

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADCETRIS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

50 mg brentuximab-vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldást követően (lásd 6.6 pont) az oldat 5 mg brentuximab-vedotint tartalmaz milliliterenként.

Az ADCETRIS egy antitest-gyógyszer konjugátum, amely egy CD30-ellenes monoklonális antitest (kínai hörcsög ováriumsejtjeiben rekombináns DNS technológiával termelt rekombináns, kimérikus G1 immunglobulin [IgG1]) és ahhoz kovalens kötéssel kapcsolódó mikrotubulus-gátló szer, a monometil-aurisztatin E (MMAE) kombinációjából áll.

Ismert hatású segédanyag

Körülbelül 13,2 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér por vagy pogácsává összetapadt por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

Hodgkin-lymphoma

Az ADCETRIS korábban nem kezelt, CD30+ III. vagy IV. stádiumú Hodgkin-lymphomában (HL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott doxorubicinnel, vinblasztinnal és dakarbazinnal (AVD) kombinálva (lásd 4.2 és 5.1 pont).

Az ADCETRIS CD30+ HL-ben szenvedő olyan felnőtt betegek kezelésére javallott, akiknél az autológ őssejttranszplantációt (*autologous stem cell transplant* [ASCT]) követően fokozott a kiújulás vagy a progresszió kockázata (lásd 5.1 pont).

Az ADCETRIS kiújuló vagy terápiareszisztens CD30+ Hodgkin-lymphomában (HL) szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott:

1. ASCT-t követően vagy
2. legalább két korábbi kezelést követően, amennyiben az ASCT vagy a kombinációs kemoterápia nem kezelési lehetőség.

Szisztémás anaplasztikus nagysejtes lymphoma

Az ADCETRIS korábban nem kezelt szisztémás anaplasztikus nagysejtes lymphomában (sALCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal (CHP) kombinálva (lásd 5.1 pont).

Az ADCETRIS kiújuló vagy terápiarezisztens sALCL-ben szenvedő, felnőtt betegek kezelésére javallott.

Cutan T-sejtes lymphoma

Az ADCETRIS CD30+ cutan T-sejtes lymphomában (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott legalább 1 előzetesen végzett, szisztémás terápiát követően (lásd 5.1 pont).

4.2 Adagolás és alkalmazás

Az ADCETRIS daganatellenes gyógyszerek alkalmazásában megfelelő tapasztalattal rendelkező orvos felügyelete mellett adagolandó.

Adagolás

Korábban nem kezelt HL

Az ajánlott dózis kemoterápiával (doxorubicin [A], vinblasztin [V] és dakarbazin [D] [AVD]) kombinálva 1,2 mg/ttkg, intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt, a 28 napos ciklusok 1. és 15. napján beadva, 6 cikluson át (lásd 5.1 pont).

Granulocyta-kolónia-stimuláló növekedési faktor adásával (G-CSF) primer profilaxis javasolt az első dózistól kezdődően minden korábban nem kezelt HL-ben szenvedő, kombinációs kezelésben részesülő felnőtt beteg esetében (lásd 4.4 pont).

Olvassa el a korábban nem kezelt HL-ben szenvedő betegek kezelésére az ADCETRIS-sel kombinációban adott kemoterápiás szerek alkalmazási előírását.

Relapszus vagy progresszió fokozott kockázatát mutató HL

Az ajánlott dózis 3 hetenként 1,8 mg/ttkg, intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt beadva.

Az ADCETRIS-kezelést az ASCT-ből való felépülést követően klinikai megítélés alapján kell megkezdeni. Ezeknek a betegeknek legfeljebb 16 ciklust (lásd 5.1 pont) kell kapniuk.

Kiújuló vagy terápiarezisztens HL

Az ajánlott dózis 3 hetenként 1,8 mg/ttkg intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt beadva.

Az ajánlott kezdő adag olyan betegek esetén, akik korábban már reagáltak ADCETRIS-kezelésre, 3 hetenként 1,8 mg/ttkg, 30 perc alatt, intravénás infúzióként beadva. Alternatívaként a kezelés megindítható az utolsó tolerált dózisban (lásd 5.1 pont).

A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatandó (lásd 4.4 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek a betegsége stabilizálódik vagy javul, legalább 8 ciklust, de legfeljebb 16 ciklust (körülbelül 1 év) kell kapniuk (lásd 5.1 pont).

Korábban nem kezelt sALCL

Az ajánlott dózis kemoterápiával (ciklofoszfamid [C], doxorubicin [H] és prednizon [P]; [CHP]) kombinálva 1,8 mg/ttkg, intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt, 3 hetente beadva, 6–8 cikluson át (lásd 5.1 pont).

G-CSF adásával primer profilaxis javasolt az első dózistól kezdődően minden korábban nem kezelt sALCL-ben szenvedő, kombinációs kezelésben részesülő felnőtt beteg esetében (lásd 4.4 pont).

Olvassa el a korábban nem kezelt sALCL-ben szenvedő betegek kezelésére az ADCETRIS-szel kombinációban adott kemoterápiás szerek alkalmazási előírását.

Kiújuló vagy terápiareszisztens sALCL

Az ajánlott dózis 3 hetenként 1,8 mg/ttkg, intravénás infúzó formájában, 30 perc alatt beadva.

Az ajánlott kezdő adag olyan betegek esetén, akik korábban már reagáltak ADCETRIS-kezelésre, 3 hetenként 1,8 mg/ttkg, 30 perc alatt, intravénás infúzióként beadva. Alternatívaként a kezelés megindítható az utolsó tolerált dózisban (lásd 5.1 pont).

A kezelés a betegség progressziójáig vagy elfogadhatatlan toxicitás kialakulásáig folytatandó (lásd 4.4 pont).

Azoknak a betegeknek, akiknek a betegsége stabilizálódik vagy javul, legalább 8 ciklust, de legfeljebb 16 ciklust (körülbelül 1 év) kell kapniuk (lásd 5.1 pont).

CTCL

Az ajánlott dózis 3 hetenként 1,8 mg/ttkg, intravénás infúzó formájában, 30 perc alatt beadva.

A CTCL-ben szenvedő betegeknek legfeljebb 16 ciklust kell kapniuk (lásd 5.1 pont).

Általános információk

Amennyiben a beteg testtömege meghaladja a 100 kg-ot, a gyógyszer dózisének 100 kg-ra kell kiszámolni (lásd 6.6 pont).

A kezelés minden egyes dózisának beadását megelőzően szükséges a vérkép ellenőrzése (lásd 4.4 pont).

A betegeket az infúzió beadása alatt és azt követően megfigyelés alatt kell tartani (lásd 4.4 pont).

Dózismódosítások

Neutropenia

Amennyiben a kezelés során neutropenia alakul ki, az a dózis elhalasztásával kezelendő. Az 1. táblázat, illetve a 2. táblázat bemutatja a megfelelő adagolási javaslatokat monoterápia, illetve kombinációs terápia alkalmazásakor (lásd még 4.4 pont).

1. táblázat: Adagolási javaslatok neutropenia esetén, monoterápia alkalmazásakor

A neutropenia súlyossági foka (tünetek és vizsgálati eredmények [a CTCAE ^a leírásának rövidítése])	Az adagolási rend módosítása
1. súlyossági fokozat (< a normál érték alsó határa – 1500/mm ³ < a normál érték alsó határa – 1,5 × 10 ⁹ /l) vagy 2. súlyossági fokozat (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 × 10 ⁹ /l)	Ugyanolyan dózissal és adagolási rend szerint folytatandó.
3. súlyossági fokozat (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l) vagy 4. súlyossági fokozat (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	A dózis addig halasztandó, amíg a toxicitás visszatér a legfeljebb 2. súlyossági fokozatra vagy a kiindulási szintre, majd a kezelés ugyanolyan dózisban és adagolási rend szerint folytatandó ^b . A rákövetkező ciklusok során megfontolandó a G-CSF-fel vagy GM-CSF-fel végzett kiegészítő kezelés azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. súlyossági fokozatú neutropenia jelentkezik.

^a. A súlyossági fokozat az Egyesült Államok Rákellenes Intézetének (NCI – *National Cancer Institute*) Nemkivánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [CTCAE] 3.0 változata alapján került megállapításra; lásd Neutrophilek/granulocyták.

^b. Azoknál a betegeknél, akiknél 3. vagy 4. súlyossági fokozatú lymphopenia alakul ki, a kezelés megszakítás nélkül folytatható.

2. táblázat: Adagolási javaslatok neutropenia esetén, kombinációs terápia alkalmazásakor

A neutropenia súlyossági foka (tünetek és vizsgálati eredmények [a CTCAE ^a leírásának rövidítése])	Az adagolási rend módosítása
1. súlyossági fokozat (< a normál érték alsó határa – 1500/mm ³ < a normál érték alsó határa – 1,5 × 10 ⁹ /l) vagy 2. súlyossági fokozat (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 × 10 ⁹ /l) 3. súlyossági fokozat (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 × 10 ⁹ /l) vagy 4. súlyossági fokozat (< 500/mm ³ < 0,5 × 10 ⁹ /l)	G-CSF adásával primer profilaxis javasolt az első dózistól kezdődően minden kombinációs kezelésben részesülő felnőtt beteg esetében. Ugyanolyan dózissal és adagolási rend szerint folytatandó.

^a. A súlyossági fokozat az Egyesült Államok Rákellenes Intézetének (NCI – *National Cancer Institute*) Nemkivánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [CTCAE] 4.03 változata alapján került megállapításra; lásd Neutrophilek/granulocyták.

Perifériás neuropathia

Ha a kezelés ideje alatt szenzoros vagy motoros neuropathia alakul ki, vagy súlyosbodik, a 3., illetve 4. táblázatban bemutatott megfelelő adagolási javaslatok követendők monoterápia, illetve kombinációs terápia alkalmazásakor (lásd 4.4 pont).

3. táblázat: Adagolási javaslatok új vagy súlyosbodó szenzoros vagy motoros perifériás neuropathia esetén, monoterápia alkalmazásakor

A szenzoros vagy motoros perifériás neuropathia súlyossága (tünetek és vizsgálati eredmények [a CTCAE ^a leírásának rövidítése])	A dózis és az adagolási rend módosítása
1. súlyossági fokozat (paraesthesia és/vagy reflexkiesés, funkcióvesztés nélkül)	Ugyanolyan dózissal és adagolási rend szerint folytatandó.
2. súlyossági fokozat (a funkciókat rontja, de nem akadályozza a szokásos napi tevékenységeket)	A dózis addig halasztandó, amíg a toxicitás visszatér a legfeljebb 1. súlyossági fokozatra vagy a kiindulási szintre, majd a kezelés háromhetente 1,2 mg/ttkg-os, csökkentett és legfeljebb 120 mg-os dózisban újratezendő.
3. súlyossági fokozat (a szokásos napi tevékenységeket is akadályozza)	A dózis addig halasztandó, amíg a toxicitás visszatér a legfeljebb 1. súlyossági fokozatra vagy a kiindulási szintre, majd a kezelés háromhetente 1,2 mg/ttkg-os, csökkentett és legfeljebb 120 mg-os dózisban újratezendő.
4. súlyossági fokozat (mozgáskorlátozottságot okozó szenzoros neuropathia, illetve életveszélyes vagy paralyssist okozó motoros neuropathia)	A kezelés befejezendő.

^a. A súlyossági fokozat az Egyesült Államok Rákellenes Intézetének (NCI – *National Cancer Institute*) Nemkivánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [CTCAE] 3.0 változata alapján került megállapításra; lásd *Neuropathy motor; neuropathy: sensory; and neuropathic pain*.

4. táblázat: Adagolási javaslatok új vagy súlyosbodó szenzoros vagy motoros perifériás neuropathia esetén, kombinációs terápia alkalmazásakor

	Kombinációs terápia AVD-vel	Kombinációs terápia CHP-vel
A szenzoros vagy motoros perifériás neuropathia súlyossága (tünetek és vizsgálati eredmények [a CTCAE^a leírásának rövidítése])	A dózis és az adagolási rend módosítása	A dózis és az adagolási rend módosítása
1. súlyossági fokozat (paraesthesia és/vagy reflexkiesés, funkcióvesztés nélkül)	Ugyanolyan dózissal és adagolási rend szerint folytatandó.	Ugyanolyan dózissal és adagolási rend szerint folytatandó.
2. súlyossági fokozat (a funkciókat rontja, de nem akadályozza a szokásos napi tevékenységeket)	Csökkentse a dózist 2 hetente 0,9 mg/ttkg-ra, illetve legfeljebb 90 mg-ra.	<u>Szenzoros neuropathia:</u> A kezelés ugyanolyan dózissal folytatandó. <u>Motoros neuropathia:</u> Csökkentse a dózist 3 hetente 1,2 mg/ttkg-ra, illetve legfeljebb 120 mg-ra.
3. súlyossági fokozat (a szokásos napi tevékenységeket is akadályozza)	Az ADCETRIS-kezelés addig halasztandó, amíg a toxicitás visszatér a legfeljebb 2. súlyossági fokozatra, majd a kezelés 2 hetente 0,9 mg/ttkg-os, csökkentett és legfeljebb 90 mg-os dózisban újratekzdendő.	<u>Szenzoros neuropathia:</u> Csökkentse a dózist 3 hetente 1,2 mg/ttkg-ra, illetve legfeljebb 120 mg-ra. <u>Motoros neuropathia:</u> A kezelés befejezendő.
4. súlyossági fokozat (mozgáskorlátozottságot okozó szenzoros neuropathia, illetve életveszélyes vagy paralysist okozó motoros neuropathia)	A kezelés befejezendő.	A kezelés befejezendő.

^a. A súlyossági fokozat az Egyesült Államok Rákellenes Intézetének (NCI – *National Cancer Institute*) Nemkívánatos eseményekre vonatkozó általános terminológiai kritériumai (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) [CTCAE] 4.03 változata alapján került megállapításra; lásd *Neuropathy motor; neuropathy: sensory; and neuropathic pain*.

Különleges betegcsoportok

Vese- és májkárosodás

Kombinációs terápia

A vesekárosodásban szenvedő betegeket az esetlegesen megjelenő mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalatok az ADCETRIS kemoterápiával kombinációban való alkalmazására vonatkozóan olyan, vesekárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél a szérum kreatinin $\geq 2,0$ mg/dl és/vagy a kreatinin-clearance, illetve a számított kreatinin-clearance ≤ 40 ml/perc. Az ADCETRIS kemoterápiával kombinációs terápiában való alkalmazását súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél kerülni kell.

A májkárosodásban szenvedő betegeket az esetlegesen megjelenő mellékhatások miatt szoros megfigyelés alatt kell tartani. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő, az ADCETRIS-t AVD-vel kombinációban kapó betegeknél a javasolt kezdő dózis 2 hetenként 0,9 mg/ttkg, intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt beadva. Enyhe fokú májkárosodásban szenvedő, az ADCETRIS-t CHP-vel kombinációban kapó betegeknél a javasolt kezdő dózis 3 hetenként 1,2 mg/ttkg, intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt beadva. Nem állnak rendelkezésre klinikai vizsgálati tapasztalatok az

ADCETRIS kemoterápiával kombinációban való alkalmazására vonatkozóan olyan, májkárosodásban szenvedő betegeknél, akiknél az összbilirubinszint $> 1,5$ -szer nagyobb volt a normál érték felső határánál (upper limit of normal, rövid. ULN) (kivéve, ha azt Gilbert-szindróma okozza), GOT (glutamát-oxálacetát-transzamináz, angolszász nyelvterületen aszpartát-aminotranszferáz [ASAT]), illetve az GPT (glutamát-piruvát-transzamináz, angolszász nyelvterületen alanin-aminotranszferáz [ALAT]) szintje > 3 -szor nagyobb az ULN-nél, illetve > 5 -ször nagyobb az ULN-nél, amennyiben ezen szintek emelkedése a HL májban való jelenlétének tulajdonítható. Az ADCETRIS kemoterápiával kombinációs terápiában való alkalmazása kerülendő olyan betegeknél, akik mérsékelt vagy súlyos fokú májkárosodásban szenvednek.

Monoterápia

Az ajánlott kezdő dózis súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél 3 hetenként 1,2 mg/ttkg, intravénás infúzióként, 30 perc alatt beadva. Vesekárosodásban szenvedő betegeknél a nemkívánatos eseményeket szorosan monitorozni kell (lásd 5.2 pont).

Az ajánlott kezdő dózis májkárosodásban szenvedő betegeknél 3 hetenként 1,2 mg/ttkg, intravénás infúzióként, 30 perc alatt beadva. Májkárosodásban szenvedő betegeknél a nemkívánatos eseményeket szorosan monitorozni kell (lásd 5.2 pont).

Idősek

Az adagolási javaslat ≥ 65 éves betegeknél megegyezik a felnőtt betegek adagolási javaslatával. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található.

Gyermekek és serdülők

Az ADCETRIS biztonságosságát és hatásosságát 18 évesnél fiatalabb gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

Az ADCETRIS ajánlott dózisát 30 perc alatt kell infúzióként beadni.

A gyógyszer alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

Az ADCETRIS nem adható be intravénás injekció vagy bólus formájában. Az ADCETRIS-t egy külön, erre a célra fenntartott intravénás kanülön keresztül kell beadni, és nem keverhető más gyógyszerekkel (lásd 6.2 pont).

4.3 Ellenjavallatok

A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.

Bleomicin és az ADCETRIS együttes alkalmazása pulmonalis toxicitást okoz (lásd 4.5 pont).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Progresszív multifokális leukoencephalopathia

Az ADCETRIS-kezelés alatt álló betegeknél a John Cunningham-vírus (JCV) reaktivációja következtében progresszív multifokális leukoencephalopathia (PML) és halál következhet be. PML-ről olyan betegek körében számoltak be, akik több korábbi kemoterápiás kezelést követően részesültek ADCETRIS-terápiában. A PML a központi idegrendszer ritka, demyelinizációval járó betegsége, ami a látens JCV-fertőzés reaktivációjának következménye, és gyakran halálos kimenetelű.

A betegeknek szorosan monitorozni kell a PML-re utaló, új vagy súlyosbodó neurológiai, kognitív vagy viselkedési tüneteket. Az ADCETRIS-t PML gyanúja esetén szüneteltetni kell. A PML kivizsgálása során javasolt neurológiai konzíliumot, gadolínium-kontrasztanyagot agyi mágneses rezonanciás képalkotó vizsgálatot, liquor JCV-DNS polimeráz láncreakciós vizsgálatot vagy JCV vírus jelenlétére utaló bizonyíték esetén agybiopsziát végezni. A negatív JCV-PCR lelet nem zárja ki a PML-t. Ha nem állítható fel egyéb diagnózis, további ellenőrzésre és kivizsgálásra lehet szükség. A PML diagnózisának igazolása esetén az ADCETRIS adagolását végleg abba kell hagyni.

Az orvosnak különösen oda kell figyelnie a PML-re utaló olyan tünetekre, melyeket a beteg esetleg nem vesz észre (például kognitív, neurológiai vagy pszichiátriai tünetek).

Pancreatitis

Acut pancreatitist figyeltek meg ADCETRIS-szel kezelt betegeknek. Jelentettek halálos kimenetelű eseteket is.

A betegeknek gondosan monitorozni kell az újonnan jelentkező vagy súlyosbodó hasi fájdalmat, mely acut pancreatitist utalhat. A beteg vizsgálatába bele tartozhat a fizikális vizsgálat, a szérumamiláz- és szérumlipázszint laboratóriumi vizsgálata, hasi képalkotó eljárások, például az ultrahang vagy más alkalmas diagnosztikai módszer. Az ADCETRIS-t acut pancreatitis bármilyen gyanúja esetén fel kell függeszteni. Az ADCETRIS-t abba kell hagyni, ha az acut pancreatitis diagnózisa igazolódik.

Pulmonalis toxicitás

ADCETRIS-t kapó betegeknek pulmonalis toxicitás, köztük pneumonitis, interstitialis tüdőbetegség és akut respirációs distressz szindróma (ARDS) eseteit jelentették, néhányat halálos kimenetellel. Bár az ADCETRIS-szel ok-okozati összefüggést nem igazoltak, a pulmonalis toxicitás kockázatát nem lehet kizárni. Újonnan jelentkező vagy súlyosbodó pulmonalis tünetek (például köhögés, dyspnoe) esetén azonnali diagnosztikus vizsgálatot kell végezni, és a betegeket megfelelően kezelni kell. Megfontolandó az ADCETRIS-kezelés felfüggesztése a kivizsgálás idejére és a tüneti javulásig.

Súlyos fertőzések és oportunist fertőzések

Az ADCETRIS-szel kezelt betegek körében súlyos fertőzéseket, például tüdőgyulladást, *Staphylococcus* okozta bacteraemiát, sepsist/septicus shockot (beleértve halálos kimenetelűeket is) és herpes zostert (övsömör), citomegalovírus (CMV) reaktivációt és oportunist fertőzéseket, például *Pneumocystis jiroveci* által okozott tüdőgyulladást és szájüregi candidiasist jelentettek. A betegeket körültekintően kell monitorozni a kezelés alatt a súlyos és oportunist fertőzések lehetséges jelentkezése miatt.

Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók

Azonnali és késői infúziós reakciókat, valamint anaphylaxiás reakciókat jelentettek.

Az infúzió beadása közben és azt követően a betegek állapotát szorosan monitorozni kell. Ha anaphylaxiás reakció alakul ki, az ADCETRIS adagolását azonnal és végleg be kell fejezni, valamint megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.

Amennyiben az infúzió beadásával kapcsolatos reakció jelentkezik, az infúzió adagolását meg kell szakítani, és megfelelő orvosi kezelést kell kezdeni. A tünetek megszűnését követően az infúziót alacsonyabb sebességgel újra lehet indítani. Azoknál a betegeknek, akiknél korábban az infúzió beadásával kapcsolatos reakció jelentkezett, a következő infúziók beadása előtt premedikáció alkalmazása szükséges. A premedikáció paracetamolból, egy antihisztaminból és egy kortikoszteroidból állhat.

Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók gyakoribbak és súlyosabbak azoknál a betegeknél, akiknél brentuximab-vedotin-ellenes antitestek mutathatók ki (lásd 4.8 pont).

Tumorlízis-szindróma

Az ADCETRIS-kezelés során tumorlízis-szindrómáról (TLS) számoltak be. Gyorsan proliferáló daganatokban szenvedő betegeknél és nagy tumortömeg esetén áll fenn a tumorlízis-szindróma kockázata. Ezeket a betegeket a legjobb orvosi gyakorlatnak megfelelően szorosan monitorozni és kezelni kell. A TLS kezelési módszerei közé tartozik az agresszív folyadékpótlás, a vesefunkció ellenőrzése, az elektrolitszint-eltérések kezelése, a húgysavszintcsökkentő kezelés és a szupportív ellátás.

Perifériás neuropathia

Az ADCETRIS okozhat mind szenzoros, mind motoros perifériás neuropathiát. Az ADCETRIS által kiváltott perifériás neuropathia jellemzően a gyógyszer kumulatív expozíciójának hatására jelentkezik, és a legtöbb esetben reverzibilis. Klinikai vizsgálatokban a betegek többségének tünetei megszűntek vagy javultak (lásd 4.8 pont). A betegeknél monitorozni kell a neuropathiás tüneteket, például a hypaesthesiát, hyperaesthesiát, paraesthesiát, diszkomfortot, égő érzést, neuropathiás fájdalmat vagy gyengeséget. Az új vagy súlyosbodó perifériás neuropathia a gyógyszer beadásának késleltetését és az ADCETRIS adagjának csökkentését, illetve a kezelés leállítását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

Hematológiai toxicitások

Az ADCETRIS okozhat 3. vagy 4. súlyossági fokozatú anaemiát, thrombocytopeniát és elhúzódó (≥ 1 hét) 3. vagy 4. súlyossági fokozatú neutropeniát. Minden egyes gyógyszerdózis beadását megelőzően teljes vérképvizsgálat elvégzése szükséges. 3. vagy 4. súlyossági fokozatú neutropenia kialakulása esetén lásd még a 4.2 pontot.

