

PRÍLOHA I
SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

ADCETRIS 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg brentuximab vedotínu.

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) každý ml obsahuje 5 mg brentuximab vedotínu.

ADCETRIS je konjugát lieku-protilátky, zložený z CD30-riadenej monoklonálnej protilátky (rekombinantný chimerický imunoglobulín G1 [IgG1], produkovaný technológiou rekombinantnej DNA na vaječníkových bunkách čínskeho škrečka), kovalentne viazaný na antimikrotubulárne činidlo auristatín E (MMAE).

Pomocná látka so známym účinkom

Každá injekčná liekovka obsahuje približne 13,2 mg sodíka.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na koncentrát na infúzny roztok.

Biely alebo belavý koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

Hodgkinov lymfóm

ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným CD30+ Hodgkinovým lymfómom (HL) v III alebo IV. štádiu v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom (AVD) (pozri časti 4.2 a 5.1).

ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD30+ HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie po transplantácii autológnych kmeňových buniek (autologous stem cell transplant, ASCT) (pozri časť 5.1).

ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym CD30+ HL:

1. po ASCT, alebo
2. po najmenej dvoch predchádzajúcich liečbach, ak ASCT alebo multiagentná chemoterapia neprichádza do úvahy.

Systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm

ADCETRIS v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom (CHP) je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s predtým neliečeným systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom (sALCL) (pozri časť 5.1).

ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s relabovaným alebo refraktérnym ALCL.

Kožný T-bunkový lymfóm

ADCETRIS je indikovaný na liečbu dospelých pacientov s CD30+ kožným T-bunkovým lymfómom (cutaneous T-cell lymphoma, CTCL) po aspoň jednej predchádzajúcej systémovej liečbe (pozri časť 5.1).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

ADCETRIS sa podáva pod dohľadom lekára so skúsenosťami s použitím liekov proti rakovine.

Dávkovanie

Predtým neliečený HL

Odporúčaná dávka v kombinácii s chemoterapiou (doxorubicín [A], vinblastín [V] a dakarbazín [D] [AVD]) je 1,2 mg/kg podávaná intravenóznou infúziou počas 30 minút 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu po dobu 6 cyklov (pozri časť 5.1).

Pre všetkých dospelých pacientov s predtým neliečeným HL, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu, sa od prvej dávky odporúča primárna profylaxia s podporou rastového faktora (G-CSF) (pozri časť 4.4).

Pri liečbe pacientov s predtým neliečeným HL sa riad'te súhrnom charakteristických vlastností liekov obsahujúcich chemoterapeutiká podávané v kombinácii s ADCETRISOM.

HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie

Odporúčaná dávka je 1,8 mg/kg podávaná intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 3 týždne.

Liečba ADCETRISOM sa má začať po zotavení z ASCT na základe klinického posúdenia. Títo pacienti majú dostať až 16 cyklov (pozri časť 5.1).

Relabovaný alebo refraktérny HL

Odporúčaná dávka je 1,8 mg/kg podaná intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 3 týždne.

Odporúčaná začiatková dávka pri opakovanej liečbe pacientov, ktorí predtým odpovedali na liečbu ADCETRISOM, je 1,8 mg/kg, podávaným ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút každé 3 týždne. Alternatívne sa môže liečba začať s rovnakou dávkou ako posledná tolerovaná dávka (pozri časť 5.1).

S liečbou je potrebné pokračovať do progresie choroby alebo neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí dosiahli stabilné ochorenie alebo zlepšenie stavu (*stable disease or better*), majú dostať minimálne 8 cyklov a maximálne 16 cyklov (približne 1 rok) (pozri časť 5.1).

Predtým neliečený sALCL

Odporúčaná dávka v kombinácii s chemoterapiou (cyklofosfamid [C], doxorubicín [H] a prednizón [P] [CHP]) je 1,8 mg/kg podávaná intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 3 týždne po dobu 6 až 8 cyklov (pozri časť 5.1).

