMBER (NUMBRID)

EU/1/12/794/001

13. PARTII NUMBER

Lot

14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED

Retseptiravim

15. KASUTUSJUHEND**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille mitte lisamiseks on vastuvõetav.

17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D-vöötкод

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED

PC
SN
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL
SISEPAKENDIL**

VIAALI ETIKETT

1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)

ADCETRIS 50 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber
brentuksimabvedotiin
i.v. manustamiseks

2. MANUSTAMISVIIS

Intravenoosseks manustamiseks pärast lahustamist ja lahjendamist.

3. KÕLBLIKKUSAEG

EXP

4. PARTII NUMBER

Lot

5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI

50 mg

6. MUU

B. PAKENDI INFOLEHT

Pakendi infoleht: teave patsiendile

Adcetris 50 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber brentuksimabvedotiin

Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arstiga.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

Infolehe sisukord

1. Mis ravim on Adcetris ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne Adcetrise kasutamist
3. Kuidas Adcetrise manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas Adcetrise säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

1. Mis ravim on Adcetris ja milleks seda kasutatakse

Adcetris sisaldab toimeainena vähivastast ainet **brentuksimabvedotiini**, mis koosneb vähirakke hävitava ainega seotud monoklonaalsest antikehast. Monoklonaalne antikeha viib selle aine vähirakkudeni. Monoklonaalne antikeha on valk, mis tunneb ära teatavad vähirakud.

Hodgkini lümfoom, süsteemne anaplastiline suurearakuline lümfoom ja naha T-rakuline lümfoom on valgeid vereliblesid mõjutavad vähitüübid.

Klassikalise Hodgkini lümfoomi korral tekivad raku pinnal teatavad valgud, mis erinevad mitteklassikalisest Hodgkini lümfoomist.

Adcetrise kasutatakse kauglearenenud klassikalise Hodgkini lümfoomiga varem ravimata patsientide raviks. Adcetrise manustatakse teile koos doksorubiitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga, mis on teised Hodgkini lümfoomi raviks kasutatavad keemiaravi ravimid.

Adcetrise kasutatakse ainsa ravimina ka teatavate riskiteguritega patsientidel klassikalise Hodgkini lümfoomi taastekkimise tõenäosuse vähendamiseks pärast autoloogsete tüvirakkude siirdamist.

Adcetrise kasutatakse ainsa ravimina ka klassikalise Hodgkini lümfoomi raviks, mis on:

- tulnud tagasi pärast teie enda tervete tüvirakkude infundeerimist teie organismi (autoloogsete tüvirakkude siirdamine) või ei ole sellele ravile allunud või
- tulnud tagasi pärast vähemalt kaht varasemat vähiravi või ei allunud neile ravidele patsientidel, kellele ei saa kasutada mõnda muud vähiravi kombinatsiooni või kellele ei saa autoloogseid tüvirakke siirdada.

Süsteemne anaplastiline suurearakuline lümfoom on mitte-Hodgkini lümfoomi tüüp, mis esineb lümfisõlmedes ja/või ülejäänud kehaosades.

Adcetrise kasutatakse eelnevalt ravimata süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomiga patsientide raviks. Adcetrise võidakse teile manustada koos tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga, mis on teised keemiaravi ravimid, mida nende haiguste raviks kasutatakse.

Adcetrise kasutatakse ka süsteemse anaplastilise suurearakulise lümfoomi raviks, mis:

- ei ole allunud muud tüüpi vähiravidele või
- on tulnud pärast varasemat vähiravi tagasi.

Naha T-rakuline lümfoom on teatud tüüpi valgevererakkude (T-rakkude) vähk, mis peamiselt kahjustab nahka. Adcetrise kasutatakse naha T-rakulise lümfoomi raviks juhul, kui raku pinnal esineb teatud tüüpi valk.

Adcetrise kasutatakse naha T-rakulise lümfoomi raviks patsientidel, kes on varem saanud vähemalt üht vereringesse manustatavat vähivastast ravimit.

2. Mida on vaja teada enne Adcetrise kasutamist

Adcetrise ei tohi kasutada

- kui olete brentuksimabvedotiini või selle ravimi mis tahes koostisosa(de) (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui te kasutate praegu vähiravimit bleomütsiini.

Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Selle ravimi esmakordsel saamisel ja ravikuuri ajal öelge oma arstile:

- kui teil esineb segasust, mõtlemishäireid, mälu halvenemist, nägemise ähmastumist või halvenemist, jõu vähenemist, ühe käe või jala taatele allumise või tundlikkuse vähenemist või kõnnaku muutust või tasakaaluhäireid, sest need võivad olla tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva ajuseisundi progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) sümptomid. Nende sümptomite esinemisel enne ravi alustamist selle ravimiga öelge arstile kohe, kui neis sümptomites tekib muutusi. Peate teavitama oma ravist ka oma partnerit või hooldajaid, sest nad võivad märgata sümptomeid, millest te ise ei ole teadlik;
- kui teil on tugev või püsiv kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamise või ilma, kuna need võivad olla tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeda võiva seisundi, mida teatakse kui pankreatiiti (kõhunäärme põletik), sümptomiteks;
- kui teil on esmakordselt tekkinud või süvenenud hingamisraskus või köha, sest need võivad olla tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva tüsistuse (kopsudele avalduva toksilisuse) nähud;
- kui te võtate või olete varem võtnud ravimeid, mis võivad mõjutada teie immuunsüsteemi, näiteks saanud keemiaravi või immunosupressiivseid aineid;
- kui teil on või arvate, et teil on infektsioon. Teatavad infektsioonid võivad olla tõsised ja olla põhjustatud viirustest, bakteritest või muudest teguritest, mis võivad olla eluohtlikud;
- kui teil esineb vilistavat hingamist või hingamisraskusi, nõgestõbe, kihelust või turset (infusioonireaktsiooni tunnused). Lähemat teavet vt punktist "Infusiooniga seotud reaktsioonid" lõigus 4;
- kui teil on probleeme muutustega naha tundlikkuses, eriti käe- või jalalabadel, nt tuimust, kipitustunnet, põletustunnet, valu, ebamugavustunnet või nõrkust (neuropaatia);
- kui teil esineb peavalusid, väsimustunnet, pearinglust, kahvatust (aneemia) või ebatavalist veritsemist või nahaaluseid verevalumeid, tavalisest pikemat veritsemist pärast vereproovi võtmist või igemete veritsemist (trombotsütopeenia);
- kui teil tekivad külmavärinad või värisemine või soojatunne; sellisel juhul mõõtke oma kehatemperatuuri, sest teil võib olla palavik. Palavik koos vere valgeliblede vähesusega võib olla tõsise infektsiooni näht;
- kui teil esineb pearinglust, urineerimise vähenemist, segasust, oksendamist, iiveldust, turset, õhupuudust või südame rütmihäireid (see võib olla potentsiaalselt eluohtlik tüsistus, mida nimetatakse tuumori lüüsi sündroomiks);
- kui teil tekivad gripilaadsed sümptomid, millele järgneb valulik punetav või punakaslilla lööve, mis levib ja muutub villiliseks sealhulgas ulatuslikuks naha koorumiseks, mis võib olla eluohtlik (see võib olla tõsine nahareaktsioon, mida nimetatakse Stevensi-Johnsoni sündroomiks ja toksiliseks epidermaalnekrolüüsiks);
- kui teil tekib laialdane lööve, kõrge palavik ja lümfisõlmede suurenemine (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkuse sündroom);

- kui teil tekib või süveneb kõhuvalu, iiveldus, oksendamine, kõhukinnisus, sest need võivad olla tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva mao või sooltega seotud tüsistuse (seedetrakti tüsistused) nähud;
- kui teil on maksaanalüüside tulemustes kõrvalekaldeid, sest see võib olla seotud tõsise ja potentsiaalselt surmaga lõppeva maksakahjustusega (hepatotoksilisus). Maksakahjustuse tekkimise riski võivad suurendada maksahaigus ja muud Adcetrise võtmise alustamisel olemasolevad haigused, samuti mõned samaaegselt kasutatavad ravimid;
- kui teil tekib väsimustunne, sage urineerimine, suurenenud janu, suurenenud söögiisu koos soovimatu kehakaalu vähenemisega või ärrituvus (hüperglükeemia);
- kui teil tekib infusiooni ajal infusioonikohal või selle ümber põletustunne, valu või valulikkus, võib see viidata Adcetrise lekkimisele veresoonest välja. Teavitage sellest viivitamatult arsti või meditsiiniõde. Kui Adcetris on lekkinud veresoonest välja, võivad mõne päeva või nädala jooksul pärast infusiooni tekkida naha punetus, valu, värvimuutus, turse, villid, naha koorumine või naha süvakihtide infektsioon (tselluliit);
- kui teil on neeru- või maksaprobleeme.