Lázás neutropenia

Az ADCETRIS-kezelés kapcsán leírták lázas neutropenia ($< 1,0 \times 10^9/l$ abszolút neutrophil-szám melletti, klinikailag vagy mikrobiológiailag dokumentált fertőzés nélküli, ismeretlen eredetű, $\geq 38,5$ °C-os láz, a CTCAE 3. változata szerint) jelentkezését. A kezelés során minden egyes gyógyszerdózis beadását megelőzően teljes vérképvizsgálat elvégzése szükséges. Lázás neutropenia kialakulása esetén a betegeket az a legjobb orvosi gyakorlatnak megfelelően szorosan monitorozni és kezelni kell.

AVD-vel vagy CHP-vel való kombinációs terápiában az előrehaladott életkor a lázas neutropenia egyik kockázati tényezője volt. Az ADCETRIS AVD-vel vagy CHP-vel való kombinációs terápiában való alkalmazása esetén az első dózistól kezdődően G-CSF-fel végzett primer profilaxis javasolt minden egyes felnőtt beteg esetében életkortól függetlenül.

Bőrt érintő súlyos mellékhatások (severe cutaneous adverse reaction, SCAR)

Az ADCETRIS-kezelés során bőrt érintő súlyos mellékhatások (SCAR-ok) – beleértve a Stevens–Johnson-szindrómát (SJS), a toxicus epidermalis necrolysist (TEN), illetve az eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakciót (*drug reaction with eosinophilia and systemic symptoms*, DRESS) – eseteinek kialakulását jelentették. Halálos kimenetelű eseteket jelentettek az SJS és a TEN esetében. Ha SJS, TEN vagy DRESS alakul ki, az ADCETRIS-kezelést le kell állítani, és megfelelő orvosi kezelést kell alkalmazni.

Gastrointestinális komplikációk

ADCETRIS-szel kezelt betegeknél gastrointestinális (GI) komplikációkat, köztük intestinalis obstrukciót, ileust, enterolitist, neutropeniás colitist, eróziót, fekélyt, átfürödést és vérzést jelentettek, néhányat halálos kimenetellel. Új vagy súlyosbodó GI tünetek esetén azonnali diagnosztikus értékelést és megfelelő kezelést kell végezni.

Hepatotoxicitás

Az glutamát-piruvát-transzamináz (GPT) és glutamát-oxálacetát-transzamináz (GOT) szintjének emelkedését jelentették ADCETRIS-szel. Hepatotoxicitás súlyos esetei, köztük halálos kimenetelűek, szintén előfordultak. Fennálló májbetegség, komorbiditás és egyidejű gyógyszeradás szintén fokozhatják a kockázatot. Az ADCETRIS-t kapó betegek májműködését a kezelés megkezdése előtt tesztelni és rendszeresen ellenőrizni kell. Hepatotoxicitást tapasztaló betegeknél a dózis késleltetésére, módosítására vagy az ADCETRIS-kezelés abbahagyására lehet szükség.

Hyperglykaemia

Emelkedett testtömegindexű, diabetes mellitusban szenvedő és nem szenvedő betegeknél hyperglykaemia jelentkezését jelentették. Azonban, bármely hyperglykaemiás tünetet tapasztaló betegnél szorosan monitorozni kell a vér glükózsintjét. Szükség esetén vércukorszint-csökkentő kezelést kell adni.

Extravasatio az infúzió beadásának helyén

Az intravénás infúziók beadása során extravasatio fordult elő. Tekintettel az extravasatio lehetőségére, a gyógyszer alkalmazása során tanácsos az infúzió beadási helyének szoros monitorozása a lehetséges infiltráció kialakulása tekintetében.

Vese- és májkárosodás

A vese- és májkárosodásban szenvedő betegek kezeléséről kevés tapasztalat áll rendelkezésre. A rendelkezésre álló adatok azt mutatják, hogy a súlyos vesekárosodás, a májkárosodás és az alacsony szérum-albuminkoncentráció befolyásolhatják az MMAE clearance-ét (lásd 5.2 pont).

CD30+ CTCL

A kezelés hatásának erőssége a CD30+ CTCL-altípusok esetében, a mycosis fungoides (MF) és a primer cutan anaplasztikus nagysejtes lymphoma (primary cutaneous anaplastic large cell lymphoma, pcALCL) kivételével, kiterjedt bizonyító adatok hiányában nem egyértelmű. Két, egykaros, II. fázisú, ADCETRIS-szel végzett vizsgálatban a betegség aktivitását mutatták ki a Sézary-szindróma (SS), a lymphomatoid papulosis (lymphomatoid papulosis, LyP) és kevert sejtes CTCL hisztológiájú altípusokban. A kapott adatok alapján a hatásosság és a biztonságosság más CD30+ CTCL-altípusokra is extrapolálható. Ennek ellenére egyéb CD30+ altípusú CTCL-ben szenvedő betegeknél az ADCETRIS elővigyázatossággal, a lehetséges előnyöket és kockázatokat egyedileg mérlegelve alkalmazandó (lásd 5.1 pont).

A segédanyagok nátriumtartalma

Ez a gyógyszer 13,2 mg nátriumot tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a WHO által ajánlott maximális napi 2 g nátriumbevitel 0,7%-ának felnőtteknél.

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

A CYP3A4-en metabolizálódó gyógyszerekkel (CYP3A4-inhibitorok/-induktorok) kialakuló gyógyszerkölsönhatás

A brentuximab-vedotin és a ketokonazol (egy erős CYP3A4- és P-gp-gátló) együttes alkalmazása körülbelül 73%-kal emelte a mikrotubulus-gátló MMAE expozícióját, de nem befolyásolta a brentuximab-vedotin plazmaexpozícióját. Ennek megfelelően a brentuximab-vedotin erős CYP3A4- és P-gp-inhibitorokkal történő együttes alkalmazása emelheti a neutropenia előfordulási gyakoriságát. Neutropenia kialakulása esetén lásd az 1. és a 2. táblázatot: Adagolási javaslatok neutropenia esetén (lásd 4.2 pont).

Brentuximab-vedotin és rifampicin, egy erős CYP3A4-enzim-induktor együttes alkalmazása nem befolyásolta a brentuximab-vedotin plazmaexpozícióját. Bár a farmakokinetikai adatok korlátozottak, rifampicin egyidejű adása, úgy tűnik, csökkentette a kimutatott MMAE-metabolitok plazmakoncentrációját.

A midazolám, a CYP3A4 egyik szubsztrátja, és a brentuximab-vedotin együttes alkalmazása során nem változott a midazolám metabolizmusa, így a brentuximab-vedotin várhatóan nem befolyásolja a CYP3A4 enzimrendszeren keresztül metabolizálódó gyógyszerek expozícióját.

Doxorubicin, vinblasztin és dakarbazin (AVD)

Az antitest-gyógyszer konjugátum (ADC) és az MMAE szérum és plazma farmakokinetikai jellemzői a brentuximab-vedotin AVD-vel való együtt adását követően megegyeztek a brentuximab-vedotin monoterápiában való alkalmazásának farmakokinetikai jellemzőivel.

A brentuximab-vedotin együtt adása nem befolyásolta az AVD plazmaexpozícióját.

Ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon (CHP)

Az ADC és az MMAE szérum és plazma farmakokinetikai jellemzői a brentuximab-vedotin CHP-vel való együtt adását követően megegyeztek a brentuximab-vedotin monoterápiában való alkalmazásának farmakokinetikai jellemzőivel.

A brentuximab-vedotin együtt adása várhatóan nem befolyásolja a CHP expozícióját.

Bleomicin

A brentuximab-vedotinnal és a bleomicinnel (B) hivatalos gyógyszerinterakciós vizsgálatot nem végeztek. Egy I. fázisú, dóziskereső és biztonságossági vizsgálatban (SGN35-009) elfogadhatatlan pulmonalis toxicitást (2 halálos kimenetelű eseményt is ideértve) figyeltek meg a brentuximab-vedotinnal és ABVD-vel (AVD + bleomicin) kezelt 25 beteg közül 11-nél (44%). Pulmonalis toxicitásról, illetve halálos kimenetelű eseményekről nem számoltak be brentuximab-vedotin és AVD együttdadása esetén. Ezért az ADCETRIS együttdadása bleomicinnel ellenjavallt (lásd 4.3 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes nők

Fogamzóképes korú nőknek két hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk az ADCETRIS-kezelés ideje alatt és a kezelést követő 6 hónapban.

Terhesség

Az ADCETRIS terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

ADCETRIS a terhesség ideje alatt csak abban az esetben alkalmazható, amennyiben az anyával kapcsolatos előnyök meghaladják a magzatot érintő esetleges kockázatokat. Ha terhes nőnél válik szükségessé a brentuximab-vedotin-kezelés, a beteget pontosan tájékoztatni kell a magzattal kapcsolatos lehetséges kockázatokról.

Azon nőkre vonatkozóan, akiknek férfitartnere részesül ADCETRIS-kezelésben, lásd a Termékenység című szakaszt.

Szoptatás

Nem állnak rendelkezésre adatok arról, hogy a brentuximab-vedotin vagy metabolitjai kiválasztódnak-e a humán anyatejbe.

Az anyatejjel táplált újszülöttre, illetve csecsemőre nézve a kockázatot nem lehet kizárni.

Az ADCETRIS alkalmazása előtt el kell dönteni, hogy a szoptatást függesztik fel, vagy a kezelést szakítják meg /halasztják el – figyelembe véve a szoptatás előnyét a gyermek, illetve a kezelés előnyét az anya szempontjából.

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatokban a brentuximab-vedotin testicularis toxicitást okozott, és befolyásolhatja a férfiak termékenységét. Az MMAE igazolt kromoszómaszám-beli eltéréseket okozó hatással rendelkezik (lásd 5.3 pont). Ezért az ezzel a gyógyszerrel kezelt férfiaknak azt kell tanácsolni, hogy a kezelést megelőzően fagyasztassanak le és tároltassanak spermiummintákat. Az ezzel a gyógyszerrel kezelt férfiaknak javasolt, hogy a kezelés ideje alatt és az utolsó dózis beadását követő legfeljebb 6 hónapig ne nemzzenek gyermeket.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Az ADCETRIS mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket (pl. szédülés), lásd 4.8 pont.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

Az ADCETRIS biztonságossági profilja a rendelkezésre álló klinikai vizsgálati adatokon, az egyedi betegprogramon (*named patient program*, NPP) és a jelenleg rendelkezésre álló, forgalomba hozatalt követően szerzett tapasztalatokon alapul. Az alább leírt és az 5. táblázatban foglalt mellékhatások gyakoriságát klinikai vizsgálatokból nyert adatok alapján határozták meg.

Monoterápia

A monoterápiában alkalmazott ADCETRIS a HL-, sALCL- és CTCL-vizsgálatok (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 és C25007, lásd 5.1 pont) egyesített adatbázisában a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a különböző fertőzések, a perifériás szenzoros neuropathia, a hányinger, a kimerültség, a hasmenés, a láz, a neutropenia, a felső légúti fertőzés, az arthralgia, a kiütés, a köhögés, a hányás, a viszketés, a perifériás motoros neuropathia, az infúzióval összefüggő reakciók, az obstipatio, a nehézlégzés, a myalgia, a testtömegcsökkenés és a hasi fájdalom voltak.

Súlyos gyógyszer mellékhatások a betegek 12%-ánál jelentkeztek. Az egyedi súlyos gyógyszer mellékhatások gyakorisága $\leq 1\%$ volt.

Az előforduló nemkívánatos események az ADCETRIS-kezelésben részesülő betegek 24%-ánál vezettek a kezelés leállításához.

A biztonságossági adatok az ADCETRIS-szel (SGN35-006, lásd 5.1 pont) ismételten kezelt betegeknél megfeleltek a kombinált, kulcsfontosságú (pivotális) II. fázisú vizsgálatokban jelentett biztonságossági adatoknak, a perifériás motoros neuropathia kivételével, melynek incidenciája gyakoribb volt (28%, ellentétben a pivotális II. fázisú vizsgálatokban előforduló 9%-os gyakorisággal) és elsősorban 2. súlyossági fokozatú volt. A betegeknél szintén gyakoribb volt az arthralgia, a 3. súlyossági fokozatú anaemia és a hátfájdalom, a kombinált pivotális II. fázisú vizsgálatokban megfigyelt betegekhez képest.

Az I. fázisú, dóziszemelést célzó és klinikai farmakológiai vizsgálatokban (n = 15 beteg) valamint az NPP-ben (n = 26 beteg) a korábban autológ őssejt-transzplantációban nem részesülő, kiújuló vagy terápiarezisztens HL-ben szenvedő (lásd 5.1 pont), és egy egykaros, IV. fázisú vizsgálatban (n = 60) három hetente az ajánlott 1,8 mg/ttkg-os dózissal kezelt betegeknél jelentett biztonságossági adatok a pivotális klinikai vizsgálatok biztonságossági profiljának megfeleltek.

Kombinációs terápia

Az ADCETRIS-szel kombinációban alkalmazott kemoterápiás gyógyszerekre (doxorubicin, vinblasztin és dakarbazin (AVD), vagy pedig ciklofoszfamid, doxorubicin és prednizon (CHP)) vonatkozó biztonságossági információkat lásd az alkalmazási előírásukban.

Az ADCETRIS 662, korábban nem kezelt, előrehaladott HL-ben (C25003) szenvedő betegnél, illetve 223, korábban nem kezelt, CD30+ perifériás T-sejtes lymphomában (PTCL) (SGN35-014) szenvedő betegnél kombinációs terápiában végzett vizsgálataiban a leggyakoribb mellékhatások ($\geq 10\%$) a következők voltak: fertőzések, neutropenia, perifériás szenzoros neuropathia, hányinger, obstipatio, hányás, hasmenés, kimerültség, láz, hajhullás, anaemia, testtömegcsökkenés, száj- és ajakgyulladás, lázas neutropenia, hasi fájdalom, étvágycsökkenés, insomnia, csontfájdalom, kiütés, köhögés, dyspnoe, arthralgia, myalgia, hátfájás, perifériás motoros neuropathia, felső légúti fertőzés, valamint szédülés.

Az ADCETRIS-t kombinációs terápiában kapó betegeknél súlyos mellékhatások jelentkeztek a betegek 34%-ánál. A betegek $\geq 3\%$ -ánál jelentkező súlyos mellékhatások között szerepelt a lázas neutropenia (15%), a láz (5%) és a neutropenia (3%).

A mellékhatások miatt a betegek 10%-ánál kellett a kezelést felfüggeszteni. A betegek $\geq 2\%$ -ánál a kezelés felfüggesztéséhez vezető mellékhatások többek között a perifériás szenzoros neuropathia és a perifériás neuropathia voltak.

A mellékhatások táblázatos felsorolása

Az ADCETRIS mellékhatásait a MedDRA szervrendszeri kategóriák és preferált kifejezés szerint kerültek felsorolásra (lásd 5. táblázat). Az egyes szervrendszeri kategóriákon belül a mellékhatásokat a nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 < 1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 < 1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 < 1/1000$); nagyon ritka ($< 1/10\ 000$); nem ismert (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg) gyakorisági kategóriák szerint vannak felsorolva. Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások súlyosság szerint csökkenő sorrendben kerülnek megadásra.

5. táblázat: Az ADCETRIS mellékhatásai

Szervrendszer	Mellékhatások (monoterápia)	Mellékhatások (kombinációs terápia)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
Nagyon gyakori:	Fertőzés ^a , felső légúti fertőzés	Fertőzés ^a , felsőlégúti fertőzés
Gyakori:	Herpes zoster, pneumonia, herpes simplex, szájüregi candidiasis	Pneumonia, szájüregi candidiasis, sepsis/septicus shock, herpes zoster
Nem gyakori:	<i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonia, <i>Staphylococcus</i> -bacteraemia, cytomegalovírus-fertőzés vagy –reaktiváció, sepsis/septicus shock	Herpes simplex, <i>Pneumocystis jiroveci</i> -pneumonia
Gyakoriság nem ismert:	Progresszív multifokális leukoencephalopathia	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori:	Neutropenia	Neutropenia ^a , anaemia, lázas neutropenia
Gyakori:	Anaemia, thrombocytopenia	Thrombocytopenia
Nem gyakori:	Lázás neutropenia	
Immunrendszeri betegségek és tünetek		
Nem gyakori:	Anaphylaxiás reakció	Anaphylaxiás reakció
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori:		Étvágycsökkenés
Gyakori:	Hyperglykaemia	Hyperglykaemia
Nem gyakori:	Tumorlízis-szindróma	Tumorlízis-szindróma
Pszichiátriai kórképek		
Nagyon gyakori:		Álmatlanság
Idegrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori:	Perifériás szenzoros neuropathia, perifériás motoros neuropathia	Perifériás szenzoros neuropathia ^a , perifériás motoros neuropathia ^a , szédülés
Gyakori:	Szédülés	
Nem gyakori:	Demyelinisációs polyneuropathia	
Légzőrendszeri, mellkasi és mediastinalis betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori:	Köhögés, dyspnoe	Köhögés, dyspnoe
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek		
Nagyon gyakori:	Hányinger, hasmenés, hányás, obstipatio, hasi fájdalom	Hányinger, obstipatio, hányás, hasmenés, hasi fájdalom, száj és ajkak gyulladása
Nem gyakori:	Acut pancreatitis	Acut pancreatitis
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek		
Gyakori:	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-/glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (GPT/GOT)	Emelkedett glutamát-piruvát-transzamináz-/glutamát-oxalacetát-transzamináz-szint (GPT/GOT)
A bőr és a bőr alatti szövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori:	Bőrkiütés ^a , viszketés	Hajhullás, bőrkiütés ^a
Gyakori:	Hajhullás	Viszketés

Szervrendszer	Mellékhatások (monoterápia)	Mellékhatások (kombinációs terápia)
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések		
Nem gyakori:	Stevens–Johnson-szindróma/ toxicus epidermalis necrolysis	Stevens–Johnson-szindróma ^b
Nem ismert	Eozinofíliával és szisztémás tünetekkel járó gyógyszerreakció (DRESS)	
A csont- és izomrendszer, valamint a kötőszövet betegségei és tünetei		
Nagyon gyakori:	Arthralgia, myalgia,	Csontfájdalom, arthralgia, myalgia, hátfájás
Gyakori:	Hátfájás	
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók		
Nagyon gyakori:	Kimerültség, pyrexia, infúzióval kapcsolatos reakciók ^a	Kimerültség, pyrexia
Gyakori:	Hidegrázás	Infúzió beadásával kapcsolatos reakciók ^a , hidegrázás
Nem ismert:	Extravasatio az infúzió beadásának helyén ^c	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei		
Nagyon gyakori:	Testtömegcsökkenés	Testtömegcsökkenés

^{a.} Az összesített preferált kifejezéseket jelöli.

^{b.} A kombinációs terápiában toxicus epidermalis necrolysisről nem számoltak be.

^{c.} Az extravasatió bőrpírt, fájdalmat, duzzanatot, hólyagosodást, bőr exfoliatiót, illetve cellulitist okozhat az infúzió beadásának helyén, illetve annak környékén.

Kiválasztott mellékhatások leírása

Neutropenia és lázas neutropenia

Monoterápia

A klinikai vizsgálatokban a neutropenia a betegek 13%-ánál a dózis elhalasztásához vezetett.

3. súlyossági fokozatú neutropeniáról a betegek 13%-ánál, 4. súlyossági fokozatú neutropeniáról a betegek 5%-ánál számoltak be. A neutropenia miatt 1 betegnél volt szükség a dózis csökkentésére, illetve 1 betegnél a kezelés megszakítására.

A kezelés kapcsán jelentkezhet súlyos és elhúzódó (≥ 1 hét) neutropenia, ami fokozhatja a súlyos fertőzések kialakulásának kockázatát a betegeknél. Lázas neutropeniáról a betegek < 1%-ánál számoltak be (lásd 4.2 pont).

A II. fázisú pivotális vizsgálat betegcsoportjában (SG035-0003 és SG035-0004) a 3. vagy 4. súlyossági fokozatú neutropenia medián időtartama rövid volt (1 hét); a betegek 2%-ának volt ≥ 7 napon át tartó, 4. súlyossági fokozatú neutropeniája. A pivotális II. fázisú vizsgálatok 3. vagy 4. súlyossági fokozatú neutropeniában szenvedő résztvevőinek kevesebb mint felében lépett fel átmeneti társult fertőzés, és az átmeneti társult fertőzések többsége 1. vagy 2. súlyossági fokozatú volt.

Kombinációs terápia

Az ADCETRIS-szel kombinációs terápiában végzett klinikai vizsgálatokban a neutropenia a betegek 19%-ánál vezetett dóziskésleltetéshez. 3. fokozatú neutropeniáról számoltak be a betegek 17, illetve 4. fokozatú neutropeniáról számoltak be a betegek 41%-ánál. A betegek 2%-ának volt szüksége dóziscsökkentésre, és a betegek < 1%-a függesztett fel a vizsgálati gyógyszerek közül egyet a neutropenia miatt.

Lázás neutropeniáról a betegek 20%-ánál számoltak be azoknál a betegeknél, akik nem részesültek primer profilaxisban G-CSF-el (lásd 4.2 pont). A lázas neutropenia gyakorisága 13% volt a G-CSF-fel végzett primer profilaxisban részesülő betegeknél.

Súlyos fertőzések és opportunist fertőzések

Monoterápia

A klinikai vizsgálatokban súlyos és opportunist fertőzések a betegek 10%-ánál, sepsis és septicus shock a betegek < 1%-ánál fordult elő. A leggyakrabban jelentett opportunist fertőzések a herpes zoster és a herpes simplex voltak.

Kombinációs terápia

Az ADCETRIS-szel kombinációs terápiában végzett vizsgálatokban súlyos fertőzések, többek között oppurtunista fertőzések jelentek meg a betegek 15%-ánál; sepsis, neutropeniás sepsis, septicus shock és bacteraemia a betegek 4%-ánál fordult elő. A leggyakrabban jelentett opportunist fertőzések herpeszvírus által okozott fertőzések voltak.

Perifériás neuropathia

Monoterápia

Klinikai vizsgálatokban a kezelés során kialakuló neuropathia a populáció 57%-ánál jelentkezett, perifériás motoros neuropathia pedig a betegek 13%-ánál. A perifériás neuropathia a betegek 15%-ánál a kezelés megszakításához, a betegek 15%-ánál a dózis csökkentéséhez, a betegek 16%-ánál pedig a dózis késleltetéséhez vezetett. A perifériás neuropathiát tapasztaló betegek esetében a perifériás neuropathia megjelenéséig eltelt medián időtartam 12 hét volt. A kezelés medián időtartama azon betegek esetében, akik a kezelést a perifériás neuropathia miatt megszakították, 11 ciklus volt.

A II. fázisú, pivotális vizsgálatokban (SG035-0003 és SG035-0004), valamint a III. fázisú, randomizált monoterápiás vizsgálatokban (SGN35-005 és C25001) a perifériás neuropathiában szenvedő betegeknél a medián követési idő a kezelés végétől az utolsó kivizsgálásig 48,9–98 hét volt. Az utolsó kivizsgálás időpontjában a legtöbb, perifériás neuropathiában szenvedő betegnél (82-85%) javultak vagy megszűntek a perifériás neuropathia tünetei. A tünetek megjelenésétől azok megszűnéséig vagy javulásáig eltelt medián időtartam az összes esemény esetében 16 és 23,4 hét között volt.

Relabált vagy refrakter Hodgkin-lymphomában vagy sALCL-ben szenvedő betegek esetében, akiket ismételten ADCETRIS-szel kezeltek (SGN35-006), a betegek nagy részénél (80%) a perifériás neuropathia tünetei is javultak, illetve megszűntek az utolsó kivizsgálás idejére.