Pre všetkých dospelých pacientov s predtým neliečeným sALCL, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu, sa od prvej dávky odporúča primárna profylaxia s G-CSF (pozri časť 4.4).

Pri liečbe pacientov s predtým neliečeným sALCL sa riad'te súhrnmi charakteristických vlastností lieku obsahujúcich chemoterapeutiká podávané v kombinácii s ADCETRISOM.

Relabovaný alebo refraktérny sALCL

Odporúčaná dávka je 1,8 mg/kg podaná intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 3 týždne.

Odporúčaná začiatková dávka pri opakovanej liečbe pacientov, ktorí predtým odpovedali na liečbu ADCETRISOM, je 1,8 mg/kg podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút každé 3 týždne. Alternatívne sa môže liečba začať s rovnakou dávkou ako posledná tolerovaná dávka (pozri časť 5.1).

S liečbou je potrebné pokračovať do progresie choroby alebo neakceptovateľnej toxicity (pozri časť 4.4).

Pacienti, ktorí dosiahli stabilné ochorenie alebo zlepšenie stavu (*stable disease or better*), majú dostať minimálne 8 cyklov a maximálne 16 cyklov (približne 1 rok) (pozri časť 5.1).

CTCL

Odporúčaná dávka je 1,8 mg/kg podaná intravenóznou infúziou počas 30 minút každé 3 týždne.

Pacienti s CTCL majú dostať až 16 cyklov (pozri časť 5.1).

Všeobecné informácie

Ak je hmotnosť pacienta vyššia ako 100 kg, použije sa pri výpočte dávky hmotnosť 100 kg (pozri časť 6.6).

Pred podaním každej dávky tejto liečby je potrebné sledovať krvný obraz (pozri časť 4.4).

Pacientov je potrebné počas infúzie a po infúzii sledovať (pozri časť 4.4).

Úprava dávky

Neutropénia

Ak vznikne počas liečby neutropénia, sleduje sa posunutím dávky. V Tabuľke 1 a Tabuľke 2 nájdete odporúčania pre dávkovanie pri monoterapii a kombinovanej liečbe (pozri aj časť 4.4).

Tabuľka 1: Odporúčané dávkovanie pri neutropénii počas monoterapie

Stupeň závažnosti neutropénie (prejavy a symptómy [skrátенý popis CTCAE ^a])	Úprava schémy dávkovania
Stupeň 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) alebo Stupeň 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Pokračujte s rovnakými dávkami a schémou.
Stupeň 3 (< 1 000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) alebo Stupeň 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Zastavte podávanie, kým sa toxicita nedostane pod stupeň 2 alebo na základnú líniu, potom v liečbe pokračujte rovnakými dávkami a schémou ^b . U pacientov s neutropéniou stupňa 3 alebo stupňa 4 uvažujte v ďalších cykloch s G-CSF alebo GSM-CSF.

a. Klasifikácia založená na Všeobecných terminologických kritériách pre nežiaduce udalosti (CTCAE) verzia 3.0, vypracované Národným inštitútom pre výskum rakoviny (NCI); pozri neutrofilny/granulocyty; LLN = dolný limit normálu.

b. Pacienti, u ktorých sa vyvinie lymfopénia stupňa 3 alebo 4, môžu v liečbe pokračovať bez prerušenia.

Tabuľka 2: Odporúčané dávkovanie pri neutropénii počas kombinovanej liečby

Stupeň závažnosti neutropénie (prejavy a symptómy [skrátенý popis CTCAE^a])	Úprava schémy dávkovania
Stupeň 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) alebo Stupeň 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Stupeň 3 (< 1 000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) alebo Stupeň 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	U všetkých dospelých pacientov, ktorí dostávajú kombinovanú liečbu, sa od prvej dávky odporúča primárna profylaxia s G-CSF. Pokračujte s rovnakými dávkami a schémou.