Teie arst teeb teile regulaarseid vereanalüüse, et veenduda, et teil on ohutu seda ravimit kasutada.

Muud ravimid ja Adcetris

Teatage oma arstile, kui te võtate või olete hiljuti võtnud või kavatsete võtta mis tahes muid ravimeid. See puudutab ka taimseid ravimeid ja retseptita ostetud ravimeid.

Rasedus, imetamine ja viljakus

Teie ja teie partner peate kasutama ravi ajal selle ravimiga kaht efektiivset rasestumisvastast meetodit. Naised peavad jätkama rasestumisvastaste vahendite kasutamist 6 kuu jooksul pärast Adcetrise viimast annust.

Seda ravimit ei tohi kasutada raseduse ajal, välja arvatud juhul, kui teie ja teie arst otsustate, et selle kasu teile kaalub üles võimaliku riski sündimata lapsele.

Kui te olete rase või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, on tähtis pidada enne selle ravimi saamist ja ravi ajal nõu oma arstiga.

Kui te imetate last, pidage enne selle ravimi saamist nõu oma arstiga selle üle, kas te võite seda saada.

Selle ravimiga ravitaval meestel on soovitatav lasta enne ravi oma spermat külmutada ja hoiule panna. Meestel on soovitatav mitte viljastada last ravi ajal selle ravimiga ja kuni 6 kuu jooksul pärast selle ravimi viimast annust.

Autojuhtimine ja masinatega töötamine

Teie ravi võib mõjutada teie võimet juhtida autot või kasutada masinaid. Kui tunnete end ravi ajal halvasti, ärge juhtige autot ega kasutage masinaid.

Adcetris sisaldab naatriumi

Ravim sisaldab 13,2 mg naatriumi (söögisoola peamine koostisosa) ühes viaalis. See on võrdne 0,7%-ga naatriumi maksimaalsest soovitatud ööpäevasest toiduga saadavast kogusest täiskasvanutel.

3. Kuidas Adcetrise manustatakse

Kui teil on küsimusi selle ravimi kasutamise kohta, küsige arstilt või meditsiiniõelt, kes teile ravimit manustab.

Annus ja manustamise sagedus

Selle ravimi annus sõltub teie kehakaalust.

- Adcetrise tavaline annus manustamisel kombinatsioonis doksorubiitsiini, vinblastiini ja dakarbasiiniga on 1,2 mg/kg, mida manustatakse iga 2 nädala järel 6 kuu jooksul.
- Adcetrise tavaline annus manustamisel kombinatsioonis tsüklofosfamiidi, doksorubiitsiini ja prednisooniga on 1,8 mg/kg, mida manustatakse iga 3 nädala järel umbes 4...6 kuud.

Lisateavet nende Adcetrisega koos antavate ravimite kombinatsioonide kasutamise ja toimete kohta lugege nende ravimite pakendi infolehest. Pärast Adcetrise esimese annuse manustamist kombinatsioonis keemiaraviga võib teie arst manustada teile ka ravimit, mis aitab vältida neutropeenia (vere valgeliblede arvu vähenemine) tekkimist või vähendada selle raskust, kuna see võib suurendada infektsioonide tekkimise riski. Öelge oma arstile, kui teil on neeru- või maksahäireid, sest teie arst võib vähendada teie algannust või võib Adcetrist mitte soovitada.

- Adcetrise tavaline algannus ainsa ravimina kasutamisel on 1,8 mg/kg, mida manustatakse üks kord iga 3 nädala järel mitte kauem kui üks aasta. Kui teil on neeru- või maksaprobleemid, võib teie arst vähendada teie algannust kuni 1,2 mg/kg.