Kombinációs terápia

Az ADCETRIS + AVD kombinációs terápiában végzett vizsgálatban a populáció 67%-ánál jeletkezett a kezelés során kialakuló neuropathia; perifériás motoros neuropathia a betegek 11%-ánál fordult elő. A perifériás neuropathia a betegek 7%-ánál vezetett a kezelés megszakításához, a betegek 21%-ánál a dózis csökkentéséhez és a betegek 1%-ánál a dózis késleltetéséhez. A perifériás neuropathiát tapasztaló betegek esetében a perifériás neuropathia megjelenéséig eltelt medián idő 8 hét volt. Azoknál a betegeknél, akik a perifériás neuropathia miatt függesztették fel a kezelést, az egy vagy több gyógyszer alkalmazásának megszakítása előtt kapott ADCETRIS + AVD- (A + AVD) dózisok számának mediánja 8 dózis volt.

Azoknál a betegeknél, akiknél perifériás neuropathia jelentkezett, a kezelés végétől az utolsó vizsgálatig eltelt utánkövetési idő mediánja kb. 286 hét volt. Az utolsó vizsgálat időpontjában azoknak a betegeknél, akiknél perifériás neuropathia jelentkezett, a perifériás neuropathia tünetei a betegek nagy részénél (86%) megszűntek vagy javulást mutattak. A perifériás neuropathia tüneteinek

megjelenésétől a tünetek megszűnéséig, illetve enyhüléséig eltelt medián idő 17 hét volt (0 és 283 hét közötti tartományban).

Az ADCETRIS + CHP kombinációs terápiában végzett vizsgálatban a populáció 52%-ánál jelentkezett a kezelés során kialakuló neuropathia; perifériás motoros neuropathia a betegek 9%-ánál fordult elő. A perifériás neuropathia a betegek 1%-ánál vezetett a kezelés megszakításához, a betegek 7%-ánál a dózis csökkentéséhez és a betegek < 1%-ánál a dózis késleltetéséhez. A perifériás neuropathiát tapasztaló betegek esetében a perifériás neuropathia megjelenéséig eltelt medián idő 9,1 hét volt. Azoknál a betegeknél, akik a perifériás neuropathia miatt függesztették fel a kezelést, az egy vagy több gyógyszer alkalmazásának megszakítása előtt kapott ADCETRIS + CHP- (A + CHP) dózisok számának mediánja 5 dózis volt.

Azoknál a betegeknél, akiknél perifériás neuropathia jelentkezett, a kezelés végétől az utolsó vizsgálatig eltelt utánkövetési idő mediánja kb. 177 hét volt. Az utolsó vizsgálat időpontjában azoknak a betegeknél, akiknél perifériás neuropathia jelentkezett, a perifériás neuropathia tünetei a betegek 64%-ánál megszűntek vagy javulást mutattak. A perifériás neuropathia tüneteinek megjelenésétől a tünetek megszűnéséig, illetve enyhüléséig eltelt medián idő 19,0 hét volt (0 és 205 hét közötti tartományban).

Infúzió beadásával kapcsolatos reakciók

Monoterápia

A betegek 12%-ánál jelentettek az infúzió beadásával kapcsolatos reakciókat, mint például fejfájást, bőrkiütést, hátfájást, hányást, hidegrázást, hányingert, nehézlégzést, viszketést és köhögést. Jelentettek anaphylaxiás reakciókat (lásd 4.4 pont). Az anaphylaxiás reakció tünetei többek között, de nem kizárólag a következők lehetnek: csalánkiütés, angiooedema, hypotensio és bronchospasmus.

Kombinációs terápia

Olyan, infúzióval kapcsolatos reakciókról számoltak be, mint a fejfájás, kiütés, hátfájás, hányás, hidegrázás, hányinger, nehézlégzés, bőrvizketés, köhögés, fájdalom az infúzió helyén és pyrexia, a betegek 8%-ánál. Anaphylaxiás reakciókról is beszámoltak (lásd 4.4 pont). Az anaphylaxiás reakció tünetei többek között, de nem kizárólag a következők lehetnek: csalánkiütés, angiooedema, hypotensio és bronchospasmus.

Immunogenitás

Klinikai vizsgálatokban egy érzékeny, elektro-kemilumineszcens immunoassay módszerrel rendszeresen vizsgálták a brentuximab-vedotin-ellenes antitestek jelenlétét. Az infúzió beadásával kapcsolatos reakciók előfordulása gyakoribb volt a brentuximab-vedotin-ellenes antitestekkel rendelkező betegeknél az átmenetileg pozitív vagy negatív betegekhöz képest.

A brentuximab-vedotin-ellenes antitestek jelenléte nem mutatott összefüggést a szérumbrentuximab-vedotin-szintek klinikailag jelentős csökkenésével, és nem járt a brentuximab-vedotin hatásosságának csökkenésével. Bár a brentuximab-vedotin-ellenes antitestek jelenléte nem feltétlenül jelzi előre egy infúzióval kapcsolatos reakció kialakulását, a gyógyszerellenes antitestekre (*anti-drug antibodies*, ADA) tartósan pozitív betegek körében magasabb volt az infúzióval kapcsolatos reakciók gyakorisága, mint az átmenetileg ADA-pozitív betegeknél vagy az ADA-pozitivitást soha nem mutató betegeknél.

Monoterápiás vizsgálat (C25002 vizsgálat)

A brentuximab-vedotin-clearance fokozódásának tendenciáját figyelték meg ADA-pozitív gyermekeknél. Egyetlen 12 év alatti beteg sem (a 11-ből 0) vált tartósan pozitívvá, és a 12 éves vagy annál idősebb betegek közül 2 (a 23-ből 2) vált tartósan ADA-pozitívvá.

A kombinációs alkalmazás vizsgálata (C25004 vizsgálat)

A C25004 számú vizsgálatban ritkán fordult elő ADA-pozitivitás; 59 betegből (≥ 12 évesek) 4 vált átmenetileg ADA-pozitív, és egyetlen beteg sem vált tartósan ADA-pozitív. Az átmenetileg ADA-pozitív betegek kis száma miatt nem egyértelmű, hogy az ADA befolyásolja-e a hatásosságot.

Gyermekek és serdülők

Monoterápiás vizsgálat (C25002 vizsgálat)

A brentuximab-vedotin biztonságosságát egy összevont, I./II. fázisú vizsgálatban mérték fel relabált vagy refrakter (r/r) HL-ben, illetve sALCL-ben szenvedő 7-17 éves gyermekeknél és serdülőknél ($n = 36$) (lásd 5.1 pont). A 36 beteg bevonásával végzett vizsgálat kapcsán új biztonsági kockázatokról nem számoltak be.

A kombinációs alkalmazás vizsgálata (C25004 vizsgálat)

A biztonságosságot egy nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban értékelték 59, 6 és 17 év közötti, korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, klasszikus CD30+ HL-ben szenvedő gyermeknél és serdülőnél, kemoterápiával kombinációban (lásd 5.1 pont). Ebben a vizsgálatban nem számoltak be új biztonsági aggályokról. A leggyakoribb súlyos mellékhatás, amelyről a vizsgálat során beszámoltak, a lázas neutropenia (17%) volt. A G-CSF-profilaxist a kezelőorvos saját belátása szerint mérlegelte. Perifériás neuropathiával kapcsolatos eseményekről (a szabványosított MedDRA lekérdezés szerint) a gyermekek és serdülők 24%-ánál számoltak be ebben a vizsgálatban.

Idősek

Monoterápia

A biztonságossági profil idősek esetében általánosságban összhangban volt a felnőtt betegek biztonságossági profiljával. Az idősek azonban hajlamosabbak lehetnek az olyan események kialakulására, mint a tüdőgyulladás, a neutropénia és a lázas neutropénia.

Kombinációs terápia

Idősebb betegeknél (≥ 60 év, $n = 186$ [21%]) a mellékhatások előfordulási gyakorisága az egyes kezelési karokon hasonló volt. A teljes vizsgálati populációhoz képest súlyosabb mellékhatásokról és dózismódosításokról (beleértve a dózis késleltetését, csökkentését és a kezelés megszakítását is) számoltak be idős betegeknél. Az előrehaladott életkor mindkét karon a lázas neutropenia kockázati tényezője volt. Azoknál az idős betegeknél, akik primer G-CSF-profilaxisban részesültek, ritkábban fordult elő neutropenia és lázas neutropenia, mint azoknál, akik nem részesültek elsődleges G-CSF-profilaxisban.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

Az ADCETRIS túlادagolásának nincs ismert antidótuma. Túlادagolás esetén a beteget szoros megfigyelés alatt kell tartani az mellékhatások, főként a neutropenia észlelése céljából, és szupportív kezelést kell alkalmazni (lásd 4.4 pont).

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek; monoklonális antitestek és antitest-gyógyszer konjugátumok; ATC kód: L01FX05.

Hatásmechanizmus

A brentuximab-vedotin egy antitest-gyógyszer konjugátum (ADC), amely apoptotikus sejthalált okozó daganatellenes szert juttat el szelektíven a CD30-pozitív daganatsejtekhez. Nem klinikai adatok arra utalnak, hogy a brentuximab-vedotin biológiai hatása egy többlépcsős folyamat során jön létre. Az antitest-gyógyszer konjugátum sejtfelületén lévő CD30 molekulához való kötődése elindítja az antitest-gyógyszer konjugátum-CD30 komplexum internalizálódását, majd az eljut a lizoszómális kompartmentbe. A sejten belül a gyógyszer egyetlen aktív része, az MMAE proteolízis segítségével szabadul fel. Az MMAE a tubulinhoz kötődve szétszakítja a sejten belüli mikrotubuláris hálózatot, leállítja a sejtciklust, és a CD30-pozitív daganatsejtek apoptotikus sejthalálához vezet.

A klasszikus HL, az sALCL és a CTCL-altípusok (így az MF és a pcALCL) antigénként CD30-at expresszálnak a malignus sejtek felszínén. Ez az expresszió független a betegség stádiumától, a terápia típusától vagy a transzplantációs státusztól. Ezek a jellemzők teszik a CD30-at a terápiás beavatkozás célpontjává. A brentuximab-vedotin CD30-at célzó hatásmechanizmusa képes megakadályozni a kemorezisztenciát, mivel a CD30 a korábbi transzplantáció státuszától függetlenül folyamatosan expresszálódik az olyan betegekben, akik rezisztensek a kombinációs kemoterápiára. A brentuximab-vedotin kiújuló és terápiarezisztens klasszikus HL-ben és sALCL-ben szenvedő, korábban ASCT-ben részesült vagy nem részesült, valamint CD30+ CTCL-ben szenvedő, legalább egy korábbi szisztémás kezelésben részesülő betegeknél történő alkalmazásának biológiai alapját annak CD30-at megcélzó hatásmechanizmusa, a klasszikus HL, az sALCL és a CD30+ CTCL betegség során a CD30 folyamatos expressziója, terápiás spektruma, továbbá a CD30-pozitív tumorok esetében a többféle alternatív terápiát követő klinikai eredmény képezi.

Nem zárható ki, hogy a gyógyszer hatásmechanizmusához az antitestek egyéb funkciói is hozzájárulnak.

Farmakodinámiás hatások

A szív ingerületvezető rendszere

Egy I. fázisú, egy kezelési karon zajló, nyílt elrendezésű, multicentrikus, kardiológiai biztonságossági vizsgálat keretében a háromhetente 1,8 mg/ttkg brentuximab-vedotinnal kezelt 52 beteg közül negyvenhat (46), CD30-pozitív, malignus hematológiai kórképben szenvedő beteg bizonyult értékelhetőnek. Az elsődleges cél az volt, hogy megvizsgálják a brentuximab-vedotinnak a kamrai repolarizációra gyakorolt hatását, és az előre meghatározott elsődleges elemzés a QTc-nek a kiindulási érték és az 1. ciklus több időpontja között bekövetkezett változása volt.

Az 1. és a 3. ciklus összes kiindulás utáni időpontjában < 10 ms volt a QTc-re gyakorolt átlagos hatás 90%-os konfidencia-intervallumának felső értéke. Ezek az adatok azt jelzik, hogy a brentuximab-vedotin háromhetente 1,8 mg/ttkg-os dózisban adagolva nem okoz klinikailag jelentős QT-megnyúlást a CD30-pozitív rosszindulatú daganatokban szenvedő betegek körében.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Hodgkin-lymphoma

C25003 számú vizsgálat

Az ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, nyílt elrendezésű, kétkaros, multicentrikus vizsgálatban értékelték 1334, korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú Hodgkin-lymphomában szenvedő betegnél kemoterápiával (doxorubicin [A], vinblasztin [V] és dakarbazin [D] [AVD]) kombinációban. A nodularis lymphocytá predománns HL-ben (NLPHL) szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. Minden beteg szövettanilag igazolt CD30 antigént expresszáló betegségben szenvedett. A betegek 62%-ánál volt megfigyelhető extranodális érintettség. A 1334 betegből, 664 beteget randomizáltak az ADCETRIS + AVD-karra, illetve 670 beteget az ABVD- (doxorubicin [A], bleomicin [B], vinblasztin [V] és dakarbazin [D]) karra, majd az International Prognostic Factor Project (Nemzetközi Prognózis Faktor project, röv. IPFP) kockázati tényezői és régiók alapján osztályozták. A betegek minden egyes 28 napos ciklus 1. és 15. napján 1,2 mg/ttkg ADCETRIS-t kaptak intravénás infúzió formájában, 30 perc alatt beadva, illetve 25 mg/m² doxorubicint, 6 mg/m² vinblasztint és 375 mg/m² dakarbazint. Az alkalmazott ciklusok számának mediánja 6 volt (1-től 6 ciklusig terjedően). A 6. táblázat a betegek és betegségük kiindulási jellemzőit összegzi. A két csoportnál a betegek és a betegség jellemzői között nem volt szignifikáns különbség.

6. táblázat: A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összegzése a III. fázisú, korábban nem kezelt HL vizsgálatban

Betegek jellemzői	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Medián életkor (tartomány)	35 év (18 - 82)	37 év (18 - 83)
≥ 65 éves n (%)	60 (9)	62 (9)
Nem, n (%)	378 férfi (57) 286 nő (43)	398 férfi (59) 272 nő (41)
ECOG-státusz, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Hiányzik	0	2

Betegek jellemzői	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Betegség jellemzői		
A HL diagnosztizálásától az első dóziséig eltelt medián idő (tartomány)	0,92 hónap (0,1 - 21,4)	0,89 hónap (0,0 - 81,4)
Betegség stádiuma ^a a HL kezdeti diagnózisakor, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Nem értelmezhető	1 (< 1)	1 (< 1)
Hiányzik	0	2 (< 1)
Extranodalis érintettség a diagnózis felállításakor, n (%)	411 (62)	416 (62)
IPFP ^b kockázati tényezők, n (%)		
0-1	141 (21)	141 (21)
2-3	354 (53)	351 (52)
4-7	169 (25)	178 (27)
Csontvelő-érintettség a diagnózis felállításakor, illetve a vizsgálatba való belépéskor, n (%)	147(22)	151 (23)
B-tünetek ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Az Ann Arbor-beosztás szerint.

^b IPFP = International Prognostic Factor Project.

A C25003 számú vizsgálatban az elsődleges végpont a független értékelő intézmény (independent review facility, rövid. IRF) szerint a módosított PFS (mPFS), amelyet az első elsővonalbeli kezelés befejezése után a randomizációtól a betegség progressziójáig, a beteg haláláig, illetve a nem teljes válaszig (non-complete response, rövid. non-CR) eltelt időként határozott meg az IRF, amit egy daganatellenes terápia követett. A módosított esemény időzítése a teljes válasz (CR) hiányát igazoló elsővonalbeli terápia befejezését követő első PET-CT-vizsgálat volt, a Deauville-pontrendszer alapján ≥ 3 . A medián módosított PFS-t az IRF értékelése alapján egyik karon sem érték el. Az eredmény a beválasztás szerinti (intent-to-treat, rövid. ITT) populációban a módosított PFS statisztikailag jelentős javulását mutatta az ADCETRIS és az AVD együttdadása esetében, a rétegzett relatív házárd 0,770 (95%-os CI, 0,603; 0,983, $p = 0.035$) volt, ami a módosított PFS események kockázatának 23%-os csökkenését mutatta az ADCETRIS és AVD együttdadása estében az ABVD-kezeléshez képest.

A 7. táblázat a hatásossági eredményeket szemlélteti a módosított PFS és a teljes túlélés (overall survival, rövid. OS) tekintetében az ITT populációban.

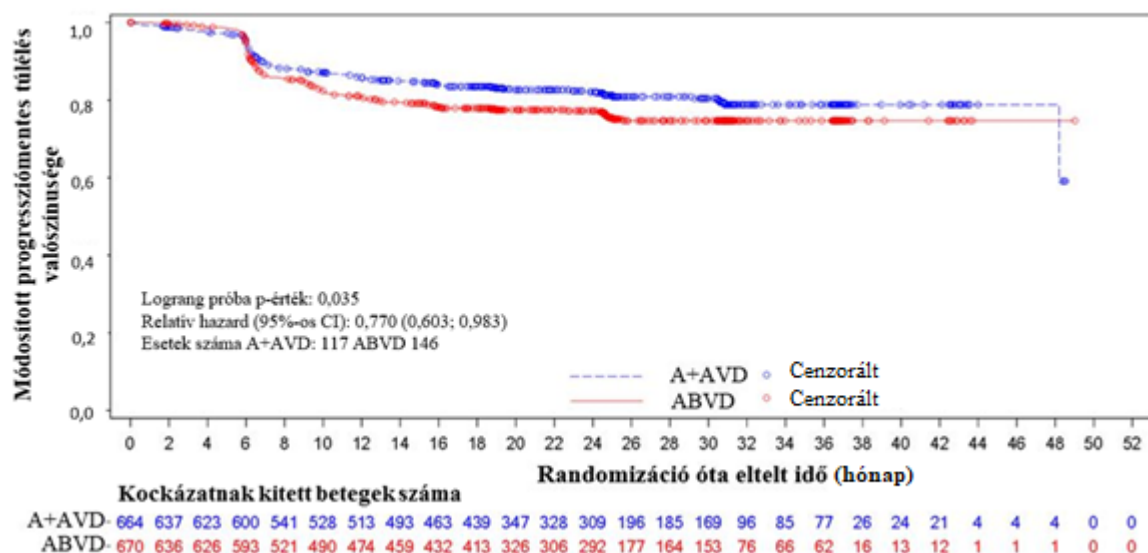
7. táblázat: A korábban nem kezelt HL-ben szenvedő betegek 1,2 mg/ttkg ADCETRIS és AVD együttadásával történő kezelésének hatásossági eredményei a 28 napos ciklusok 1. és 15. napján (ITT populáció)

	Beválasztás szerinti (ITT) populáció		
	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670	Rétegzett relatív hazard és p-érték
Esetek száma (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95%-os CI [0,60, 0,98]) p-érték = 0,035
IRF által becsült mPFS ^a a 2. évben (%)	82,1 (95%-os CI [78,8, 85,0])	77,2 (95%-os CI [73,7, 80,4])	
Teljes túlélés ^b Halálesetek száma (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95%-os CI [0,45, 1,18]) p-érték = 0,199

^{a.} Az analízis időpontjában a módosított PFS medián utánkövetési ideje mindkét kar esetében 24,6 hónap volt.

^{b.} Teljes túlélés (OS) időközi analíziséből származó adatok.

1. ábra: Módosított progressziómentes túlélés az IRF szerint az ITT populációban (ADCETRIS + AVD és ABVD összehasonlítása)



A további másodlagos végpontok, ideértve a CR-arányt és az ORR-t a randomizálási rend végén, a CR-arányt az elsővonalbeli terápia végén, illetve a negatív PET-vizsgálatok arányát a 2. ciklus végén, a válasz időtartamát (duration of response, rövid. DOR), a teljes remisszió időtartamát (duration of complete remission, rövid. DOCR), a betegségmentes túlélést (disease-free survival, rövid. DFS) és az eseménymentes túlélést (EFS) is, az ADCETRIS + AVD javára szóló tendenciát mutattak az ITT populációban.

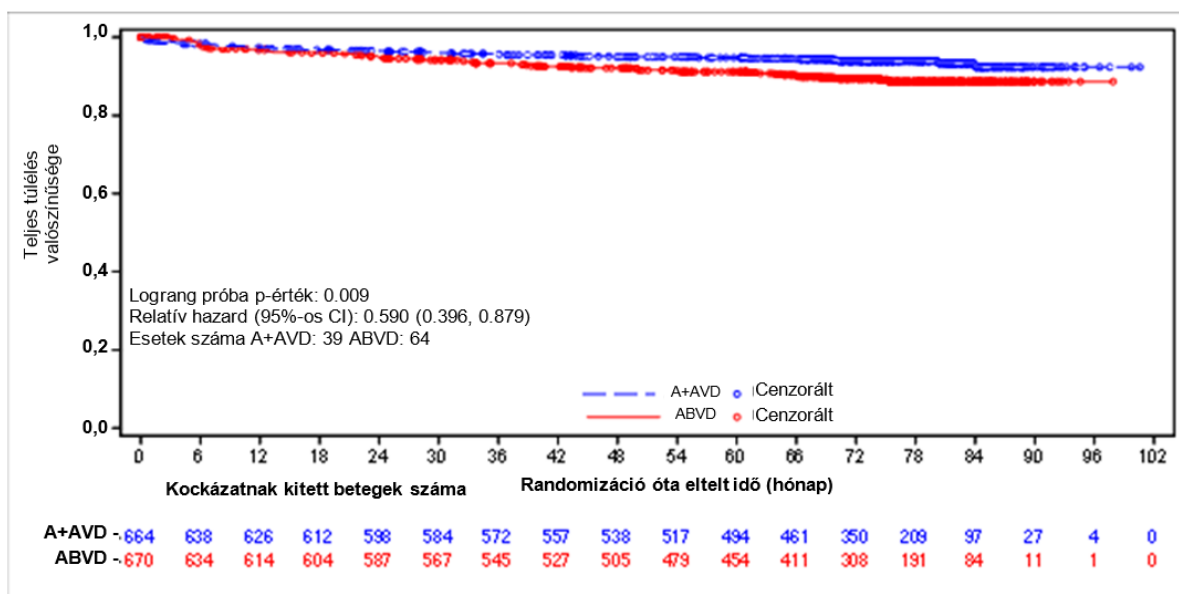
Az előre meghatározott módosított PFS alcsoportok IRF általi analízise nem mutatott klinikailag jelentős különbséget a két kezelési kar között időseknél (60 éves és idősebb betegeknél [n = 186] [HR (relatív hazard) = 1,00, 95%-os CI (0,58, 1,72)], ≥ 65 éves és idősebb betegeknél [n = 122] [HR = 1,01, 95%-os CI (0,53, 1,94)]), és extranodális érintettséget nem mutató betegeknél (n = 445) (HR = 1,04, 95%-os CI [0,67, 1,62]).

A 2021. június 1-i zárónapig, hozzávetőlegesen 5 évvel az utolsó beteg vizsgálatba való bevonása után, az eredmények az ITT populációban statisztikailag szignifikáns javulást mutattak a teljes túlélést illetően az ADCETRIS + AVD karon az ABVD-vel kezelt betegekhez képest [relatív hazard = 0,59, 95%-os CI (0,396, 0,879)], lásd 2. ábra.

A III. stádiumú populációban a teljes túlélés eredményei az elhalálozás kockázatának 14%-os csökkenését mutatták az A+AVD karon az ABVD karon lévő betegekhez képest (HR = 0,86, 95%-os CI [0,452, 1,648]); a IV. stádiumú populációban az elhalálozás kockázata 52%-kal csökkent (HR = 0,48, 95%-os CI [0,286, 0,799]). A teljes túlélés alcsoportanalízise nem mutatott klinikailag jelentős különbséget a két kezelési karon az extranodális érintettséget nem mutató betegek esetében (n = 445) (HR = 1,18, 95%-os CI [0,641, 2,187]).