Adcetrist võib manustada ainult täiskasvanutele. See ei ole ette nähtud kasutamiseks lastel.

Kuidas Adcetrist manustatakse

Seda ravimit manustatakse teile veeni infusioonina (intravenoosselt). Seda manustab teile arst või meditsiiniõde 30 minuti jooksul. Teie arst või meditsiiniõde ka jälgib teid infusiooni ajal ja pärast seda.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arstiga.

4. Võimalikud kõrvaltoimed

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki.

Infusiooniga seotud reaktsioonid

Seda tüüpi ravimid (monoklonaalsed antikehad) võivad põhjustada näiteks järgmisi infusioonireaktsioone:

- lööve;
- õhupuudus;
- hingamisraskused;
- köha;
- pitsitustunne rindkeres;
- palavik;
- seljavalu;
- külmavärinad;
- peavalu;
- iiveldus või oksendamine.

Infusioonireaktsioone selle ravimi suhtes võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st.

Seda tüüpi reaktsioonid tekivad üldjuhul mõne minuti või mitme tunni jooksul pärast infusiooni lõppu. Need võivad tekkida ka hiljem kui mõne tunni möödumisel infusiooni lõpetamisest, kuid seda juhtub aeg-ajalt. Need infusioonireaktsioonid (tuntud ka kui anafülaktilised reaktsioonid) võivad olla tõsised

või isegi surmaga lõppeda. Ei ole teada, kui sageli on selle ravimi infusiooniga seotud reaktsioonid tõsised või surmaga lõppevad.

Teile võidakse anda ka muid ravimeid, näiteks

- antihistamiine, kortikosteroide või paratsetamooli,

et aidata vähendada eespool mainitud reaktsioone, kui teil on neid seda tüüpi ravimite saamisel varem tekkinud.

Kui arvate, et teil on varem mõni sarnane reaktsioon tekkinud, öelge seda arstile ENNE selle ravimi saamist.

Kui teil tekib infusiooniga seotud reaktsioone (nagu eespool mainitud), võib teie arst katkestada selle ravimi manustamise ja alustada toetavat ravi.

Kui teil alustatakse infusiooni uuesti, võib arst teil pikendada infusiooni manustamise aega, et see oleks teile paremini talutav.

Kui märkate mõnda järgmistest sümptomitest, öelge seda kohe arstile, sest mõni neist võib olla tõsise või võimaliku eluohtliku seisundi näht:

- progresseeruva multifokaalse leukoentsefalopaatia (PML) sümptomid, näiteks segasus, mõtlemishäired, mälu halvenemine, nägemise ähmastumine või halvenemine, jõu vähenemine, ühe käe või jala tahtele allumise või tundlikkuse vähenemine või kõnnaku muutus või tasakaaluhäired (üksikasjalikum teave vt lõik 2) (esineb vähem kui 1 inimesel 100-st);
- kõhunäärme põletiku (pankreatiit) sümptomid, näiteks tugev ja püsiv kõhuvalu koos iivelduse ja oksendamisega või ilma (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st);
- õhupuudus või köha (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- gripilaadsed sümptomid, millele järgneb valulik punetav või punakaslilla lööve, mis levib ja muutub villiliseks sealhulgas ulatuslikuks naha koorumiseks (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st);
- kimpimismeele või tundlikkuse muutus, eriti nahal, tuimus, kipitus, ebamugavustunne, põletustunne, nõrkus või valu käe- või jalalabades (neuropaatia; võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- nõrkustunne (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- kõhukinnisus (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- kõhulahtisus, oksendamine (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- külmavärinad või värisemine (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st);
- väsimustunne, sage urineerimine, suurenenud janu, suurenenud söögiisu koos soovimatu kehakaalu vähenemisega ning ärrituvus (need võivad olla hüperglükeemia nähud, mida võib esineda kuni 1 inimesel 10-st);
- ebatavaline veritsemine või nahaalused verevalumid, tavalisest pikem veritsemine pärast vereproovi võtmist või igemete veritsemine (need võivad olla trombotsütopeenია nähud, mida võib esineda kuni 1 inimesel 10-st);
- peavalud, pearinglus, kahvatus (need võivad olla aneemia nähud, mida võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st);
- laialdane lööve, kõrge palavik ja lümfisõlmede suurenemine (DRESS-sündroom või ravimi ülitundlikkuse sündroom) (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel).

Teil võib tekkida järgmisi kõrvaltoimeid:

Ainult Adcetrise kasutamisel on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st):

- vere valgeliblede arvu vähenemine;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kehakaalu vähenemine;
- infektsioon;
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- kihelus;

- lihasvalu;
- liigesevalu või liigeste valulikkus ja turse.

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st):

- kopsupõletik;
- valulikud kreemikaskollased kõrgemad laigud suus (soor);
- trombotsüütide arvu vähenemine;
- pearinglus;
- villid, mis võivad kattuda kooriku või kärnaga;
- veresuhkru taseme tõus;
- maksaensüümide taseme tõus;
- juuste ebataoline väljalangemine või hõrenemine.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st):

- tuumori lüüsi sündroom – potentsiaalselt eluohtlik seisund, mille puhul võivad tekkida pearinglus, urineerimise vähenemine, segasus, oksendamine, iiveldus, turse, õhupuudus või südame rütmihäired;
- uus tsütomegaloviirusinfektsioon või selle kordumine;
- infektsioon veres (sepsis) ja/või septiline šokk (sepsise eluohtlik vorm);
- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekrolüüs – harvaesinev tõsine kahjustus, mille puhul võivad tekkida gripilaadsed sümptomid, millele järgneb valulik punetav või punakaslilla lööve, mis levib ja muutub villiliseks sealhulgas ulatuslikuks naha koorumiseks;
- vere valgeliblede arvu langus koos palavikuga;
- närvide ja närvilõpmete kahjustus (demüeliniseeriv polüneuropaatia).

Teadmata kõrvaltoimed (esinemissagedust ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel):

- ravimi väljavool veenist ümbritsevasse kudesse (nimetatakse ka ekstravasatsiooniks). Infusioonikohal või selle ümber võib tekkida ekstravasatsioon mis võib põhjustada naha punetust, valu, värvimuutust, turset, villide teket naha koorumist või naha süvakihtide infektsiooni (tselluliiti).

Adcetrise kasutamisel kombinatsioonis keemiaravi ravimitega on esinenud järgmisi kõrvaltoimeid:

Väga sagedad kõrvaltoimed (võib esineda rohkem kui 1 inimesel 10-st)

- vere valgeliblede arvu vähenemine;
- vere valgeliblede arvu vähenemine koos palavikuga;
- ülemiste hingamisteede infektsioon;
- kehakaalu langus;
- infektsioon;
- iiveldus;
- kõhuvalu;
- juuste ebataoline väljalangemine või hõrenemine;
- lihasevalu;
- liigesevalu või liigeste valulikkus ja turse;
- pearinglus;
- isu halvenemine;
- unetus;
- luuvalu;
- villid, mis võivad kattuda kooriku või kärnaga.

Sagedad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 10-st)

- vereinfektsioon (sepsis) ja/või septiline šokk (sepsise eluohtlik vorm);
- kopsupõletik;
- suuhaavand või -põletik;
- valulikud kreemikaskollased kõrgemad laigud suus (soor);
- trombotsüütide arvu vähenemine veres;
- sügelus;

- veresuhkru sisalduse suurenemine;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus.

Aeg-ajalt esinevad kõrvaltoimed (võib esineda kuni 1 inimesel 100-st)

- tuumori lüüsi sündroom – potentsiaalselt eluohtlik seisund, mille puhul võivad tekkida peeringlus, urineerimise vähenemine, segasus, oksendamine, iiveldus, turse, õhupuudus või südame rütmihäired;
- Stevensi-Johnsoni sündroom ja toksiline epidermaalnekrolüüs – harvaesinev tõsine kahjustus, mille puhul võivad tekkida gripilaadsed sümptomid, millele järgneb valulik punetav või punakaslilla lööve, mis levib ja muutub villiliseks sealhulgas ulatuslikuks naha koorumiseks;
- uus tsütomegaloviirusinfektsioon või selle kordumine.