A medián teljes túlélést nem érték el sem az A+AVD-t, sem az ABVD-t kapó betegek (95%-os CI (n.b., n.b.)).

2. ábra: Teljes túlélés (ADCETRIS + AVD és ABVD összehasonlítása) (ITT, 6 éves medián utánkövetéssel)



A teljes túlélés leíró elemzését 7 éves medián utánkövetéssel nyert adatok felhasználásával végezték. Az ITT-populációban az A + AVD-re randomizált betegek kisebb hányada halt meg (44 haláleset, 7%), mint az ABVD-re randomizált betegeké (67 haláleset, 10%; HR = 0,61, 95%-os CI [0,414, 0,892]). Hasonló arányban haltak meg az A + AVD-re (20 haláleset, 8%) és ABVD-re (20 haláleset, 8%) randomizált III. stádiumú betegek (HR = 1,00, 95%-os CI [0,540, 1,866]). Az A + AVD-re randomizált IV. stádiumú betegek (24 haláleset, 6%) kisebb hányada halt meg, mint az ABVD-re randomizált betegeké (46 haláleset, 11%; HR = 0,48, 95%-os CI [0,291, 0,784]).

Az ITT populációban 33%-kal kevesebb, ADCETRIS + AVD kezelésben részesülő beteg kapott ezt követően kezelésmentő (salvage) kemoterápiát (n = 66), nagy dózisú kemoterápiát és transzplantációt (n = 36) az ABVD-vel kezelt betegekhez képest (n = 99, ill. n = 54). A IV. stádiumban lévő populációban 35%-kal kevesebb, ADCETRIS + AVD kezelésben részesülő beteg kapott ezt követően kezelésmentő (salvage) kemoterápiát (n = 45) az ABVD-vel (n = 69) kezelt betegekhez képest, és

22%-kal kevesebb, ADCETRIS + AVD kezelésben részesülő beteg kapott nagy dózisú kemoterápiát és transzplantációt (n = 29) az ABVD-vel (n = 37) kezelt betegekhez képest.

Az SGN35-005 számú vizsgálat

Az ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, placebokontrollos, két kezelési karon zajló, multicentrikus vizsgálatban értékelték 329, HL-ben szenvedő betegnél, akiknél ASCT-t követően fokozott volt a kiújulás vagy a progresszió kockázata. Kizárták azokat a betegeket, akik ismert agyi/meningealis betegségben szenvedtek, beleértve a kórtörténetben szereplő PML-t is. A betegek jellemzőit lásd a 8. táblázatban. A 329 betegből 165-öt randomizáltak a kezelési karra, és 164-et a placebokra. A vizsgálatban az első dózist az ASCT-ből való felépülés után (30–45. nappal az ASCT-t követően) kapták meg a betegek. A betegeket 1,8 mg/ttkg ADCETRIS-szel vagy ennek megfelelő placebóval kezelték 3 hetente intravénásan, 30 perc alatt, legfeljebb 16 cikluson keresztül.

Az alkalmas betegeknél legalább az egyik alábbi kockázati tényezővel kellett rendelkezniük:

- terápiarezisztens HL az elsőként választott kezeléssel szemben,
- az elsőként választott kezelés befejezése után < 12 hónappal kiújuló vagy progrediáló HL,
- extranodális érintettség az ASCT előtti kiújulásakor, beleértve a nyirokcsomót érintő terime kiterjedése a nyirokcsomón kívüli, érintkező létfontosságú szervekre.

8. táblázat: A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összefoglalása a III. fázisú, ASCT-t követő HL-vizsgálatban

A betegek jellemzői	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Medián életkor, év (tartomány)	33 év (18–71)	32 év (18–76)
Nem	76 férfi (46%) / 89 nő (54%)	97 férfi (59%) / 67 nő (41%)
ECOG-státusz		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
A betegség jellemzői		
A korábbi kemoterápiás protokollok számának mediánja (tartomány)	2 (2–8)	2 (2–7)
A HL diagnózistól az első dóziséig eltelt idő mediánja (tartomány)	18,7 hónap (6,1–204,0)	18,8 hónap (7,4–180,8)
A betegség stádiuma a HL első diagnózisakor		
I. stádium	1 (1%)	5 (3%)
II. stádium	73 (44%)	61 (37%)
III. stádium	48 (29%)	45 (27%)
IV. stádium	43 (26%)	51 (31%)
Nem ismert	0	2 (1%)
PET vizsgálati státusz az ASCT előtt		
FDG-DÚSULÁS	64 (39%)	51 (31%)
FDG-NEGATÍV	56 (34%)	57 (35%)
NEM VÉGEZTEK	45 (27%)	56 (34%)
Extranodális érintettség az ASCT előtti kiújulásakor	54 (33%)	53 (32%)
B tünetek ^a	47 (28%)	40 (24%)
A mentő terápiára adott legjobb válasz az ASCT előtt ^b		
Teljes válasz	61 (37%)	62 (38%)
Részleges válasz	57 (35%)	56 (34%)
Stabil betegség	47 (28%)	46 (28%)
HL státusz az elsőként választott, standard kemoterápia befejeződése után ^b		
Terápiarezisztens	99 (60%)	97 (59%)
Kiújulás időpontja < 12 hónap	53 (32%)	54 (33%)
Kiújulás időpontja ≥ 12 hónap	13 (8%)	13 (8%)

^{a.} Terápiarezisztens betegségre vonatkozóan, illetve az elsőként választott kezelés utáni progresszió vagy kiújulás esetén.

^{b.} Stratifikációs tényezők randomizálásakor.

A hatásossági eredményeket az elsődleges végpont elsődleges elemzésekor a 9. táblázat mutatja be. A független értékelő intézmény szerinti PFS, mint elsődleges végpont, elérésre került, és 18,8 hónapos különbséget mutatott a PFS mediánjában a kezelési kar javára.

9. táblázat: Hatásossági eredmények háromhetente 1,8 mg/ttkg ADCETRIS-szel kezelt, HL-ben szenvedő betegeknél, akiknél ASCT-t követően fokozott volt a kiújulás vagy a progresszió kockázata (ITT, elsődleges elemzés)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Stratifikált relatív hazárd
Progressziómentes túlélés^a	Medián a független vizsgáló szervezet szerint		
	42,9 hónap (95%-os CI [30,4, 42,9])	24,1 hónap (95%-os CI [11,5, -])	0,57 (95%-os CI [0,40, 0,81]) Stratifikált lograng próba; P = 0,001
	Medián a vizsgáló szerint		
	Nem érték el (95%-os CI [26,4, -])	15,8 hónap (95%-os CI [8,5, -])	0,5 (95%-os CI [0,36, 0,70]) ^b
Teljes túlélés	Halálozások száma (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95%-os CI [0,67, 1,97])

^{a.} Az elsődleges elemzésekor a követési idő mediánja mindkét karnál 30 hónap volt (tartomány: 0–50).

^{b.} Stratifikált lograng próbát nem végzett a progressziómentes túlélésre a vizsgáló.

Az IRF a PFS előre meghatározott alcsoportelemzéseit a betegek legjobb válasza az ASCT előtti mentő terápiára, az elsőként választott kezelés utáni HL-státusz, az életkor, a nem, a vizsgálat megkezdésekor mért testtömeg, az ECOG-státusz a vizsgálat megkezdésekor, az ASCT előtti kezelések száma, a földrajzi régió, az ASCT előtti PET-státusz, az elsőként választott kezelés sikertelensége utáni B tünet-státusz, valamint az ASCT előtti extranodális betegségstátusz szerint végezte el. Az elemzések következetes trendet mutattak az ADCETRIS-kezelést kapó betegeknél megmutatkozó előnyben, szemben a placebót kapó betegekkal, kivéve a ≥ 65 éves betegeknél (n = 8).

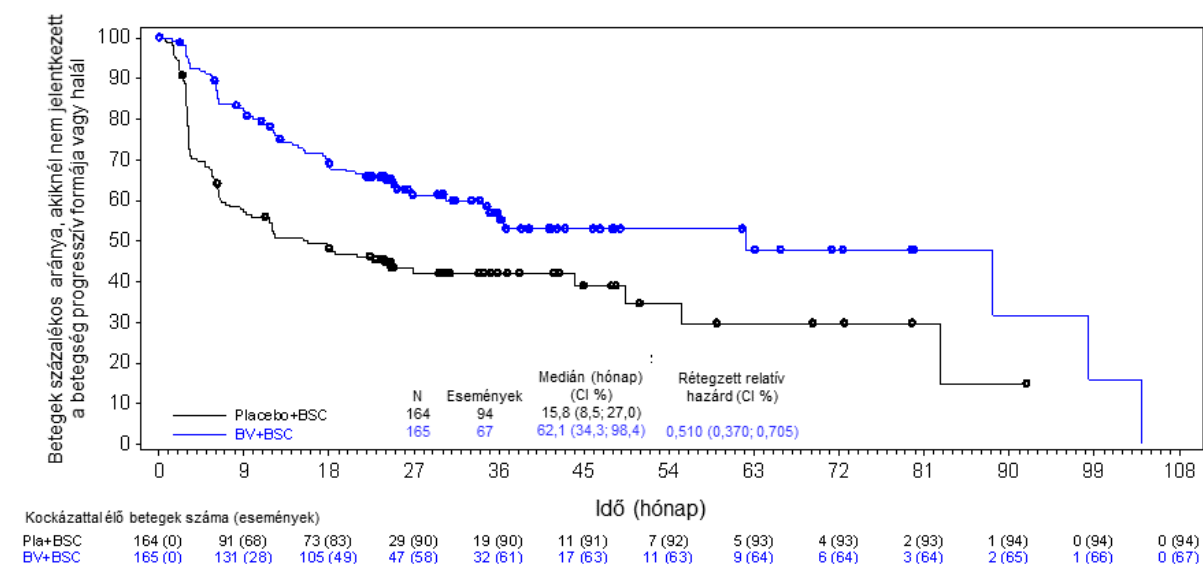
Nem figyeltek meg különbséget az életminőségben a kezelt és a placebót kapó karnál. A HL kiújulásának fokozott kockázatával élő betegeken végzett, a gyógyászati erőforrások felhasználására vonatkozó elemzés azt mutatta, hogy az ADCETRIS-t kapó betegeknél kevesebb kórházi és járóbeteg-ellátásra volt szükség, valamint kevesebb munkanapot/egyéb tevékenységet mulasztottak a betegek és gondozóik a placebót kapókhoz képest.

Frissített elemzést végeztek 3 évnyi követés után, mely tartós javulást mutatott a PFS-ben a független vizsgáló szervezet szerint (relatív hazárd = 0,58 [95%-os CI (0,41, 0,81)]).

A vizsgálat lezárásakor, körülbelül 10 évvel az után, hogy az első beteget a vizsgálatba bevonták, a vizsgáló szerinti PFS továbbra is előnyösnek bizonyult (relatív hazárd = 0,51 [95%-os CI (0,37, 0,71)]). A teljes túlélési eredmények összhangban voltak az elsődleges elemzések idején jelentettekkel (relatív hazárd = 1,11 [95%-os CI (0,72, 1,70)]).

A 3. ábra a vizsgáló szerinti PFS-t mutatja az ITT populációban a vizsgálat lezárásakor.

3. ábra: A vizsgáló szerinti PFS Kaplan–Meier-diagramja (ITT, vizsgálat lezárásakor)



Post hoc kockázati tényező-elemzés

Post hoc elemzéseket végeztek az elsődleges végpontok elsődleges elemzésére a fokozott kockázat (a kockázati tényezők száma) klinikai előnyre gyakorolt hatásának értékelésére (10. táblázat). Az elemzésekben a jellemző kockázati tényezők voltak:

- a < 12 hónapja bekövetkezett vagy az elsőként választott kezeléssel szemben rezisztens HL,
- a CT-vel és/vagy PET-vizsgálattal igazolt legjobb válaszként PR vagy stabil betegség legutolsó mentő terápiára,
- az extranodális érintettség az ASCT előtti kiújulásakor,
- a B tünetek az ASCT előtti kiújulásakor,
- a két vagy több korábbi mentő terápia.

Ezen *post hoc* elemzések eredményei arra utalnak, hogy a két vagy több kockázati tényezővel rendelkező betegeknél nagyobb a klinikai előny, de önmagában egyik kockázati tényező sem mutatott különbséget. A PFS vagy a teljes túlélés tekintetében nem figyeltek meg előnyt a kiújulás vagy progresszió egyetlen kockázati tényezőjével rendelkező betegeknél.

10. táblázat: A független vizsgáló szervezet által megállapított PFS és OS összefoglalása kockázati tényezők szerint a III. fázisú ASCT utáni HL vizsgálatban (elsődleges elemzés)

Az IRF szerinti progressziómentes túlélés						
	Kockázati tényezők száma = 1		Kockázati tényezők száma ≥ 2		Kockázati tényezők száma ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Betegek, akiknél a betegség progresszióját észlelték vagy elhaláloztak ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Stratifikált relatív házárd	1,65 (95%-os CI [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (95%-os CI [0,34, 0,71])		0,43 (95%-os CI [0,27, 0,68])	
Teljes túlélés						
	Kockázati tényezők száma = 1		Kockázati tényezők száma ≥ 2		Kockázati tényezők száma ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Halálozások száma ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Stratifikált relatív házárd	7,94 (95%-os CI [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (95%-os CI [0,53, 1,67])		0,92 (95%-os CI [0,45, 1,88])	

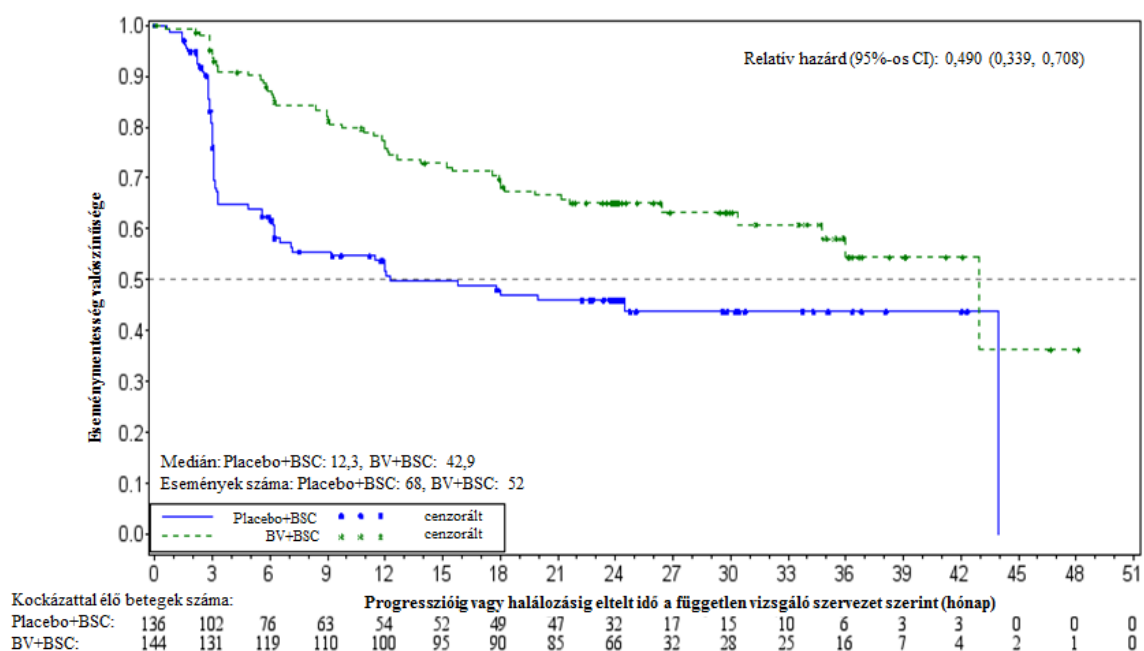
^a. Halálozás korábbi progresszió vagy egynél több értékelő vizit kihagyása nélkül.

^b. Nem stratifikált elemzésből származó eredményeket jelöl.

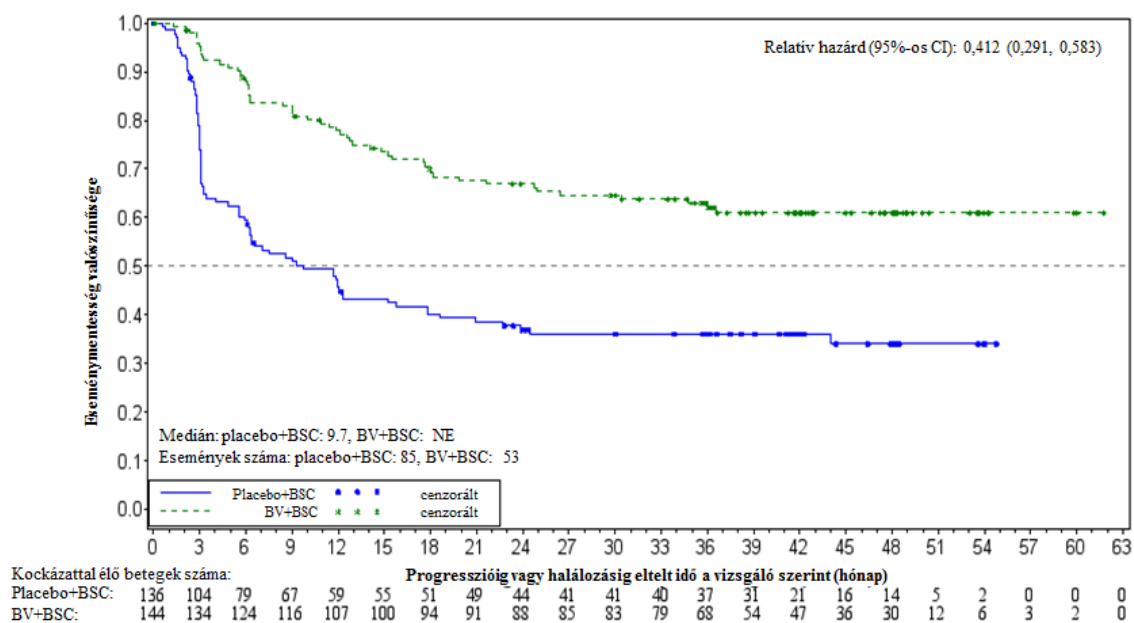
^c. Bármely okból bekövetkezett halálozási események.

A 2 vagy több kockázati tényezővel rendelkező betegeknél végzett frissített elemzés idején (3 évnyi követés) a PFS IRF szerinti relatív házárdja 0,49 volt (95%-os CI [0,34, 0,71]), és a vizsgáló szerinti PFS relatív házárdja 0,41 volt (95%-os CI [0,29, 0,58]) (lásd 4. és 5. ábra).

4. ábra: Az IRF szerinti PFS Kaplan-Meier-diagramja a ≥ 2 kockázati tényezővel rendelkező betegekénél (3 éves utánkövetés)



5. ábra: A vizsgáló szerinti PFS Kaplan-Meier-diagramja a ≥ 2 kockázati tényezővel rendelkező betegekénél (3 éves utánkövetés)



A vizsgálat lezárásakor, körülbelül 10 évvel az után, hogy az első beteget a vizsgálatba bevonták, a vizsgáló szerinti PFS relatív hazardja a 2 vagy annál több kockázati tényezőjű betegekénél 0,41 (95%-os CI [0,29, 0,58]) volt. A vizsgáló szerinti PFS relatív hazardja a 3 vagy annál több kockázati tényezőjű betegekénél 0,38 (95%-os CI [0,25, 0,59]) volt. A teljes túlélési eredmények összhangban voltak az elsődleges elemzésben megfigyelttel.

A monoterápiában alkalmazott ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát, egy kezelési karon zajló nyílt elrendezésű, multicentrikus, pivotális vizsgálatban értékelték 102, kiújuló vagy terápiarezisztens HL-ben szenvedő betegnél. A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összegzését lásd az alábbi, 11. táblázatban.

11. táblázat: A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összefoglalása a II. fázisú, kiújuló vagy terápiarezisztens HL-vizsgálatban

A betegek jellemzői	n = 102
Medián életkor, év (tartomány)	31 év (15-77)
Nem	48 férfi (47%)/54 nő (53%)
ECOG-státusz	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Korábbi ASCT	102 (100%)
Korábbi kemoterápiás protokollok	3,5 (1–13)
Az ASCT és a transzplantáció utáni első relapszus között eltelt idő	6,7 hónap (0–131)
Szövettanilag igazolt CD30-pozitív betegség	102 (100%)
A betegség jellemzői	
Elsődleges terápiarezisztencia az elsőként választott kezeléssel szemben ^a	72 (71%)
Terápiarezisztencia a legutóbbi kezeléssel szemben	43 (42%)
B tünetek a kiinduláskor	35 (33%)
III stádiumú betegség az első diagnózis felállításakor	27 (26%)
IV. stádiumú betegség az első diagnózis felállításakor	20 (20%)

^a Elsődlegesen terápiarezisztens HL meghatározás szerint az, amikor nem sikerült teljes remissziót elérni, vagy a betegség az elsődlegesen választott kezelés befejezését követő 3 hónapon belül progrediált.

Tizennyolc (18) beteg (18%) kapott 16 ciklusnyi ADCETRIS-kezelést, a kapott kezelési ciklusok számának mediánja 9 (1 és 16 ciklus között) volt.

Az ADCETRIS-kezelésre adott terápiás választ a Malignus lymphomák terápiás válaszána átdolgozott kritériumai (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*, Cheson, 2007) alapján egy független vizsgáló szervezet határozta meg. A terápiás választ mellkasi, nyaki, hasi és kismedencei spirál CT, PET-vizsgálat és a klinikai adatok alapján határozták meg. A 2., 4., 7., 10., 13. és 16. ciklusban került sor a terápiás válasz értékelésére, PET-vizsgálatot a 4. és a 7. ciklusban végeztek.

Az objektív terápiás válaszarány (ORR – *objective response rate*) a független vizsgáló szervezet értékelésekor 75% volt (a bevásztás szerinti csoport 102 betege közül 76), a tumortömeg-csökkenés pedig 94%-ban volt elérhető. Teljes remisszió (CR – *complete remission*) a betegek 33%-ánál jelentkezett (a bevásztás szerinti csoport 102 betege közül 34-nél). A teljes túlélés (OS – *overall survival*) mediánja 40,5 hónap volt (a megfigyelés medián időtartama (a halálozásig vagy az utolsó kapcsolatfelvételig eltelt idő) a gyógyszer első adagjának beadásától számítva 35,1 hónap (1,8-72,9+ hónap tartományban) volt). A becsült 5 éves teljes túlélés 41% (95%-os konfidencia-intervallum [31%, 51%]) volt. A vizsgálok értékelése általában megegyezett a felvételek független értékelésével. A kezelt betegek közül 8, terápiás választ mutató beteg esett át később allogén őssejttranszplantációra. A további hatásossági eredményeket lásd a 12. táblázatban.

12. táblázat: Hatásossági eredmények a kiújuló vagy terápiarezisztens Hodgkin-lymphomában szenvedő, háromhetente 1,8 mg/ttkg dózisu ADCETRIS-szel kezelt betegek körében

Legjobb klinikai válasz (n = 102)	Független vizsgáló szervezet, n (%)	95%-os konfidencia-intervallum
Objektív terápiás válaszarány (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Teljes remisszió (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Részleges remisszió (PR)	42 (41)	Nem értelmezhető
Daganatellenes hatékonysági arány (CR + PR + stabil betegség)	98 (96)	90,3, 98,9
A terápiás válasz időtartama	Medián a független vizsgáló szervezet értékelése szerint	95%-os konfidencia-intervallum
Objektív terápiás válaszarány (CR + PR) ^a	6,7 hónap	3,6, 14,8
Teljes remisszió (CR)	27,9 hónap	10,8, n.b. ^b
Teljes túlélés		95%-os konfidencia-intervallum
Medián	40,5 hónap	28,7, 61,9
Becsült 5 éves teljes túlélési arány	41%	31%, 51%

a. A terápiás válasz időtartama 1,2+ hónap és 43+ hónap között változott, a független vizsgáló szervezet értékelése szerint objektív terápiás választ (OR) elérő betegek esetében a medián követési idő pedig 9,0 hónap volt az első gyógyszerdózis beadásától.

b. Nem becsülhető.

Egy feltáró jellegű, betegenkénti elemzés azt mutatta, hogy az SG035-0003 jelű klinikai vizsgálatban ADCETRIS-szel kezelt, HL-ben szenvedő betegek 64%-a a hosszabb progressziómentes túléléssel (PFS, *progression free survival*) mérve javuló klinikai hatást tapasztalt az utolsó kezelési módjukhoz képest.

A kiinduláskor B tüneteket mutató 35 beteg (33%) közül 27 beteg (77%) észlelte az összes B tünet megszűnését az ADCETRIS-kezelés megkezdése után medián értékben 0,7 hónappal.

Össejt-transzplantációra (SCT) nem jelölt, HL-ben szenvedő betegektől származó adatok

C25007 számú vizsgálat

Egy IV. fázisú, egykaros vizsgálatot végeztek olyan relabált vagy refrakter HL-ben szenvedő betegeknél (n = 60), akiket korábban legalább egy kemoterápiás protokollal kezeltek, és az ADCETRIS-kezelés elkezdésekor nem minősültek jelöltnek sem SCT-re, sem kombinációs kemoterápiára. A vizsgálatba bevont betegek előzőleg nem részesültek SCT-ben. A ciklusok számának medián értéke 7 volt (tartomány: 1-16 ciklus). A betegek háromhetente kaptak 1,8 mg/ttkg dózisu ADCETRIS-kezelést.

Az elsődleges végpont elsődleges elemzésekor a független vizsgáló szervezet szerint az ITT populáció objektív terápiás válaszaránya (Objective Response Rate – ORR) 50% (95%-os CI, 37; 63%) volt. A legjobb terápiás választ (teljes remisszió, CR) 7 betegnél jelentették (12%). PR-t 23 betegnél jelentettek (38%). Ezen 30 beteg közül a válaszig eltelt idő mediánja (meghatározása: az első dózistól a hamarabb bekövetkező PR-ig vagy CR-ig eltelt idő) 6 hét volt (tartomány: 5-39 hét). A legjobb teljes válaszig eltelt medián idő (meghatározása: az első dózistól a CR vagy PR legjobb klinikai válaszáig eltelt idő) 11 hét volt (tartomány: 5-60 hét). Huszonnyolc beteg (47%) SCT-ben részesült a medián értékben 7 ciklusig (tartomány: 4-16 ciklus) tartó ADCETRIS-kezelés után. Az a 32 beteg (53%), aki nem részesült későbbi SCT-ben, szintén ADCETRIS-t kapott medián értékben 7 ciklusig (tartomány: 1-16 ciklus).

A vizsgálatban részt vevő 60 beteg közül 49 beteg (82%) kapott > 1 korábbi daganatellenes kezelést, valamint 11 beteg (18%) kapott 1 korábbi daganatellenes kezelést. A független vizsgáló szervezet

értékelése szerint az ORR 51% volt (95%-os CI [36%, 66%]) minden olyan betegnél, aki > 1 korábbi daganatellenes kezelésben részesült, illetve 45% (95%-os CI [17%, 77%]) volt azoknál, akik 1 korábbi daganatellenes kezelést kaptak. Azoknál a betegeknek, akik > 1 korábbi daganatellenes kezelést kaptak, 6 betegnél (12%) számoltak be legjobb általános válaszként CR-ről; 19 betegnél (39%) jelentettek PR-t. Azoknál a betegeknek, akik 1 korábbi daganatellenes kezelésben részesültek, 1 betegnél (9%) számoltak be CR-ről, PR-t pedig 4 betegnél (36%) jelentettek. A > 1 korábbi kezelést kapott 49 beteg közül 22 beteg (45%) részesült később SCT-ben; az 1 korábbi kezelést kapott betegek közül 22 fő (45%) részesült később SCT-ben; az 1 korábbi kezelést kapott 11 beteg közül 6 fő (55%) részesült később SCT-ben.

Korábban autológ őssejttranszplantációban nem részesülő, háromhetente 1,8 mg/ ttkg ADCETRIS-szel kezelt, kiújuló vagy terápiarezisztens HL-ben szenvedő betegeknek is gyűjtöttek adatokat I. fázisú, dóziszemelés célzó és klinikai farmakológiai vizsgálatokban (n = 15 beteg) és az NPP-ben (n = 26 beteg).

A kiindulási betegjellemzők a korábbi, kombinációs kemoterápiás sémák (medián értékben 3, 1-7 tartományban) sikertelenségét mutatták az ADCETRIS első alkalmazása előtt. A betegek 59%-ának volt előrehaladott stádiumú (III. vagy IV. stádium) betegsége a kezdeti diagnózis felállításakor.

Ezen I. fázisú vizsgálatok eredményei és az NPP tapasztalata azt jelezte, hogy korábban autológ őssejttranszplantációban nem részesülő, kiújuló vagy terápiarezisztens HL-ben szenvedő betegeknek klinikailag jelentős választ lehetett elérni medián értékben 5 ciklusnyi ADCETRIS után, melyet a vizsgálok által értékelt 54%-os objektív terápiás válaszarány és a 22%-os teljes remissziós ráta jelzett.

Az SGN35-006 számú vizsgálat (ismételt kezelés)

Az ismételt kezelés hatásosságát értékelték egy II. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban olyan betegek körében, akik korábban reagáltak (CR vagy PR) ADCETRIS-kezelésre. A kiújuló vagy terápiarezisztens HL-ben szenvedő betegek közül húsz kapott 1,8 mg/ ttkg-os és egy kapott 1,2 mg/ ttkg-os kezdő ADCETRIS-dózist intravénásan 30 perc alatt beadva 3 hetenként. A ciklusok számának mediánja 7 (2-37 ciklus között) volt. Az értékelhető 20, HL-ben szenvedő beteg közül 6 (30%) ért el CR-t és szintén 6 (30%) ért el PR-t az ismételt ADCETRIS-kezeléssel (60%-os ORR). A választartam mediánja sorrendben 9,2 és 9,4 hónap volt az OR-t (CR+PR) illetve a CR-t elérő betegeknek.

Szisztémás anaplasztikus nagysejtes lymphoma

Az SGN35 014 számú vizsgálat

Az ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát egy randomizált, kettős vak, dupla placebós és aktív kontrollós, multicentrikus vizsgálatban értékelték 452, korábban nem kezelt CD30+ PTCL-ben szenvedő beteg részvételével, ciklofoszfamiddal [C], doxorubicinnal [H] és prednizonnal [P] (CHP) való kombinációban. A beválogatás követelménye az immunhisztokémiai vizsgálattal megállapított legalább 10%-os CD30-expresszió volt. Csak olyan, CD30+ PTCL-ben szenvedő betegeket válogattak be, akik alkalmasak voltak ciklofoszfamid [C], doxorubicin [H], vinkrisztin [O] és prednizon [P] (CHOP) alapú kezelésre. Az ADCETRIS + CHP kombinációt nem vizsgálták minden PTCL-altípusnál. A beválogatott PTCL-altípusokat lásd a 13. táblázatban. A 452 betegből 226-ot randomizáltak ADCETRIS + CHP kezelésre, és 226-ot CHOP-kezelésre. A randomizálást az ALK-pozitív sALCL vs. minden más altípus, valamint a Nemzetközi Prognosztikai Index (IPI) pontszám szerint rétegezték. A betegek az ADCETRIS-t 1,8 mg/ ttkg adagban adott intravénás infúzió formájában kapták, 30 perc alatt beadva minden egyes 21 napos ciklus 1. napján, ezen felül CHP-kezelésben (3 hetente 750 mg/m² ciklofoszfamid intravénás infúzióban; 3 hetente 50 mg/m² doxorubicin intravénás infúzióban; és a 3 hetes ciklusok 1. és 5. napja között 100 mg prednizonon *per os*) részesültek 6-8 ciklusban. A kapott ciklusok számának medián értéke 6 volt (tartomány: 1-8 ciklus); a betegek 70%-a kapott 6 ciklusnyi kezelést, 18%-uk pedig 8 ciklusnyit. A 13. táblázat a betegek és betegségük kiindulási jellemzőit összegzi.

13. táblázat: A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összegzése a III. fázisú, korábban nem kezelt PTCL-vizsgálatban (ITT és sALCL)

Beteg jellemzői	ITT populáció		sALCL populáció ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Medián életkor, év (tartomány)	58,0 (18-85)	58,0 (18-83)	55,0 (18-85)	54,0 (18-83)
≥ 65 éves n (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Férfi, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
ECOG státus, 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)
Betegség jellemzői				
Diagnózis, helyi kiértékelés szerint, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK-pozitív	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK-negatív	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Perifériás T-sejtes lymphoma (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
Angioimmunoblastos T-sejtes lymphoma (AITL)	30 (13)	24 (11)	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
Felnőttkori T-sejtes leukemia/lymphoma (ATLL)	4 (2)	3 (1)	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
Enteropathiához társuló T-sejtes lymphoma (EATL)	1 (0)	2 (1)	Nem értelmezhető	Nem értelmezhető
A diagnózistól az első dóziséig eltelt idő mediánja, hónap (tartomány)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)	0,8 (0, 19)	0,9 (0, 10)
A betegség stádiuma a PTCL diagnózisakor, n (%)				
I. stádium	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
II. stádium	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
III. stádium	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
IV. stádium	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
IPI-pontszám				
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)
Extranodalis érintettség a diagnózis felállításakor, n (%)				
≤ 1 hely	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 hely	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
A csontvelő lymphoma általi kiinduláskori érintettsége csontvelő-biopszia alapján, n (%)				
Igen	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nem	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^a A 2008-as WHO osztályozás szerint.

^b Helyileg diagnosztizált sALCL-betegek.

Az SGN35 014 számú vizsgálatban az elsődleges végpont az IRF szerinti PFS volt, melynek meghatározása: a randomizálás dátumától eltelő időtartam a következők közül a legkorábbi bekövetkezéséig: a betegség progressziójának első dokumentálása, a beteg bármilyen okú halálózása, új daganatellenes kemoterápia megkezdése a fennmaradó vagy progresszív betegség kezelése céljából. Nem tekintették a betegség progressziójának vagy új daganatellenes terápia megkezdésének a következőket: kezelés utáni konszolidációs sugárterápia, kezelés utáni kemoterápia a perifériás vérképző őssejtek mobilizálása céljából, illetve konszolidációs autológ vagy allogén őssejt-transzplantáció.

A fő másodlagos végpontok közé tartozott: IRF szerinti PFS a központilag igazolt sALCL-ben szenvedő betegeknél, IRF szerinti CR-arány a vizsgálati kezelés befejezése után, IRF szerinti OS és ORR a vizsgálati kezelés befejezése után, amiket rögzített sorrendű tesztelési eljárással teszteltek az IRF szerinti PFS statisztikai szignifikanciájának elérése után.

Sikerült elérni az elsődleges végpontot és az alfa-védett, fő másodlagos végpontokat, amelyeket hierarchikusan értékelték ki. Az ITT populációban az IRF szerinti PFS mediánja 48,2 hónap volt az ADCETRIS + CHP kezelési karon, és 20,8 hónap a CHOP kezelési karon. A rétegzett relatív házárd 0,71 volt (95%-os CI: 0,54; 0,93, $p = 0,011$), ami 29%-os csökkenést mutat a PFS események kockázatában az ADCETRIS+CHP esetében a CHOP-hez viszonyítva. A teljes túlélést tekintve, a rétegzett relatív házárd 0,66 volt (95%-os CI: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), ami 34%-os csökkenés az OS események kockázatában az ADCETRIS + CHP esetében a CHOP-hez viszonyítva.

A központilag igazolt sALCL-ben szenvedő betegeknél az IRF szerinti PFS egy előre meghatározott fő másodlagos végpont volt. Az IRF szerinti PFS mediánja 55,7 hónap volt az ADCETRIS + CHP kezelési karon, és 54,2 hónap a CHOP kezelési karon. A rétegzett relatív házárd 0,59 volt (95%-os CI, 0,42; 0,84), ami kompatibilis a PFS események statisztikailag szignifikáns 41%-os csökkenésével az ADCETRIS + CHP esetében a CHOP-hez viszonyítva (p -érték = 0,003), lásd 6. ábra és 14. táblázat.

Alcsoportelemzéseket végeztek a helyileg diagnosztizált sALCL-betegeken. A teljes túlélést tekintve a rétegzett relatív házárd 0,54 volt (95%-os CI: 0,34, 0,87), ami 46%-os csökkenés az OS események kockázatában az ADCETRIS + CHP esetében a CHOP-hez viszonyítva, lásd 7. ábra. A kezelés végén az IRF szerinti CR-arány 71,0% volt az ADCETRIS + CHP kezelési karon és 53,2% volt a CHOP kezelési karon, 17,7%-os különbséggel (95%-os CI: 7,2%; 28,3%). A kezelés végén az IRF szerinti ORR arány 87,7% volt az ADCETRIS + CHP kezelési karon és 70,8% volt a CHOP kezelési karon, 16,9%-os különbséggel (95%-os CI: 8,1%; 25,7%). Az ALK+ sALCL-betegek alcsoportjában az IRF szerinti PFS rétegzett relatív házárd 0,29 (95%-os CI: 0,11; 0,79) volt, míg az ALK- sALCL-betegek alcsoportjában 0,65 (95%-os CI: 0,44; 0,95) volt.

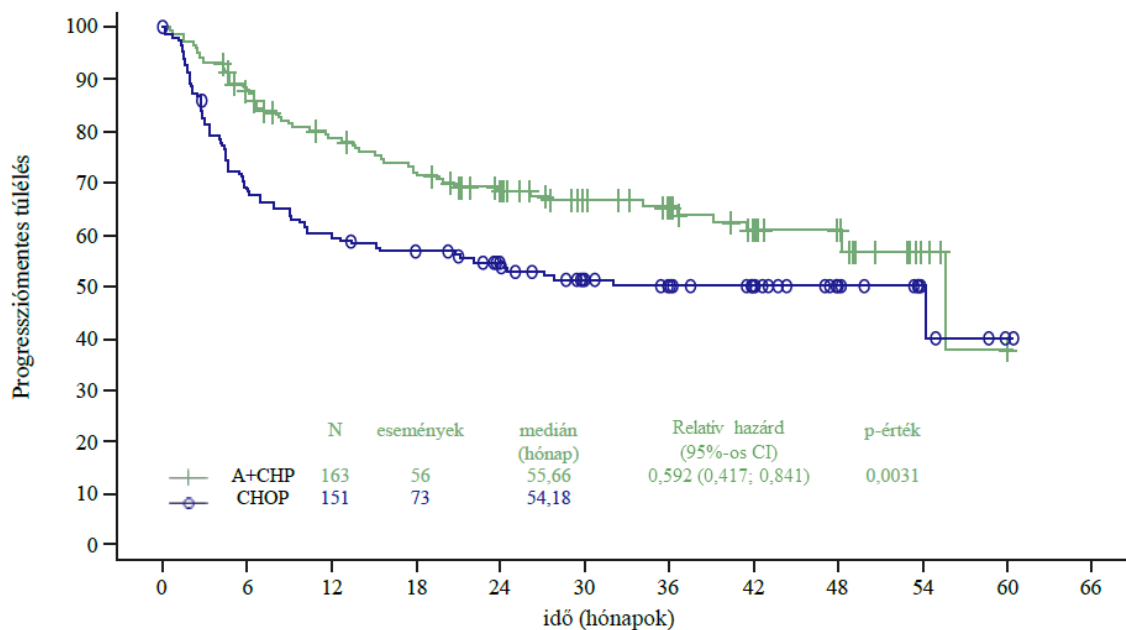
14. táblázat: Hatásossági eredmények a korábban nem kezelt sALCL-ben szenvedő, a 3 hetes ciklus 1. napján 1,8 mg/ttkg dózisú ADCETRIS-szel kezelt betegek körében (elsődleges elemzés)

	ADCETRIS + CHP n = 162^a	CHOP n = 154^a
IRF szerinti PFS		
PFS eseményt tapasztaló betegek száma, n (%)	56 (34)	73 (48)
Medián PFS, hónap (95%-os CI)	55,66 (48,20, n.b.)	54,18 (13,44, n.b.)
Relatív hazárd (95%-os CI) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
p-érték ^c	0,0031	
Becsült PFS (95%-os CI)^d ekkor:		
6 hónap	88,0% (81,8%, 92,2%)	68,4% (60,3%, 75,2%)
12 hónap	78,7% (71,4%, 84,4%)	60,3% (51,9%, 67,6%)
24 hónap	68,4% (60,4%, 75,2%)	53,9% (45,5%, 61,5%)
36 hónap	65,5% (57,1%, 72,7%)	50,2% (41,6%, 58,1%)
OS^e		
Halálesetek száma (%)	29 (18)	44 (29)
Medián OS, hónap (95%-os CI)	n.b. (n.b., n.b.)	n.b. (n.b., n.b.)
Relatív hazárd (95%-os CI) ^b	0,54 (0,34, 0,87)	
p-érték ^{c,f}	0,0096	
CR arány^g		
% (95%-os CI)	71% (63,3%, 77,8%)	53% (45,0%, 61,3%)
p-érték ^h	0,0004	
ORR^g		
% (95%-os CI)	88% (81,6%, 92,3%)	71% (62,9%, 77,8%)
p-érték ^{f,h}	< 0.0001	

CR = complete remission (teljes remisszió); IRF = independent review facility (független értékelő intézmény); n.b.: nem becslhető; ORR = objective response rate (objektív válaszarány); PFS = progression-free survival (progressziómentes túlélés).

- a. Az IRF szerinti PFS számításához a központilag igazolt sALCL-ben szenvedő betegeket vették figyelembe, n = 163 beteg volt az A + CHP kezelési karon, és n = 151 beteg volt a CHOP kezelési karon. Az OS, a CR és az ORR számításához a helyileg diagnosztizált sALCL-es betegeket vették figyelembe.
- b. A relatív hazárd (A + CHP/CHOP) és a 95%-os konfidencia-intervallumok rétegzett Cox-féle arányos kockázati regressziós modellen alapulnak, ahol a rétegzési tényezők a következők voltak: ALK-pozitív sALCL vs. minden egyéb, valamint Nemzetközi Prognózis Index [IPI] pontszám kiinduláskor. Az 1-nél kisebb relatív hazárd az A + CHP kezelési kar előnyét mutatja.
- c. A p-értéket rétegzett lograng próba használatával számították ki.
- d. A PFS-arányt Kaplan–Meier-féle módszerekkel becsülték, a 95%-os konfidencia-intervallumot pedig kiegészítő log-log transzformációs módszerrel számították ki.
- e. Az OS-utánkövetés mediánja az ADCETRIS + CHP kezelési karon 38,5 hónap volt, míg a CHOP kezelési karon 41,0 hónap.
- f. A p-értéket nem korigálták multiplicitásra.
- g. Válasz a kezelés végén a Nemzetközi Munkacsoport 2007-es kritériumrendszere alapján.
- h. A p-értéket rétegzett Cochran–Mantel–Haenszel-próba használatával számították ki.

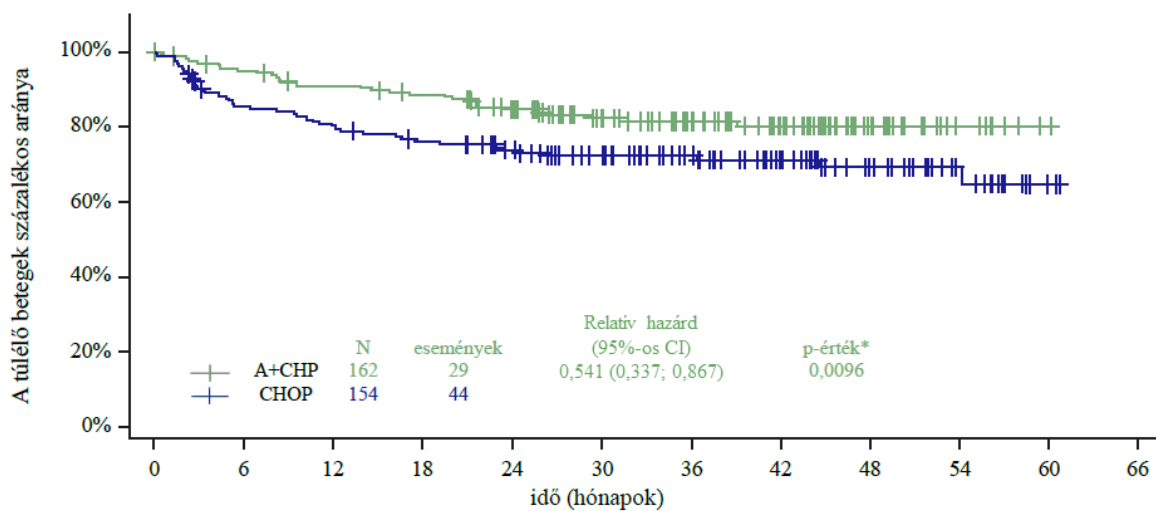
6. ábra: IRF szerinti progressziómentes túlélés az sALCL-populációban (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (elsődleges elemzés)



Kockázatnak kitett betegek száma összesen

A+CHP:	163	135	117	106	87	64	50	28	17	5	2	0
CHOP:	151	101	89	82	64	53	44	30	16	5	1	0

7. ábra: Teljes túlélés az sALCL-populációban (ADCETRIS + CHP vs. CHOP) (elsődleges elemzés)



Kockázatnak kitett betegek száma összesen

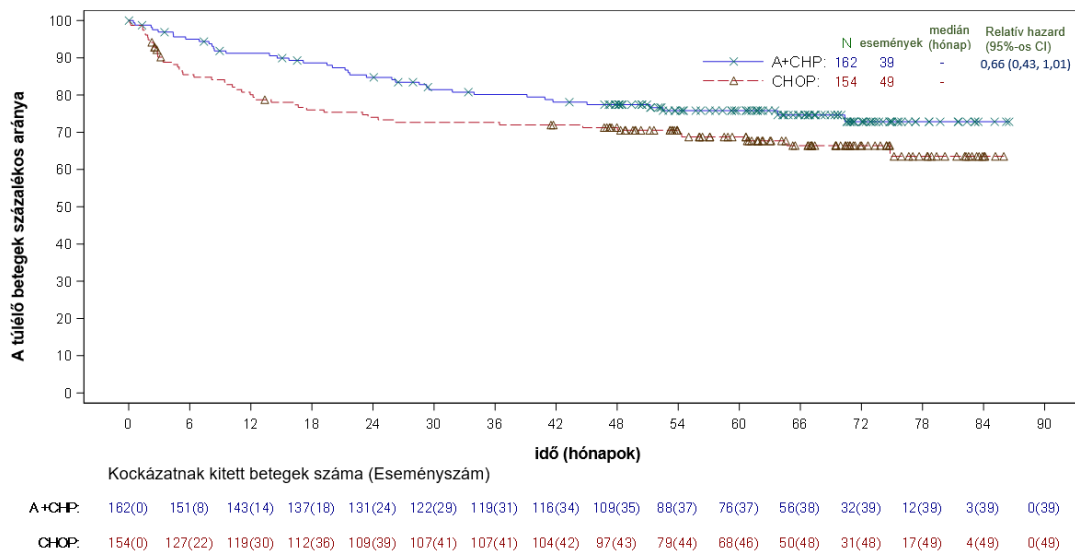
A+CHP:	162	151	143	137	121	93	75	53	26	9	2	0
CHOP:	154	127	119	111	99	85	70	51	30	15	2	0

*A teljes túlélés p-értékét nem korigálták multiplicitásra.