Kui olete vanem patsient (≥ 65 -aastane) võib teil tekkida kõrvaltoimeid sagedamini.

Kõrvaltoimetest teatamine

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arstiga. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

5. Kuidas Adcetrise säilitada

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali etiketil ja karbil pärast märget „EXP“. Kõlblikkusaeg viitab selle kuu viimasele päevale.

Avamata viaal: hoida külmkapis (2 °C...8 °C). Mitte hoida sügavkülmas. Hoida viaal väliskarbis valguse eest kaitstult.

Lahus pärast manustamiskõlblikuks muutmist: kasutage kohe või hoidke külmkapis (2 °C...8 °C) ja kasutage 24 tunni jooksul.

Ärge kasutage seda ravimit, kui täheldate lahuses enne manustamist osakesi või värvimuutust.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Teie arst või meditsiiniõde hävitab selle ravimi. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

6. Pakendi sisu ja muu teave

Mida Adcetrise sisaldab

- Toimeaine on brentuksimabvedotiin. Iga viaal sisaldab 50 mg brentuksimabvedotiini. Pärast lahustamist sisaldab 1 ml lahust 5 mg Adcetrise.
- Teised koostisosad on sidrunhappe monohüdraat, naatriumtsitraatdihüdraat, α,α -trehaloosdihüdraat ja polüsorbaat 80. Lisateavet naatriumi kohta vt lõik 2.

Kuidas Adcetrise välja näeb ja pakendi sisu

Adcetrise on valge või valkjalt infusioonilahuse kontsentratsiooni käärit või pulber, mida turustatakse klaasviaalis.

Igas Adcetrise pakendis on üks viaal.

Müügiloa hoidja

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

Tootja

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

België/Belgique/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

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

Deutschland

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

Eesti

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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

Malta

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

Nederland

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

Norge

Takeda AS
Tlf: +47 800 800 30
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

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

Infoleht on viimati kooskõlastatud.

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele:

Jälgitavus

Bioloogiliste ravimpreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

Hävitamine

Adcetris on mõeldud ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Lahustamisjuhend

Iga ühekordselt kasutatav viaal tuleb lahustada 10,5 ml süsteveega, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 5 mg/ml. Iga viaal sisaldab Adcetrist 10% liiaga, see on 55 mg viaali kohta, ja lahustatud kogumaht on 11 ml.

1. Suunake veejuga vastu viaali seina, mitte otse kämbule.
2. Lahustamiseks keerutage viaali ettevaatlikult. MITTE LOKSUTADA.
3. Valmistatud lahus on viaalis selge või veidi veiklev värvitu lahus, mille lõplik pH on 6,6.
4. Valmistatud lahust tuleb visuaalselt kontrollida selles leiduvate lahustumata võõrosakeste ja/või lahuse värvuse suhtes. Mõlemal eelpoolnimetatud juhul peate ravimi ära viskama.

Infusioonilahuse valmistamine

Viaali(de)st tuleb võtta sobiv kogus lahustatud Adcetrist ja lisada infusioonikotti, mis sisaldab naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahust, et saada lõplikuks kontsentratsiooniks 0,4...1,2 mg/ml Adcetrist. Soovitav infusioonilahuse maht on 150 ml. Lahustatud Adcetrist võib lahjendada ka 5% dekstroosi süstelahusega või Ringeri laktaadi süstelahusega.

Adcetrist sisaldava lahuse segamiseks keerake infusioonikotti ettevaatlikult alaspidi. MITTE LOKSUTADA.

Kasutamata jäänud viaali sisu tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

Ärge lisage valmistatud Adcetrise infusioonilahusele ega intravenoosse infusiooni komplekti muid ravimeid. Pärast kasutamist tuleb infusioonisüsteemi loputada naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) süstelahusega, 5% dekstroosi süstelahusega või Ringeri laktaadi süstelahusega.

Pärast lahjendamist infundeerige Adcetrise lahus kohe soovitatava infusioonikiirusega.

Lahuse säilitusaeg alates lahustamisest kuni infundeerimiseni ei tohi ületada 24 tundi.