A vizsgálat befejezésekor, több mint 7 évvel azután, hogy a vizsgálatba bevonták az első beteget, a beválasztás szerinti (ITT) populációban a vizsgáló szerinti PFS eredményei alapján 30%-os csökkenés volt megfigyelhető a PFS esemény kockázatát illetően az ADCETRIS+CHP karon a CHOP-pal kezelt betegekhez képest (relatív hazárd = 0,70 [95%-os CI (0,53, 0,91)]). Az sALCL populációban a vizsgáló szerinti PFS eredményei alapján 45%-os csökkenés volt megfigyelhető a PFS esemény kockázatát illetően az ADCETRIS+CHP karon a CHOP-pal kezelt betegekhez képest (relatív hazárd = 0,55 [95%-os CI (0,39, 0,79)]).

A vizsgálat befejezésekor az teljes túlélési eredmények továbbra is előnyt mutattak, és összhangban voltak azokkal, amelyekről az elsődleges elemzés idején számoltak be. A beválasztás szerinti (ITT) populációban a teljes túlélési eredmények alapján 28%-os csökkenés volt megfigyelhető az elhalálozás kockázatát illetően az ADCETRIS+CHP karon a CHOP-pal kezelt betegekhez képest (relatív hazárd = 0,72 [95%-os CI (0,53 és 0,99 között)]). Az sALCL populációban a teljes túlélési eredmények alapján 34%-os csökkenést volt megfigyelhető az elhalálozás kockázatát illetően az ADCETRIS+CHP karon a CHOP-pal kezelt betegekhez képest (relatív hazárd = 0,66 [95%-os CI (0,43, 1,01)]), lásd 8. ábra.

8. ábra: Teljes túlélés az sALCL populációban (ADCETRIS + CHP, illetve CHOP) (vizsgálat befejezése)



Az SG035-0004 számú vizsgálat

Az egymagában alkalmazott ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát egy nyílt elrendezésű, egy kezelési karon zajló, multicentrikus vizsgálatban értékelték 58, kiújuló vagy terápiarezisztens sALCL-ben szenvedő betegnél. Lásd alább a betegek és betegségük kiindulási jellemzőit a 15. táblázatban.

15. táblázat: A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összefoglalása a II. fázisú, kiújuló vagy terápiaerezisztens sALCL-vizsgálatban

A betegek jellemzői	n = 58
Medián életkor, év (tartomány)	52 év (14-76)
Nem	33 férfi (57%)/25 nő (43%)
ECOG-státusz ^a	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Korábbi autológ őssejttranszplantáció	15 (26%)
Korábbi kemoterápiás protokollok (tartomány)	2 (1-6)
Szövettanilag igazolt CD30-pozitív betegség	57 (98%)
Anaplasztikus lymphoma-kináz (ALK)-negatív betegség	42 (72%)
A betegség jellemzői	
Elsődleges terápiaerezisztencia az elsőként választott kezeléssel szemben ^b	36 (62%)
Terápiaerezisztencia a legutóbbi kezeléssel szemben	29 (50%)
Relapszus a legutóbbi kezelést követően	29 (50%)
B tünetek a kiinduláskor	17 (29%)
III. stádiumú betegség az első diagnózis felállításakor	8 (14%)
IV. stádiumú betegség az első diagnózis felállításakor	21 (36%)

^{a.} Egy beteg kiindulási ECOG-státusza 2-es volt, ami a protokoll szerint tiltott és a „Beválasztási kritériumok nem teljesülnek” kitételnek felel meg.

^{b.} Elsődlegesen terápiaerezisztens sALCL meghatározása az, amikor nem sikerült teljes remissziót elérni, vagy a betegség az elsődlegesen választott kezelés befejezését követő 3 hónapon belül progrediált.

Az sALCL diagnózisának felállítása és az ADCETRIS első adagjának beadása között eltelt időtartam mediánja 16,8 hónap volt.

Tíz (10) beteg (17%) kapott 16 ciklusnyi ADCETRIS-kezelést, a beadott ciklusok számának mediánja 7 (1 és 16 ciklus között) volt.

Az ADCETRIS-kezelésre adott terápiás választ a Malignus lymphomák terápiás válaszáinak átdolgozott kritériumai (*Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma*, Cheson, 2007) alapján egy független vizsgáló szervezet határozta meg. A terápiás választ mellkasi, nyaki, hasi és kismencedei spirál CT, PET-vizsgálat és a klinikai adatok alapján határozták meg. A 2., 4., 7., 10., 13. és 16. ciklusban került sor a terápiás válasz értékelésére, PET-vizsgálatot a 4. és a 7. ciklusban végeztek.

Objektív terápiás válasz (ORR – *objective response rate*) a független vizsgáló szervezet megítélése szerint a betegek 86%-ánál jelentkezett (az 58 fős, beválasztás szerinti betegcsoportban 50). A teljes remisszió (CR – teljes remisszió) aránya 59% volt (az 58 fős, beválasztás szerinti betegcsoportban 34), tumortömeg-csökkenést (bármilyen fokú) a betegek 97%-a ért el. A becsült 5 éves teljes túlélés 60% (95%-os konfidencia-intervallum [47%, 73%]) volt. A megfigyelési idő (a halálozásig vagy az utolsó kapcsolatfelvételig eltelt idő) mediánja a gyógyszer első dózisének beadásától számítva 71,4 hónap volt. A vizsgálok értékelése általában megegyezett a felvételek független értékelésével. A kezelt betegek közül később 9 terápiás választ mutató beteg esett át allogén őssejttranszplantációra, és 9 terápiás választ mutató beteg esett át autológ őssejttranszplantációra. A további hatásossági eredményeket lásd a 16. táblázatban és a 9. ábrán.

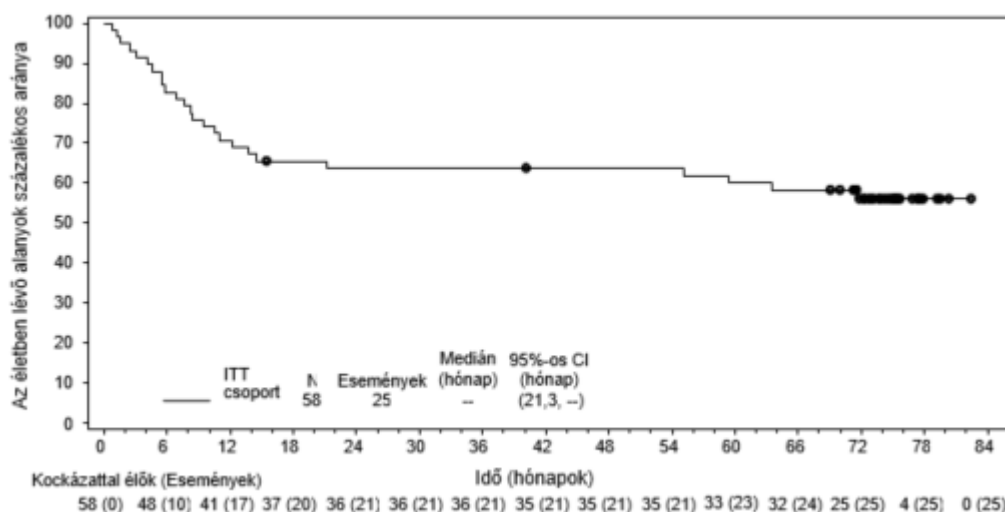
16. táblázat: Hatásossági eredmények kiújuló vagy terápiaerezisztens sALCL-ben szenvedő, háromhetente 1,8 mg/ttkg dóziszú ADCETRIS-szel kezelt betegek körében

Legjobb klinikai válasz (n = 58)	Független vizsgáló szervezet, n (%)	95%-os konfidencia-intervallum
Objektív terápiás válaszarány (teljes remisszió + részleges remisszió)	50 (86)	74,6, 93,9
Teljes remisszió (CR, <i>complete remission</i>)	34 (59)	44,9, 71,4
Részleges remisszió (PR, <i>partial remission</i>)	16 (28)	Nem értelmezhető
Daganatellenes hatékonysági arány (teljes remisszió + részleges remisszió + stabil betegség)	52 (90)	78,8, 96,1
A terápiás válasz időtartama	Medián érték a független vizsgáló szervezet értékelése szerint	95%-os konfidencia-intervallum
Objektív terápiás válasz (teljes remisszió + részleges remisszió) ^a	13,2	5,7, 26,3
Teljes remisszió (CR, <i>complete remission</i>)	26,3	13,2, n.b. ^b
Progressziómentes túlélés	Medián érték a független vizsgáló szervezet értékelése szerint	95%-os konfidencia-intervallum
Medián	14,6	6,9, 20,6
Teljes túlélés	Medián	95%-os konfidencia-intervallum
Medián	Nem érték el	21,3, n.b. ^b

a. A terápiás válasz időtartama 0,1 hónap és 39,1+ hónap között változott, a független vizsgáló szervezet értékelése szerint objektív terápiás választ (OR, *objective response*) elérő betegek esetében a követési idő mediánja pedig 15,5 hónap volt az első gyógyszerdózis beadásához képest.

b. Nem becsülhető.

9. ábra: A teljes túlélés Kaplan–Meier-diagramja



Egy feltáró jellegű, betegenkénti elemzés azt mutatta, hogy az SG035–0004 jelű klinikai vizsgálatban az ADCETRIS-szel kezelt, sALCL-ben szenvedő betegek 69%-a a hosszabb progressziómentes túléléssel (PFS, *progression free survival*) mérve javuló klinikai hatást tapasztalt az utolsó kezelési módjukhoz képest.

A kiinduláskor B tüneteket mutató 17 beteg (29%) közül 14 (82%) észlelte az összes B tünet megszűnését az ADCETRIS-kezelés megkezdése után medián értékben 0,7 hónappal.

A C25006 számú vizsgálat

A monoterápiában alkalmazott ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát egy IV. fázisú, nyílt elrendezésű, egykaros, multicentrikus vizsgálatban is értékelték 50, kiújuló vagy terápiarezisztens sALCL-ben szenvedő betegnél. Az IRF szerinti objektív terápiás válasz aránya 64% volt (az 50 fős ITT populációban 32 főnél). Az IRF szerinti DOR nem érte el a mediánt (95%-os CI 19,71 hónap; n.b.). A CR-arány 30% volt (az 50 fős ITT populációban 15 fő), és (bármilyen fokú) tumortömeg-csökkenést az értékelhető betegek 93%-ánál sikerült elérni. Az IRF szerinti DOCR nem érte el a mediánt (95%-os CI 10,61 hónap; n.b.). A terápiás válasz IRF, illetve vizsgáló általi értékelése általánosságban összhangban volt. A kezelt betegek közül 13 beteg részesült vérképzősejt-transzplantációs kezelésben.

A C25006 és SG035-0004 (N = 108) számú vizsgálatok összesített adatai alapján az IRF szerinti ORR 76% (a 108 fős ITT populációban 82 fő). Az IRF szerinti DOR mediánja 17,0 hónap volt (95%-os CI 12,62; 32,46). A CR-arány 45% volt (a 108 fős ITT populációban 49 fő), és (bármilyen fokú) tumortömeg-csökkenést az értékelhető betegek 96%-ánál sikerült elérni. Az IRF szerinti DOCR mediánja 26,3 hónap volt (95%-os CI 16,16; n.b.). A terápiás válasz IRF, illetve vizsgáló általi értékelése általánosságban összhangban volt.

Az SGN35–006 számú vizsgálat (ismételt kezelés)

Az ismételt kezelés hatásosságát értékelték egy II. fázisú, nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban olyan betegek körében, akik korábban reagáltak (CR vagy PR) ADCETRIS-kezelésre. A kiújuló sALCL-ben szenvedő betegek közül hét kapott 1,8 mg/ttkg-os és egy kapott 1,2 mg/ttkg-os kezdő ADCETRIS-dózist intravénásan 30 perc alatt beadva 3 hetenként. A ciklusok számának mediánja 8,5 (2-30 ciklus között) volt. Az értékelhető 8 sALCL-ben szenvedő beteg közül 3-at kétszer kezelték ismételten, így a teljes ismételt kezelési tapasztalat 11 volt. Az ismételt ADCETRIS-kezelés 6 CR-t (55%) és 4 PR-t eredményezett 91%-os ORR mellett. A választartam mediánja az OR-t (CR+PR) elérő betegeknél 8,8 hónap, a CR-t elérő betegeknél 12,3 hónap volt.

Cutan T-sejtes lymphoma

C25001 számú vizsgálat

A monoterápiában alkalmazott ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát, egy pivotális, III. fázisú, nyílt elrendezésű, randomizált, multicentrikus vizsgálatban értékelték 128, szövettanilag igazolt CD30+ CTCL-ben szenvedő betegnél. A CD30-pozitivitást egy immunhisztokémiai vizsgálatban a membrán, a citoplazma és/vagy a Golgi-készülék festődését mutató lymphoid célsejtek $\geq 10\%$ -os arányként határozták meg (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). A mycosis fungoidesszel [MF] és a primer cutan anaplasztikus nagysejtes lymphomával [pcALCL] diagnosztizált betegek a vizsgálatban való részvételre alkalmasnak minősültek. A betegeket ezen betegség típusok alapján stratifikálták, és 1:1 arányban ADCETRIS-t, illetve a kezelőorvos választása alapján metotrexátot vagy bexarotént kapó csoportokba randomizálták. A pcALCL-ben szenvedő betegek korábban vagy sugárkezelésben, vagy legalább 1 szisztémás kezelésben, az MF-ben szenvedő betegek pedig legalább 1 szisztémás kezelésben részesültek. Az egyidejűleg szisztémás ALCL-ben, Sézary-szindrómában és egyéb non-Hodgkin lymphomában (a lymphomatoid papulosis [LyP] kivételével) szenvedő betegeket kizárták a vizsgálatból. A betegeket 1,8 mg/ttkg ADCETRIS-szel kezelték intravénásan, 30 perc alatt, 3 hetente beadva, legfeljebb 16 cikluson vagy a kezelőorvos megítélése alapján 48 héten keresztül. A ciklusok számának mediánja körülbelül 12 ciklus volt az ADCETRIS karon. A kezelőorvos által választott kezelési karon a kezelés medián időtartama (ciklusok száma) a bexarotént kapó betegeknél körülbelül 16 hét (5,5 ciklus), a metotrexátot kapó betegeknél pedig 11 hét (3 ciklus) volt. A 17. táblázat a betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összegzését tartalmazza.

17. táblázat: A betegek és betegségük kiindulási jellemzőinek összefoglalása a III. fázisú CTCL-vizsgálatban (ITT populáció)

A betegek jellemzői	ADCETRIS n = 64	Kezelőorvos által választott kezelés (metotrexát vagy bexarotén) n = 64
Medián életkor (tartomány)	62 év (22–83)	58,5 év (22–83)
65 éves vagy idősebb betegek n (%)	28 (44%)	24 (38%)
Nem n (%)	33 férfi (52%)/31 nő (48%)	37 férfi (58%)/27 nő (42%)
ECOG státusz n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
A betegség jellemzői		
Korábbi kezelések számának mediánja (tartomány)	4 (0–13)	3,5 (1–15)
Bőrre irányuló kezelések számának mediánja (tartomány)	1 (0–6)	1 (0–9)
Szisztémás kezelések számának mediánja (tartomány)	2 (0–11)	2 (1–8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Korai (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Előrehaladott (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Csak bőrérintettség	9 (56)	11 (73)
Extracutan érintettség	7 (44)	4 (27)

^a Mindkét karon volt egy beteg, akinek a betegség stádiumának meghatározásához használt adatai hiányosak voltak, ezért azok nem szerepelnek a táblázatban.

A leggyakoribb, korábban alkalmazott bőrterápia az ITT populációban a sugárterápia (64%), a fényterápia (48%) és a lokálisan alkalmazott szteroidok (17%) voltak. A leggyakoribb, korábban alkalmazott szisztémás terápia az ITT populációban a kemoterápia (71%), az immunterápia (43%) és a bexarotén (38%) volt.

Az elsődleges végpont egy olyan objektív terápiás válaszarány volt, ami legalább 4 hónapig tartott (ORR4) (az első választól az utolsó válaszig eltelt időtartam \geq 4 hónap), amint azt a bőr (a vizsgálat által a módosított, súlyosság szerint súlyozott értékelő eszköz segítségével [modified severity weighted assessment tool, mSWAT] végzett) értékelését, a nyirokcsomók és a belszervek radiográfiás értékelését, valamint a keringő Sézary-sejtek (Olsen 2011) kimutatását magában foglaló Globális válaszadási skála (Global response score, GRS) független felülvizsgálata megállapította. A 18. táblázat az ORR4 eredményeit és az egyéb fontos másodlagos végpontokat foglalja magában.

18. táblázat: 1,8 mg/ttkg ADCETRIS-szel 3 hetente kezelt CTCL-betegek hatásossági eredményei (ITT populáció)

	ADCETRIS (n = 64)	A kezelőorvos választása (metotrexát vagy bexarotén) n = 64
Legalább 4 hónapig tartó, objektív terápiás válaszarány (ORR4) – független vizsgáló szervezet által értékelve		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Százalékos különbség (95%-os CI)		43,8 (29,1, 58,4)
p-érték		< 0,001
Teljes válasz (CR) – független vizsgáló szervezet által értékelve		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Százalékos különbség (95%-os CI)		14,1 (-4,0, 31,5)
Korrigált p-érték ^a		0,0046
Progressziómentes túlélés (progression free survival, rövid. PFS) – független vizsgáló szervezet által értékelve		
Medián (hónapok)	16,7	3,5
Relatív házard		0,270
95%-os CI		(0,17, 0,43)
Korrigált p-érték ^a		< 0,001

^a. Súlyozott Holm-féle eljárással kiszámítva.

Az ORR4 előre meghatározott alcsoportelemzéseit a beteg CTCL altípusa, a kezelőorvos által választott kezelés, a kiinduló ECOG státusz, a beteg életkora, neme és földrajzi régió szerint végezte el a független vizsgáló szervezet. Az elemzések az ADCETRIS-t kapó betegek javára mutató következetes tendenciát fedtek fel, a kezelőorvos által választott kezelésben részesülő betegekhez képest. Az ORR4 az MF esetében 50% és a pcALCL esetében 75% volt az ADCETRIS-karon, ellentétben a kezelőorvos által választott kezelési karon az MF esetében megfigyelt 10,2%-kal, illetve a pcALCL esetében megfigyelt 20%-kal.

Az életminőséget illetően nem volt megfigyelhető jelentős különbség a kezelési karok között (az EuroQol ötdimenziós kérdőíve [EQ-5D] és a Rákerápia funkcionális értékelésének általános része [Functional Assessment of Cancer Therapy-General, FACT-G] alapján).

Az ADCETRIS hatásosságát és biztonságosságát két további, nyílt elrendezésű vizsgálatban értékelték 108, CD30+ CTCL-relapszust mutató (beleértve MF-ben és pcALCL-ben, valamint Sézary-szindrómában, lymphomatoid papulosisban szenvedő és kevert sejtes CTCL-hisztológiájú) betegek bevonásával, a CD30-expresszió mértékétől függetlenül. A betegeket 1,8 mg/ttkg ADCETRIS-szel kezelték intravénásan, 30 perc alatt, 3 hetente beadva, legfeljebb 16 cikluson keresztül. A vizsgálatok biztonságossági és hatásossági eredményei megfeleltek a C25001 számú vizsgálat eredményeinek. A teljes terápiás válaszarány MF esetében 54-66%, pcALCL esetében 67%, SS esetében 50%, LyP esetében 92% és kevert CTCL-hisztológia esetén 82-85% volt.

Gyermekek és serdülők

Kombinációs kezelés C25004

Az ADCETRIS biztonságosságát és daganatellenes aktivitását egy nyílt elrendezésű, multicentrikus vizsgálatban értékelték 59 (6 és 17 év közötti), korábban nem kezelt, előrehaladott stádiumú, klasszikus CD30+ HL-ben szenvedő gyermeknél és serdülőnél, kemoterápiával (doxorubicin [A], vinblasztin [V] és dakarbazin [D] [AVD]) kombinációban. Minden beteg szövettanilag igazoltan

CD30 antigént expresszáló betegségben szenvedett. A betegek 59%-ánál ($n = 35$) volt megfigyelhető extranodális érintettség. Mind az 59 gyermeket és serdülőt a 28 napos kezelési ciklusok 1. és 15. napján kezelték 30 perces intravénás infúzióként beadott 48 mg/m^2 ADCETRIS-szel, valamint 25 mg/m^2 doxorubicinnel, 6 mg/m^2 vinblasztinnel, és 375 mg/m^2 dakarbazinnal. Az ADCETRIS testfelület alapján számított dózist úgy választották ki, hogy megfeleljen a C25003 számú vizsgálatban felnőtteknél megfigyelt farmakokinetikai expozícióknak. A gyermekek és serdülők által maximálisan tolerált dózist (maximum tolerated dose, MTD) nem érték el. A betegek többségénél (88%) objektív választ értek el az IRF értékelés szerint a kezelés befejezésekor, míg a betegek 76%-a ért el teljes remissziót. Egyetlen beteg sem halt meg. A biztonságossági populációban összesen 13 beteg (22%) kapott sugárkezelést a 6. ciklus után.

Monoterápia C25002

Az ADCETRIS biztonságosságát, farmakokinetikáját és daganatellenes aktivitását egy összevont, I./II. fázisú, multicentrikus, nyílt elrendezésű, monoterápiás, dóziseszkálációs vizsgálatban (C25002) értékelték 36 (7 és 17 év közötti) relabált vagy refrakter HL-ben, illetve sALCL-ben szenvedő (7 és 11 év közötti, $n = 12$, illetve 12 és 17 év közötti, $n = 24$) gyermeknél és serdülőnél. A vizsgálat I. fázisa értékelte a biztonságossági profilt (lásd 4.8 pont), meghatározta a gyermekek és serdülők által maximálisan tolerált dózist (MTD) és/vagy a II. fázis ajánlott dózist (*recommended phase 2 dose*, RP2D), továbbá értékelte az ADCETRIS farmakokinetikáját (lásd 5.2 pont). Az I. fázisba 3 relabált, illetve refrakter HL-ben szenvedő, $1,4 \text{ mg/ttkg-os}$ és 9 (7 relabált, illetve refrakter HL-ben szenvedő és 2 sALCL-ben szenvedő) $1,8 \text{ mg/ttkg-os}$ dózissal kezelt beteget vontak be. A maximálisan tolerált dózist (MTD) nem érték el. Az RP2D-t $1,8 \text{ mg/ttkg-ban}$ határozták meg. A vizsgálat során összesen 16 relabált, illetve refrakter HL-ben és 17 relabált, illetve refrakter sALCL-ben szenvedő beteget (akik közül 10 beteg mutatott első relapszust) vontak be és kezelték $1,8 \text{ mg/ttkg}$ ADCETRIS-szel. A teljes terápiás válaszarányt (*overall response rate*, ORR) egy független értékelő intézmény (*independent review facility*, IRF) elemezte a vizsgálat mindkét fázisa során az RP2D dózisban. Az RP2D-t kapó 33 beteg közül 32 betegnél volt értékelhető a válaszreakció. Az értékelhető válaszreakciót mutató, relabált vagy refrakter HL-ben szenvedő betegeknél az objektív terápiás válaszarány 47%, a relabált vagy refrakter sALCL-ben szenvedő betegeknél 53%, az sALCL-ben szenvedő betegeknél első relapszus esetén pedig 60% volt. 8 HL-ben és 9 sALCL-ben szenvedő beteg esett át összejttranszplantáción az ADCETRIS-kezelést követően.

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Monoterápia

A brentuximab-vedotin farmakokinetikai tulajdonságait I. fázisú vizsgálatokban és egy 314 beteg adatait felhasználó populációs farmakokinetikai elemzésben tanulmányozták. A brentuximab-vedotint az összes klinikai vizsgálat során intravénás infúzió formájában adagolták.

A brentuximab-vedotin antitest-gyógyszer konjugátum maximális koncentrációja jellemzően az infúzió végén vagy az infúzió befejezéséhez legközelebb eső mintavételi időpontban volt megfigyelhető. Az antitest-gyógyszer konjugátum szérumkoncentrációjának multiexponenciális csökkenését figyelték meg körülbelül 4-6 napos terminális felezési idővel. Az expozíciók nagyjából arányosak voltak a dózissal. A becsült terminális felezési időnek megfelelően a háromhetente alkalmazott adagolási rend szerint beadott többszöri gyógyszerdózist követően az antitest-gyógyszer konjugátum minimálisan vagy egyáltalán nem halmozódott fel. Egy I. fázisú vizsgálatban az egyszeri $1,8 \text{ mg/ttkg}$ dózisú antitest-gyógyszer konjugátum jellemző C_{max} -értéke körülbelül $31,98 \text{ mikrogramm/ml}$, AUC-értéke pedig $79,41 \text{ mikrogramm/ml} \times \text{nap}$ volt.

A brentuximab-vedotin legfontosabb metabolitja az MMAE. Egy I. fázisú vizsgálatban az egyszeri $1,8 \text{ mg/ttkg}$ dózisú antitest-gyógyszer konjugátum beadását követően az MMAE medián C_{max} -értéke körülbelül $4,97 \text{ ng/ml}$, AUC-értéke körülbelül $37,03 \text{ ng/ml} \times \text{nap}$ és t_{max} -értéke körülbelül $2,09 \text{ nap}$ volt. Az MMAE-expozíció a brentuximab-vedotin többszöri dózisének beadását követően csökkent: a következő dózisok beadásakor az első adag expozíciójának körülbelül 50-80%-át mérték. Az MMAE

tovább metabolizálódik főként egy hasonlóan hatékony metabolitná; ennek expozíciója azonban egy nagyságrenddel kisebb, mint az MMAE-é, így várhatóan nem járul hozzá jelentős mértékben az MMAE szisztémás hatásaihoz.

Az első ciklusban a nagyobb MMAE-expozíció a neutrophilek abszolút számának csökkenésével volt összefüggésben.

Kombinációs terápia

Az ADCETRIS AVD-vel való együttadásának farmakokinetikáját egy különálló, III. fázisú vizsgálatban értékelték, 661 betegnél. A populációs farmakokinetikai analízis eredményei arra utalnak, hogy az ADCETRIS AVD-vel való együttadásának farmakokinetikája megegyezett a monoterápiában alkalmazott ADCETRIS farmakokinetikájával.

Az 1,2 mg/ttkg-os dózisú brentuximab-vedotin intravénás infúzió kéthetenkénti, többszöri beadását követően az ADC maximális szérumkoncentrációját az infúzió beadásának végén mérték, és multiexponenciális eliminációs kinetikát mutatott, hozzávetőlegesen 4-5 napos $t_{1/2z}$ -értékkel. Az MMAE maximális plazmakoncentrációit az infúzió beadásának vége után körülbelül 2 nappal mérték, és monoexponenciális eliminációs kinetikát mutatott, hozzávetőlegesen 3-4 napos $t_{1/2z}$ -értékkel.

Az 1,2 mg/ttkg-os dózisú brentuximab-vedotin intravénás infúzió kéthetenkénti, többszöri beadását követően az ADC és az MMAE dinamikus egyensúlyi állapotbeli mélyponti koncentrációit a 3. ciklusban érték el. A dinamikus egyensúlyi állapot elérését követően az ADC farmakokinetikája idővel nem változott. Az ADC akkumulációja (az AUC_{14D} alapján az 1. és 3. ciklusok között értékelve) 1,27-szoros volt. Az MMAE-expozíció (az AUC_{14D} alapján az 1. és 3. ciklusok között értékelve) idővel körülbelül 50%-kal csökkent.

Az ADCETRIS CHP-vel való együttadásának farmakokinetikáját egy különálló, III. fázisú vizsgálatban értékelték, 223 betegnél (SGN35-014). Az 1,8 mg/ttkg ADCETRIS intravénás infúzióban való 3 hetenkénti, többszöri beadását követően az ADC és az MMAE farmakokinetikája hasonló volt a monoterápiáéhoz.

Eloszlás

Az MMAE *in vitro* 68-82%-ban kötődött az emberi szérum plazmafehérjékhez. Az MMAE feltételezhetően nem szorítja ki a fehérjékhez erősen kötődő gyógyszereket a kötésükből, illetve a fehérjékhez erősen kötődő gyógyszerek nem szorítják ki az MMAE-t a kötésből. Az MMAE *in vitro* a P-gp szubsztrátja volt, és a klinikai koncentrációkban nem gátolta a P-gp működését.

Embernél az antitest-gyógyszer konjugátum átlagos eloszlási térfogata dinamikus egyensúlyi állapotban 6-10 l volt. Az MMAE jellemző látszólagos centrális elosztási térfogata a populációs farmakokinetikai számítások alapján 35,5 l volt.

Biotranszformáció

Az antitest-gyógyszer konjugátum várhatóan fehérjeként katabolizálódik, és az alkotó aminosavak újrahasznosulnak, vagy kiválasztásra kerülnek.

Állatokra és emberekre vonatkozó *in vivo* adatok arra utalnak, hogy a brentuximab-vedotinból felszabaduló MMAE-nak csak kis hányada metabolizálódik. Az MMAE metabolitjainak szintjét még nem mérték az emberi plazmában. Az MMAE legalább egy metabolitja aktívnak bizonyult *in vitro*.

Az MMAE a CYP3A4, és lehetséges, hogy a CYP2D6 szubsztrátja. *In vitro* adatok arra utalnak, hogy az MMAE metabolizmusa elsősorban a CYP3A4/5 által végzett oxidáció útján történik. Emberi májból származó mikroszómákkal végzett *in vitro* vizsgálatok szerint az MMAE csak a klinikai gyakorlatban elért koncentrációnál jelentősen magasabb koncentrációban gátolja a CYP3A4-et. Az MMAE nem gátolja a többi izoenzimet.

Az emberi májsejtekből készült elsődleges tenyészetekben az MMAE nem indukált egyetlen jelentősebb CYP450 enzimet sem.

Elimináció

Az antitest-gyógyszer konjugátum katabolizmus útján választódik ki jellemzően 1,5 l/napos becsült clearance-szel és 4-6 napos felezési idővel.

Az MMAE kiválasztódásának fő sebességmeghatározó tényezője az antitest-gyógyszer konjugátumból történő felszabadulása, jellemző látszólagos clearance-e 19,99 l/nap, felezési ideje 3-4 nap volt.

Egy exkrécióvizsgálatot végeztek olyan betegek bevonásával, akik 1,8 mg/ttkg-os dózisban kaptak egy adag brentuximab-vedotint. A brentuximab-vedotin-infúzió során az antitest-gyógyszer konjugátum formájában beadott összes MMAE körülbelül 24%-a egy hét alatt visszanyerhető volt a vizeletből és a székletből. A visszanyert MMAE körülbelül 72%-a a székletben volt megtalálható. Az MMAE kisebb hányada (28%) a vizelettel ürült.

Farmakokinetikai tulajdonságok különleges betegcsoportokban

A populációs farmakokinetikai elemzés azt mutatta, hogy a kiindulási szérumban albuminkoncentráció az MMAE-clearance jelentős kovariánsa. Az elemzés azt mutatta, hogy az MMAE-clearance kétszer alacsonyabb volt az alacsonyabb, < 3,0 g/dl-es szérumban albuminkoncentrációjú betegeknél, mint azoknál, akik szérumban albuminkoncentrációja a normális tartományban volt.

Májkárosodás

A brentuximab-vedotin és az MMAE farmakokinetikáját egy vizsgálat értékelte 1,2 mg/ttkg ADCETRIS alkalmazása után, enyhe (Child–Pugh A; n = 1), közepesen súlyos (Child–Pugh B; n = 5) és súlyos (Child–Pugh C; n = 1) májkárosodásban szenvedő betegeknél. Normál májfunkciójú betegekkel összehasonlítva az MMAE-expozíció körülbelül 2-3-szorosára emelkedett (90%-os CI 1,27-4,12-szoros) májkárosodásban szenvedő betegeknél.

Vesekárosodás

A brentuximab-vedotin és az MMAE farmakokinetikáját egy vizsgálat értékelte 1,2 mg/ttkg ADCETRIS alkalmazása után, enyhe (n = 4), közepesen súlyos (n = 3) és súlyos (n = 3) vesekárosodásban szenvedő betegeknél. Normál vesefunkciójú betegekkel összehasonlítva az MMAE-expozíció körülbelül 1,9-szeresére emelkedett (90%-os CI 0,85-4,21-szoros) súlyos vesekárosodásban (kreatinin-clearance < 30 ml/perc) szenvedő betegeknél. Enyhe és közepesen súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél nem figyeltek meg változást.

Idősek

A brentuximab-vedotin populációs farmakokinetikai analízisét több vizsgálat, így 380, legfeljebb 87 éves beteg (34, ≥ 65–< 75 éves és 17, ≥ 75 éves beteg) adatai alapján végezték el. Ezenkívül az AVD-vel együtt adott brentuximab-vedotin populációs farmakokinetikáját vizsgálták 661, legfeljebb 82 éves beteg (42 ≥ 65–< 75 éves és 17 ≥ 75 éves beteg) adatai alapján. Mindegyik analízisben megvizsgálták az életkor farmakokinetikára gyakorolt hatását, ami azonban nem bizonyult jelentős kovariánsnak.

Monoterápia
C25002

A brentuximab-vedotin antitest-gyógyszer konjugátum és az MMAE farmakokinetikáját egy összevont I./II. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték 36 (7 és 17 év közötti), relabált, illetve refrakter HL-ben és sALCL-ben szenvedő gyermeknél és serdülőnél (7 és 11 év közötti gyermekeknél, n = 12, illetve 12 és 17 év közötti gyermekeknél és serdülőknél, n = 24) (lásd 5.1 pont) 3 hetes időközönként egy 30 perces 1,4 mg/ttkg-os, illetve 1,8 mg/ttkg-os intravénás brentuximab-vedotin infúzió beadását követően. Az antitest-gyógyszer konjugátum C_{max} -értékét jellemzően az infúzió beadásának végén, illetve az ahhoz legközelebb eső mintavételi időpontban mérték. Az antitest-gyógyszer konjugátum szérumkoncentrációjának multiexponenciális, 4-5 napos terminális felezési idejű csökkenését figyelték meg. A vizsgálati alanyok expozíciója nagyjából arányos volt a dózissal, a fiatalabb és alacsonyabb testtömegű betegeknek pedig az antitest-gyógyszer konjugátum alacsonyabb expozíciója volt megfigyelhető. Az antitest-gyógyszer konjugátum medián AUC-értéke a vizsgálatban részt vevő gyermekeknél kb. 14%-kal, a serdülőknél pedig 3%-kal volt alacsonyabb a felnőtt betegek értékeinél, míg az MMAE-expozíció 53%-kal alacsonyabb, illetve 13%-kal magasabb volt, mint a felnőtt betegeknek. Egyszeri 1,8 mg/ttkg-os dózist követően az antitest-gyógyszer konjugátum medián C_{max} - és AUC-értéke 29,8 mikrogramm/ml, illetve 67,9 mikrogramm \times nap/ml volt 12 évesnél fiatalabb betegeknek, és 34,4 mikrogramm/ml, illetve 77,8 mikrogramm \times nap/ml volt a 12 éves vagy annál idősebb betegeknek. Egyszeri 1,8 mg/ttkg-os dózist követően az MMAE C_{max} -, AUC- és t_{max} -értéke 3,73 ng/ml, 17,3 ng \times nap/ml, illetve 1,92 nap volt a 12 évesnél fiatalabb betegeknek, és 6,33 ng/ml, 42,3 ng \times nap/ml, illetve 1,82 nap volt a 12 éves vagy annál idősebb betegeknek. Az ADA-pozitív gyermekeknél a brentuximab-vedotin-clearance fokozódását figyelték meg. Egyetlen 12 év alatti beteg sem (a 11-ből 0) vált tartósan pozitívvá, a 12 éves vagy annál idősebb betegek közül pedig 2 (a 23-ból 2) vált tartósan ADA-pozitívvá.

Kombinációs kezelés
C25004

A brentuximab-vedotin ADC és az MMAE farmakokinetikáját egy összevont I./II. fázisú klinikai vizsgálatban értékelték 59 (6 és 17 év közötti), előrehaladott stádiumú, újonnan diagnosztizált CD30+ klasszikus Hodgkin-lymphomában szenvedő gyermeknél és serdülőnél (6 és 11 év közötti gyermekek [n = 11], illetve 12 és 17 év közötti gyermekek és serdülők [n = 48]) 2 hetes időközönként egy 30 perces, 48 mg/m² dózisú intravénás brentuximab-vedotin-infúzió beadását követően, doxorubicinnal, vinblasztinnal és dakarbazinnal (AVD) kombinációban. Az ADC C_{max} -értéke a szérumban hozzávetőlegesen az infúzió végén volt megfigyelhető, és multiexponenciálisan csökkent, körülbelül 4 napos terminális felezési idővel. Az MMAE C_{max} -értéke a plazmában hozzávetőlegesen 2 nappal a brentuximab-vedotin beadása után volt megfigyelhető, körülbelül 2 napos felezési idővel. A brentuximab-vedotin 48 mg/m²-es dózisának egyszeri alkalmazását követően az ADC C_{max} -ának geometriai átlaga 22,5 μ g/ml, AUC-értéke 46,7 μ g \times nap/ml volt. A brentuximab-vedotin 48 mg/m²-es dózisának egyszeri alkalmazását követően az MMAE C_{max} -ának geometriai átlaga 4,9 ng/ml, AUC-értéke 27,2 ng \times nap/ml volt. Hasonló ADC-expozíciókat értek el a brentuximab-vedotin testfelszín alapján számított 48 mg/m² dózisú adagolását követően AVD-vel kombinálva gyermekeknél és serdülőknél (12 éves kor alatt, 12 és 16 éves kor között, és 16 éves kor fölött).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Az MMAE aneugén (kromoszómaszám-beli rendellenességeket okozó) tulajdonságait egy patkány-csontvelősejtekkel végzett *in vivo* mikronukleusz-vizsgálat során mutatták ki. Ezek az eredmények összhangban voltak az MMAE-nek a sejtek mitotikus apparátusára gyakorolt farmakológiai hatásával (a mikrotubuláris hálózat szétszakítása).

Még nem vizsgálták a brentuximab-vedotinnak a férfiak és a nők termékenységre gyakorolt hatását. Mindemellett a patkányokon végzett ismételt dózistoxicitási vizsgálatok eredményei azt mutatják, hogy a brentuximab-vedotin károsíthatja a férfiak reprodukív működését és termékenységet. A

hereatrófia és -degeneráció részlegesen reverzibilisnek bizonyult a 16 hetes kezelési szünet időszakában.

Vemhes nőstény patkányoknál a brentuximab-vedotin embrió- és magzatelhalást okozott.

Nem klinikai vizsgálatokban lymphocyta-depléciót és a thymus tömegének csökkenését figyelték meg, ami összhangban volt azzal, hogy a brentuximab-vedotinból származó MMAE a mikrotubulusok farmakológiai szétszakítását okozza.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

citromsav-monohidrát (pH-érték beállításához)
nátrium-citrát-dihidrát (pH-érték beállításához)
alfa,alfa-trehalóz-dihidrát
poliszorbát 80

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

4 év.

Mikrobiológiai szempontból feloldás/hígítás után a készítményt azonnal fel kell használni. Azonban a felhasználás közben kémiai és fizikai stabilitását 2 °C-8 °C-on, 24 órán át igazoltan megőrzi.

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2 °C-8 °C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveg az eredeti dobozban tartandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

50 mg port tartalmazó, I-es típusú injekciós üveg, butil gumidugóval és lepattintható alumínium/műanyag kupakkal.

1 db injekciós üveget tartalmazó doboz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Általános óvintézkedések

A daganatellenes gyógyszerek megfelelő kezelésével és megsemmisítésével kapcsolatos előírásokat be kell tartani.

A gyógyszer kezelése során mindvégig be kell tartani a megfelelő aszeptikus technikát.

A feloldásra vonatkozó utasítások

Minden egyszer használatos injekciós üveg tartalmát 10,5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani az 5 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez. Minden injekciós üveg 10% rátöltést tartalmaz, mely injekciós üvegenként 55 mg ADCETRIS-t és 11 ml-es teljes elkészített térfogatot ad.

1. A sugarat az injekciós üveg falára és ne közvetlenül a porra vagy a pogácsává összetapadt porra irányítsa.
2. Az oldódás elősegítésére finoman forgassa az injekciós üveget. **NE RÁZZA FEL!**
3. Az injekciós üvegben az elkészített oldat tiszta vagy enyhén opaleszkáló, színtelen oldat, melynek végső pH-ja 6,6.
4. Meg kell nézni, hogy a feloldott oldat tartalmaz-e részecskéket és/vagy elszíneződést. Ha bármelyik észlelhető, a gyógyszerert meg kell semmisíteni.

Az infúziós oldat elkészítése

A feloldott ADCETRIS-ből a megfelelő mennyiséget ki kell szívni az injekciós üveg(ek)ből, és a 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákba kell fecskendezni az ADCETRIS 0,4-1,2 mg/ml-es végső koncentrációjának elérésére. Az oldószer ajánlott térfogata 150 ml. A már feloldott ADCETRIS 5%-os glükóz-oldattal vagy Ringer-laktát-oldattal is hígítható.

Óvatosan forgassa a zsákot, hogy az ADCETRIS-t tartalmazó oldat összekeveredjen. **NE RÁZZA FEL!**

A hígítandó térfogat kivétele után az injekciós üvegben maradt oldatot a helyi követelmények szerint kell megsemmisíteni.

Az elkészített ADCETRIS infúziós oldatba vagy az intravénás infúzióhoz használt szerelékbe ne tegyen más gyógyszereket. A gyógyszer beadását követően az infúziós szerelék 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal, 5%-os glükóz-oldattal vagy Ringer-laktát-oldattal át kell mosni.

A hígítást követően az ADCETRIS-oldat az ajánlott infúziós sebességgel azonnal beadandó.

Az oldat feloldástól az infúzió beadásáig számított teljes tárolási ideje nem haladhatja meg a 24 órát.

A gyógyszerdózis meghatározása:

A tovább hígítandó teljes ADCETRIS-dózis (ml) meghatározásához szükséges számítás (lásd 4.2 pont):

$$\frac{\text{ADCETRIS-dózis (mg/ttkg)} \times \text{beteg testtömege (kg)}}{\text{Az injekciós üvegben található elkészített oldat koncentrációja (5 mg/ml)}} = \text{Teljes ADCETRIS-dózis (tovább hígítandó mennyiség ml-ben)}$$

Megjegyzés: Amennyiben a beteg testtömege meghaladja a 100 kg-ot, a gyógyszer adagját 100 kg-ra kell kiszámolni. Az ajánlott maximális dózis 180 mg.

A szükséges ADCETRIS injekciós üvegek teljes számának meghatározásához szükséges számítás:

$$\frac{\text{A beadandó teljes ADCETRIS-dózis (ml)}}{\text{Teljes térfogat injekciós üvegenként (10 ml/injekciós üveg)}} = \text{A szükséges ADCETRIS injekciós üvegek száma}$$

19. táblázat: Mintaszámítások a javasolt 1,8 mg/ttkg-os, 1,2 mg/ttkg-os, ill. 0,9 mg/ttkg-os ADCETRIS dózissal kezelt 60 kg és 120 kg közötti testtömegű betegek esetében^{a, b}

Javasolt dózis	Beteg testtömege (kg)	Teljes dózis = beteg testtömege, szorozva az ajánlott dózissal	Teljes hígítandó mennyiség ^c = teljes dózis, osztva az injekciós üvegben található, elkészített oldat koncentrációjával [5 mg/ml]	Szükséges injekciós üvegek száma = teljes hígítandó mennyiség, osztva az egy injekciós üvegben található oldat teljes térfogatával [10 ml/injekciós üveg]
1,8 mg/ttkg (legfeljebb 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 injekciós üveg
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 injekciós üveg
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 injekciós üveg
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 injekciós üveg
1,2 mg/ttkg (legfeljebb 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injekciós üveg
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 injekciós üveg
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 injekciós üveg
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 injekciós üveg
0,9 mg/ttkg (legfeljebb 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 injekciós üveg
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injekciós üveg
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 injekciós üveg
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 injekciós üveg

a. Ez a táblázat a felnőtt betegekre vonatkozó mintaszámításokat tartalmaz.

b. A klinikai vizsgálatokban vizsgált gyermek és serdülő (6-17 éves) betegeknél a testfelszín alapú adagolást kéthetente 48 mg/m² dózisban határozták meg 28 napos ciklusban AVD-vel kombinálva, illetve háromhetente 72 mg/m² dózisban monoterápiában alkalmazva. (Lásd 5.1 és 5.2 pont a gyermek és serdülő betegek körében elvégzett klinikai vizsgálatokkal kapcsolatos információkért.)

c. 150 ml oldószerezrel kell hígítani, majd 30 perces intravénás infúzióban kell beadni.

d. Amennyiben a beteg testtömege meghaladja a 100 kg-ot, a gyógyszer dózisát 100 kg-ra kell kiszámítani.

Megsemmisítés

Az ADCETRIS kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA

EU/1/12/794/001

9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/ MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2012. október 25.
A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2021. szeptember 16.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

A. BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓK

A biológiai eredetű hatóanyag gyártóinak neve és címe

Piramal Healthcare UK Ltd.
Earls Road, Grangemouth
Stirlingshire, Skócia FK3 8XG
Nagy-Britannia

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Svájc

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártók neve és címe

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

B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK

- **Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, PSUR)**

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia-időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK

- **Kockázatkezelési terv**

A forgalomba hozatali engedély jogosultja kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza,

- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

ADCETRIS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
brentuximab-vedotin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

50 mg brentuximab-vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után 5 mg/ml brentuximab-vedotint tartalmaz injekciós üvegenként.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Segédanyagok: citromsav-monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, alfa,alfa-trehalóz-dihidrát és poliszorbát 80.

További információért lásd a betegtájékoztatót!

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

1 db injekciós üveg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtve tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa a dobozában.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME

Takeda Pharma A/S

Delta Park 45

2665 Vallensbaek Strand

Dánia

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/12/794/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE

Orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer.

15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK

16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK

Braille-írás feltüntetése alól felmentve

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC

SN

NN

A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN FELTÜNTETENDŐ ADATOK

AZ INJEKCIÓS ÜVEG CÍMKÉJE

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

ADCETRIS 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
brentuximab-vedotin
Intravénás alkalmazás

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

LOT

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

50 mg

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegájékoztató: Információk a beteg számára

Adcetris 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz brentuximab-vedotin

Mielőtt elkezdi alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát. Ez a betegájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer az Adcetris 50 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (a továbbiakban Adcetris) és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók az Adcetris beadása előtt
3. Hogyan adják be az Adcetris-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell az Adcetris-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer az Adcetris és milyen betegségek esetén alkalmazható?

Az Adcetris hatóanyagként **brentuximab-vedotint** tartalmaz. Ez egy daganatellenes szer, amelyben egy úgynevezett monoklonális ellenanyag olyan anyaghoz kapcsolódik, melynek feladata a daganatos sejtek elpusztítása. Ezt a vegyületet a monoklonális ellenanyag juttatja el a daganatos sejtekhez. A monoklonális ellenanyag egy olyan fehérje, amely felismer bizonyos daganatos sejteket.

A Hodgkin-limfóma, a szisztémás anaplasztikus nagysejtes limfóma és a kután T-sejtes limfóma a fehérvérsejtek daganatos betegségeinek különféle típusai.

Klasszikus Hodgkin-limfómában olyan, a betegsége jellemző (specifikus) fehérjék jelennek meg a sejtek felszínén, melyek eltérnek a nem klasszikus Hodgkin-limfóma fehérjéitől.

Az Adcetris-t olyan előrehaladott, klasszikus Hodgkin-limfómában szenvedő betegeknél alkalmazzák, akik korábban nem részesültek kezelésben. Az Adcetris-t doxorubicinnel, vinblasztinnal és dakarbazinnal együtt fogják adni Önnek, amelyek szintén a Hodgkin-limfóma kezelésére alkalmazott kemoterápiás gyógyszerek.

Az Adcetris-t a klasszikus Hodgkin-limfóma kiújulási kockázatának csökkentésére önmagában használják autológ őssejttranszplantációt (azaz saját őssejtjeinek visszaültetését) követően olyan betegeknél, akik bizonyos kockázati tényezőkkel rendelkeznek.

Az Adcetris-t olyan klasszikus Hodgkin-limfóma kezelésére is használják önmagában, ami:

- kiújult vagy nem reagált, miután az Ön saját, egészséges őssejtjeit infúzióban beadták Önnek (autológ őssejttranszplantáció), vagy
- kiújult vagy sosem reagált legalább két, korábbi daganatellenes terápiára, és amikor Ön nem kaphat daganatellenes kezeléseket további kombinációkban vagy autológ őssejttranszplantációt.

A szisztémás anaplasztikus nagysejtes limfóma a non-Hodgkin-limfóma olyan típusa, amely a nyirokcsomókban és/vagy a test más részeiben található.

Az Adcetris-t olyan, szisztémás anaplasztikus nagysejtes limfómában szenvedő betegeknek alkalmazzák, akik korábban nem részesültek kezelésben. Az Adcetris-t ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal együtt fogják adni Önnek, amelyek szintén ezen betegségek kezelésére alkalmazott kemoterápiás gyógyszerek.

Az Adcetris-t olyan szisztémás anaplasztikus nagysejtes limfóma kezelésére is használják, ami:

- nem reagált más típusú daganatellenes kezelésekre, vagy
- kiújult korábbi daganatellenes kezelések után.

A kután T-sejtes limfóma egy, a fehérvérsejtek egy adott típusát, az ún. T-sejteket megtámadó daganatos megbetegedés, ami elsősorban a bőrt érinti. Az Adcetris a kután T-sejtes limfóma kezelésére szolgál, mely megbetegedésben a sejt felszínén egy bizonyos, a betegségre jellemző (specifikus) típusú fehérje van jelen.

Az Adcetris a kután T-sejtes limfóma (CTCL) kezelésére szolgál olyan betegeknek, akiket korábban legalább egy olyan daganatellenes gyógyszerrel kezeltek, amely bekerül a véráramba.

2. Tudnivalók az Adcetris beadása előtt

NE alkalmazza az Adcetris-t, ha

- allergiás a brentuximab-vedotinra vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- jelenleg bleomicin nevű daganatellenes gyógyszert kap.

Figyelmeztetések és óvintézkedések

Tájékoztassa kezelőorvosát, mielőtt először beadnák Önnek ezt a gyógyszert és a kezelés alatt is, ha:

- zavart, nehezen tud gondolkodni, emlékezetkiesése van, homályos vagy gyengébb a látása, csökken az ereje, nehezebben irányítja vagy érzi az egyik karját vagy lábát, járásmódja megváltozik, vagy elveszti egyensúlyát, mivel ezek a tünetek egy súlyos és esetenként életveszélyes, progresszív multifokális leukoencefalopátiaként (PML) ismert agyi betegségre utalhatnak. Ha ezeket a tüneteket már az előtt is észlelte, mielőtt elkezdték kezelni ezzel a gyógyszerrel, azonnal jelezze kezelőorvosának, amennyiben a tünetekben bármilyen változás következik be. Tájékoztassa kezeléséről partnerét vagy gondozóját is, mivel ők felfigyelhetnek olyan tünetekre is, amelyeket Ön nem észlel.
- erős és tartós hasi fájdalom van, hányingerrel és hányással vagy anélkül, mivel ezek egy hasnyálmirigy-gyulladás (pankréatitisz) ismert, súlyos és esetleg halálos betegség tünetei lehetnek.
- újonnan jelentkező vagy súlyosbodó légszomja vagy köhögése van, mivel ezek egy súlyos és potenciálisan halálos tüdőszövődmény (tüdőkárosodás) tünetei lehetnek.
- olyan gyógyszereket szed, vagy szedett korábban, amelyek befolyásolhatják az immunrendszert, például kemoterápiás vagy immunszuppresszív szerek.
- fertőzésben szenved, vagy úgy gondolja, hogy fertőzése van. Bizonyos fertőzések súlyosak is lehetnek, és okozhatják vírusok, baktériumok vagy egyéb, életveszélyes okok.
- sípoló hangot hall lélegzés közben (sípoló légzés) vagy nehezen lélegzik, csalánkiütést, viszketést vagy duzzadást észlel (infúziós reakció tünetei). Erről részletesebben a 4. pont „Infúziós reakciók” részében olvashat.
- a bőr érzékenységének változását észleli, különösen a kézen vagy a lábfejen, például zsibbadás, bizsergés, égő érzés, fájdalom, kellemetlen érzés vagy gyengeség (neuropátia).
- gyakran fáj a feje, fáradt, szédülést érez, sápadt (vérszegénység), vagy bőre alatt szokatlan vérzést vagy véraláfutást észlel, vérvétel után a szokásosnál hosszabb ideig vérzik, vagy ínyvérzést tapasztal (alacsony vérlemezkeszám).
- hidegrázás vagy remegés jelentkezik, vagy melege van. Mérje meg a testhőmérsékletét, mert lehet, hogy lázas. A láz alacsony fehérvérsejtszámmal együtt súlyos fertőzést jelezhet.
- szédül, kevesebb a vizelete, zavart, hány, hányingert érez, duzzanatot észlel, légszomja van, vagy szívverése szabálytalan (ez egy esetleg életveszélyes szövődmény, az úgynevezett tumorlízis-szindróma lehet).

- influenzaszerű tüneteket észlel, melyeket fájdalmas, vörös vagy lilás, terjedő bőrkiütések és hólyagok követnek, beleértve a bőr nagy kiterjedésű leválását is, mely életveszélyes lehet (ez egy súlyos bőrreakció, az ún. Stevens–Johnson-szindróma és a toxikus epidermális nekrolízis lehet).
- nagy kiterjedésű kiütést, lázat és a nyirokcsomók megnagyobbodását észleli (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma).
- újonnan jelentkező vagy súlyosbodó hasi fájdalma, hányingere, hányása, székrekedése van, mivel ezek egy súlyos és potenciálisan halálos, gyomrot vagy beleket érintő szövődmény (gyomor-bél rendszeri szövődmények) tünetei lehetnek.
- rendellenes májvizsgálati eredményei vannak, mivel ez súlyos és potenciálisan halálos májkárosodással (hepatotoxicitás) függhet össze. Májbetegség és más kórállapotok, melyek jelen lehetnek, mielőtt Adcetris-t kapna és néhány gyógyszer, melyet jelenleg szed, esetleg fokozhatja a májkárosodás kockázatát.
- fáradt, gyakran kell vizelnie, fokozott szomjúságot, nagyobb étvágyat és nem kívánt testtömegcsökkenést észlel vagy ingerlékeny (emelkedett vércukorszint).
- az infúzió beadása közben égő érzést, fájdalmat vagy érzékenységet tapasztal az infúzió beadásának helyén vagy annak környékén, ami azt jelezheti, hogy az Adcetris az éren kívülre szivárgott. Azonnal tájékoztassa erről kezelőorvosát vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Amennyiben az Adcetris az éren kívülre szivárgott, bőrpír, fájdalom, a bőr elszíneződése, duzzanat, hólyagok, hámlás vagy a bőr mélyebb rétegeinek fertőzése (cellulitisz) jelentkezhet az infúzió beadásának helyén vagy annak környékén az infúziót beadását követő napokban vagy hetekben.
- vese- vagy májbetegsége van.

A kezelőorvosa rendszeres vérvizsgálatokat végeztet majd, hogy meggyőződjön arról, a gyógyszer alkalmazása nem jelent veszélyt Önre.

Egyéb gyógyszerek és az Adcetris

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát a jelenleg vagy a nemrégiben szedett egyéb gyógyszereiről, vagy ha újabbakat kezd el szedni. Ez vonatkozik a növényi gyógyszerekre és a vény nélkül kapható gyógyszerekre is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Amíg ezzel a gyógyszerrel kezelik, Önnek és partnerének két különböző, hatékony fogamzásgátló módszert kell használnia. Nőknek az Adcetris utolsó adagja után még 6 hónapig folytatniuk kell a fogamzásgátló alkalmazását.

Nem használhatja a gyógyszert, ha Ön terhes, hacsak orvosa és Ön nem döntenek úgy, hogy az Önnél várható előnyök meghaladják a magzatra vonatkozó lehetséges kockázatot.

Fontos, hogy tájékoztassa kezelőorvosát a kezelés előtt és alatt, ha Ön terhes, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne.

Ha szoptat, beszélje meg kezelőorvosával, hogy kaphatja-e ezt a gyógyszert vagy nem.

Azoknak a férfiaknak, akiket ezzel a gyógyszerrel kezelnek, érdemes kérni a kezelés előtt a spermájukból vett minta lefagyasztását és tárolását. Férfiaknak javasolt, hogy tartózkodjanak a gyermeknemzéstől, amíg ezzel a gyógyszerrel kezelik őket, és a gyógyszer utolsó adagja után még 6 hónapig.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Kezelése befolyásolhatja a járművezetéshez és gépek működtetéséhez szükséges képességeit. Ha a kezelés alatt nem érzi jól magát, ne vezessen, és ne használjon gépeket.

Az Adcetris nátriumot tartalmaz

Ez a gyógyszer 13,2 mg nátriumot (a konyhasó fő összetevője) tartalmaz injekciós üvegenként, ami megfelel a nátrium ajánlott maximális napi bevitel 0,7%-ának felnőttknél.

3. Hogyan adják be az Adcetris-t?

Ha bármilyen kérdése van a gyógyszer alkalmazásával összefüggésben, kérdezze meg azt az orvost vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, aki az infúziót Önnek beadja.

Adagok és gyakoriság

A gyógyszer adagja az Ön testtömegétől függ.

- Doxorubicinnel, vinblasztinnal és dakarbazinnal együtt alkalmazva az Adcetris szokásos adagja 6 hónapon keresztül kéthetenként 1,2 mg testtömegkilogrammonként.
- Ciklofoszfamiddal, doxorubicinnel és prednizzonnal együtt alkalmazva az Adcetris szokásos adagja 4–6 hónapon keresztül 3 hetenként 1,8 mg testtömegkilogrammonként.

Az Adcetris-szel együtt alkalmazott gyógyszerek használatára és hatásaira vonatkozó részletes információkért lásd az adott gyógyszer betegtájékoztatóját. A kemoterápiával együttesen alkalmazott Adcetris első dózisát követően kezelőorvosa egy olyan gyógyszert is adhat Önnek, amely segít megelőzni a neutropénia (fehérvérsejtek számának csökkenése) kialakulását vagy csökkenteni annak súlyosságát. A neutropénia növelheti a fertőzések kockázatát. Tájékoztassa kezelőorvosát, amennyiben Ön vese- vagy májbetegségben szenved; ebben az esetben kezelőorvosa a kezdő adagot csökkentheti vagy javasolhatja, hogy egyáltalán ne kapjon Adcetris-t.

- Az Adcetris szokásos kezdő adagja 1,8 mg testtömegkilogrammonként, melyet háromhetente adnak be, legfeljebb egy évig. Kezelőorvosa 1,2 mg/testtömegkilogramm-ra csökkentheti az Ön kezdő adagját, ha Önnek vese- vagy májbetegsége van.

Az Adcetris kizárólag felnőtteknek adható. Gyermekknél és serdülőknél nem alkalmazható.

Hogy adják be az Adcetris-t?

Ezt a gyógyszert valamelyik vénába adják be (intravénásan) infúzió formájában. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember adja be Önnek az infúziót 30 perc alatt. Kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember megfigyelés alatt tartja majd Önt az infúzió alatt és után.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát.

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek.

Infúziós reakciók

A gyógyszereknek ez a típusa (monoklonális ellenanyagok) infúziós reakciókat is kiválthat, ezek lehetnek:

- bőrkiütés,
- légszomj,
- nehézlégzés,

- köhögés,
- mellkasi szorító érzés,
- láz,
- hátfájás,
- hidegrázás,
- fejfájás,
- hányinger vagy hányás.

Ennél a gyógyszernél az infúziós reakciók 10 betegből több mint 1-et érinthetnek.

A reakcióknak ez a fajtája általában néhány perccel vagy több órával az infúzió befejezése után jelentkezik. Azonban nem gyakran az is előfordul, hogy ezek több órával az infúzió befejezése után jelentkeznek. Ezek az infúziós reakciók súlyosak vagy akár halálos kimenetelűek is lehetnek (anafilaxiás reakcióként is ismert). Nem ismert, hogy az erre a gyógyszerre adott, infúzióval összefüggő reakciók milyen gyakorisággal súlyosak vagy halálos kimenetelűek.

Egyéb gyógyszereket kaphat, például

- antihisztaminokat, kortikoszteroidokat vagy paracetamolt
- hogy a fenti reakciókat mérsékeljék, ha Önnél már előfordultak az ilyen típusú gyógyszerekkel végzett kezelés során.

Ha úgy gondolja, hogy korábban már előfordult ehhez hasonló reakció Önnél, szóljon kezelőorvosának, MIELŐTT ezt a gyógyszert beadják.

Ha infúziós reakciók jelentkeznek Önnél (ahogy korábban említésre került), kezelőorvosa leállíthatja a gyógyszer adását, és támogató kezelést kezdhet.

Ha az infúziót újraindítják, kezelőorvosa növelheti azt az időt, amely alatt az infúziót beadják, hogy szervezete jobban elviselje azt.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi tünetek bármelyikét észleli, mivel némelyik ezek közül súlyos, esetenként halálos betegséget jelezhet:

- a progresszív, multifokális leukoencefalopátia (PML) tünetei, például zavart, nehezen tud gondolkodni, emlékezetkiesése van, homályos vagy gyengébb a látása, csökken az ereje, nehezebben irányítja vagy érzi az egyik karját vagy lábát, járásmódja megváltozik, vagy elveszti egyensúlyát (további, részletes információért lásd a 2. pontot) (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet),
- hasnyálmirigy-gyulladás (pankreatitisz) tünetei, mint az erős és tartós hasi fájdalom hányingerrel és hányással vagy anélkül (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet),
- légszomj vagy köhögés (10 betegből több mint 1-et érinthet),
- influenzaszerű tünetek, melyeket fájdalmas, terjedő, vörös vagy lilás kiütés és hólyagok követnek, beleértve a bőr nagy kiterjedésű leválását is, mely életveszélyes lehet (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet),
- az érzékelés vagy érzékenységnak megváltozása, különösen a bőr esetén, zsibbadás, bizsergés, kellemetlen érzés, égő érzés, gyengeség vagy fájdalom a kézben vagy a lábfejen (neuropátia; 10 betegből több mint 1-et érinthet),
- gyengeségérzés (10 betegből több mint 1-et érinthet),
- székrekedés (10 betegből több mint 1-et érinthet),
- hasmenés, hányás (10 betegből több mint 1-et érinthet),
- hidegrázás vagy remegés (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet),
- fáradtság, gyakori vizelés, fokozott szomjúság, nagyobb étvágy nem kívánt testtömegcsökkenéssel vagy ingerlékenység (ezek a hiperglikémia tünetei lehetnek, amely 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet),
- szokatlan vérzés vagy véraláfutás a bőr alatt, vérvétel után a szokásosnál hosszabb ideig vérzik, vagy ínvérzést tapasztal (ezek a trombocitopénia tünetei lehetnek, amely 10 betegből legfeljebb 1-et érinthet),
- fejfájás, szédülés érzése, sápadtság (ezek a vérszegénység tünetei lehetnek, amely 10 betegből több mint 1-et érinthet).

- nagy kiterjedésű kiütés, láz és a nyirokcsomók megnagyobbodása (DRESS-szindróma vagy gyógyszer-túlérzékenységi szindróma) (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg).

A következő mellékhatásokat is észlelheti:

Az Adcetris önmagában történő alkalmazásával kapcsolatosan a következő mellékhatásokról számoltak be:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése,
- felső légúti fertőzés,
- testtömegcsökkenés,
- fertőzés,
- hányinger,
- hasi fájdalom,
- viszketés,
- izomfájdalom,
- ízületi fájdalom vagy fájó, duzzadt ízületek.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- tüdőgyulladás,
- érzékeny, krémszínű-sárga, kiemelkedő foltok a szájban (szájpenész),
- a vérlemezkék számának csökkenése,
- szédülés,
- hólyagok a bőrön, amelyek pörkösödnek vagy hegesednek,
- emelkedett vércukorszint,
- emelkedett májenzimszintek,
- szokatlan mértékű hajhullás vagy -ritkulás.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- tumorlízis-szindróma – egy esetenként életveszélyes állapot, melynek során szédülést, kevesebb vizeletet, zavartságot, hányást, hányingert, duzzanatot, légszomjat vagy szabálytalan szívverést tapasztalhat,
- új vagy visszatérő citomegalovírus (CMV) fertőzés,
- vérmérgezés (szepszis) és/vagy fertőzések sokk (a vérmérgezés életveszélyes formája),
- Stevens–Johnson-szindróma és toxikus epidermális nekrolízis – egy ritka, súlyos elváltozás, melynek során influenzaszerű tüneteket tapasztalhat, melyeket fájdalmas, terjedő, vörös vagy lilás kiütés és hólyagok követnek, beleértve a bőr nagy kiterjedésű leválását is,
- a fehérvérsejtek számának csökkenése lázzal kísérvé,
- az idegek és az idegsejtnyúlványokat burkoló velőshüvelyek sérülése (demyelinizációs polineuropátia).

Nem ismert gyakoriságú mellékhatások (a gyakoriság a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg)

- A gyógyszer kiszivárgása a vénából a környező szövetekbe (extravazációnak is nevezik). Az extravazáció bőrpírt, fájdalmat, a bőr elszíneződését, duzzanatot, hólyagosodást hámlást vagy a bőr mélyebb rétegeinek fertőzését (cellulitisz) okozhatja az infúzió beadási helyén vagy annak környékén.

Az Adcetris más kemoterápiás gyógyszerekkel való együttes alkalmazása esetén a következő mellékhatásokról számoltak be:

Nagyon gyakori mellékhatások (10 betegből több mint 1-et érinthet)

- a fehérvérsejtek számának csökkenése,
- a fehérvérsejtek számának lázzal kísért csökkenése,
- felső légúti fertőzés,

- testtömegcsökkenés,
- fertőzés,
- hányinger,
- hasi fájdalom,
- szokatlan mértékű hajhullás vagy –ritkulás,
- izomfájdalom,
- ízületi fájdalom vagy fájó, duzzadt ízületek,
- szédülés,
- étvágycsökkenés,
- álmatlanság,
- csontfájdalom,
- hólyagok a bőrön, amelyek pörkösödnek vagy hegesednek.

Gyakori mellékhatások (10 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- vérmérgezés (szepszis) és/vagy fertőzések sokk (a vérmérgezés életveszélyes formája); tüdőgyulladás,
- sebek vagy gyulladás a szájüregben,
- érzékeny, krémszínű-sárga, kiemelkedő foltok a szájban (szájpenész),
- a vérlemezkek számának csökkenése,
- bőrviszketés,
- emelkedett vércukorszint,
- emelkedett májenzimszintek.

Nem gyakori mellékhatások (100 betegből legfeljebb 1-et érinthet)

- tumorlízis-szindróma – egy esetenként életveszélyes állapot, melynek során szédülést, kevesebb vizeletet, zavartságot, hányást, hányingert, duzzanatot, légszomjat vagy szabálytalan szívverést tapasztalhat,
- Stevens–Johnson-szindróma – egy ritka, súlyos elváltozás, melynek során influenzaszerű tüneteket tapasztalhat, melyeket fájdalmas, terjedő, vörös vagy lilás kiütés és hólyagok követnek, beleértve a bőr nagy kiterjedésű leválását is,
- új vagy visszatérő citomegalovírus (CMV) -fertőzés.

Amennyiben Ön idős (életkora ≥ 65 év), a súlyos mellékhatások gyakrabban fordulhatnak elő Önnél.

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell az Adcetris-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő (EXP) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert. A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg: Hűtőszekrényben (2 °C – 8 °C) tárolandó. Nem fagyasztható! A fénytől való védelem érdekében az injekciós üveget tartsa az eredeti dobozában.

Elkészített/hígított oldat: azonnal fel kell használni, vagy hűtőszekrényben tárolandó (2 °C – 8 °C) és 24 órán belül felhasználandó.

Ne alkalmazza a gyógyszert, ha a beadás előtt részecskéket vagy elszíneződést észlel.

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Ezt a gyógyszert az orvos vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja megsemmisíteni. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz az Adcetris?

- A készítmény hatóanyaga a brentuximab-vedotin. 50 mg brentuximab-vedotint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldást követően az oldat 5 mg brentuximab-vedotint tartalmaz milliliterenként.
- Egyéb összetevők: citromsav-monohidrát, nátrium-citrát-dihidrát, alfa,alfa-trehalóz-dihidrát és poliszorbát 80. A nátriummal kapcsolatos további információkért lásd a 2. pontot.

Milyen az Adcetris külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

Az Adcetris fehér vagy törtfehér pogácsa vagy por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz, amely injekciós üvegben van kiszerezve.

Az Adcetris minden doboza egy injekciós üveget tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

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

Ελλάδα

Takeda ΕΛΛΑΣ 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

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

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

Italia

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

Suomi/Finland

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

Κύπρος

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

Sverige

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

Latvija

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:

A gyógyszerrel részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu/>) található.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak:

Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell feltüntetni.

Megsemmisítés

Az Adcetris kizárólag egyszeri alkalmazásra való.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó előírások szerint kell végrehajtani.

A gyógyszer hígítására vonatkozó utasítások

Minden egyszer használatos injekciós üveg tartalmát 10,5 ml injekcióhoz való vízzel kell feloldani az 5 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez. Minden injekciós üveg 10% rátöltést tartalmaz, mely injekciós üvegenként 55 mg Adcetris-t és 11 ml-es teljes elkészített térfogatot ad.

1. A sugarat az injekciós üveg falára és ne közvetlenül a pogácsára irányítsa.
2. Az oldódás elősegítésére finoman forgassa az injekciós üveget. **NE RÁZZA FEL!**
3. Az injekciós üvegben az elkészített oldat tiszta vagy enyhén opaleszkáló színtelen oldat, melynek végső pH-ja 6,6.
4. Meg kell nézni, hogy az elkészített oldat tartalmaz-e részecskéket és/vagy elszíneződést. Ha bármelyik észlelhető, a gyógyszert meg kell semmisíteni.

Az infúziós oldat elkészítése

A feloldott Adcetris-ből a megfelelő mennyiséget ki kell szívni az injekciós üveg(ek)ből, és 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldatot tartalmazó infúziós zsákba kell fecskendezni a 0,4-1,2 mg/ml-es végső koncentráció eléréséhez.

Az oldószer ajánlott térfogata 150 ml.

A már feloldott Adcetris 5%-os glükóz-oldattal vagy Ringer-laktát-oldattal is hígítható.

Óvatosan forgassa a zsákot, hogy az Adcetris-t tartalmazó oldat összekeveredjen. **NE RÁZZA FEL!**

A hígítandó térfogat kivétele után az injekciós üvegben maradt oldatot a helyi követelmények szerint kell megsemmisíteni.

Az elkészített Adcetris infúziós oldatba vagy az intravénás infúzióhoz használt szerelékbe ne tegyen más gyógyszereket. A gyógyszer beadását követően az infúziós szereléket 9 mg/ml-es (0,9%-os) nátrium-klorid-oldattal, 5%-os glükóz-oldattal vagy Ringer-laktát-oldattal át kell mosni.

Hígítást követően az Adcetris-oldat az ajánlott infúziós sebességgel azonnal beadandó.

Az oldat feloldástól az infúzió beadásáig számított teljes tárolási ideje nem haladhatja meg a 24 órát.