^{a.} Klasifikácia založená na Všeobecných terminologických kritériách pre nežiaduce udalosti (CTCAE) verzia 4.03, vypracované Národným inštitútom pre výskum rakoviny (NCI); pozri neutrofilny/granulocyty; LLN = dolný limit normálu.

Periférna neuropatia

Ak sa počas liečby objaví alebo zhorší periférna senzorickej alebo motorickej neuropatia, treba sa riadiť dávkovaním uvedeným v Tabuľke 3 pre monoterapiu a v Tabuľke 4 pre kombinovanú liečbu (pozri časť 4.4).

Tabuľka 3: Dávkovanie odporúčané pri novoobjavenej alebo zhoršenej periférnej senzorickej alebo motorickej neuropatii počas monoterapie

Závažnosť periférnej senzorickej alebo motorickej neuropatie (prejavy a symptómy [skrátенý popis CTCAE^a])	Úprava schémy dávkovania
Stupeň 1 (parestézia a/alebo strata reflexov, bez straty funkčnosti)	Pokračujte s rovnakými dávkami a schémou.
Stupeň 2 (zhoršená funkčnosť, ale nezasahujúca denné aktivity)	Odložte dávku, kým sa toxicita nevráti na stupeň ≤ 1 alebo na základnú líniu, potom obnovte podávanie dávok redukovaných na 1,2 mg/kg až na maximálne 120 mg každé tri týždne.
Stupeň 3 (narušuje denné aktivity)	Odložte dávku, kým sa toxicita nevráti na stupeň ≤ 1 alebo na základnú líniu, potom obnovte podávanie dávok znížených na 1,2 mg/kg až na maximálne 120 mg každé tri týždne.
Stupeň 4 (zneschopňujúca senzorickej neuropatia alebo život ohrozujúca motorickej neuropatia, prípadne vedúca k paralýze)	Prerušte liečbu.

^{a.} Klasifikácia založená na Všeobecných terminologických kritériách pre nežiaduce udalosti (CTCAE) verzia 3.0, vypracované Národným inštitútom pre výskum rakoviny (NCI); pozri neuropatia; Motorická; neuropatia; Senzorická; a neuropatické bolesti.

Tabuľka 4: Dávkovanie odporúčané pri novoobjavenej alebo zhoršenej periférnej senzorickej alebo motorickej neuropatii počas kombinovanej liečby

	Kombinovaná liečba sAVD	Kombinovaná liečba s CHP
Závažnosť periférnej senzorickej alebo motorickej neuropatie (prejavy a symptómy [skrátенý popis CTCAE ^a])	Úprava schémy dávkovania	Úprava schémy dávkovania
Stupeň 1 (parestézia a/alebo strata reflexov, bez straty funkčnosti)	Pokračujte s rovnakými dávkami a schémou.	Pokračujte s rovnakými dávkami a schémou.
Stupeň 2 (zhoršená funkčnosť, ale nezasahujúca denné aktivity)	Znížte dávku na 0,9 mg/kg až na maximálne 90 mg každé dva týždne.	<u>Senzorická neuropatia:</u> Pokračujte v liečbe na tej istej úrovni dávky. <u>Motorická neuropatia:</u> Znížte dávku na 1,2 mg/kg až na maximálne 120 mg každé tri týždne.
Stupeň 3 (narušuje denné aktivity)	Odložte liečbu ADCETRISOM, až kým nie je toxicita na stupni ≤ 2 , potom obnovte podávanie dávok znížených na 0,9 mg/kg až na maximálne 90 mg každé dva týždne.	<u>Senzorická neuropatia:</u> Znížte dávku na 1,2 mg/kg až na maximálne 120 mg každé tri týždne. <u>Motorická neuropatia:</u> Prerušte liečbu.
Stupeň 4 (zneschopňujúca senzorická neuropatia alebo život ohrozujúca motorická neuropatia, prípadne vedúca k paralýze)	Prerušte liečbu.	Prerušte liečbu.

^a. Klasifikácia založená na "Všeobecných terminologických kritériách pre nežiaduce udalosti (CTCAE) verzia 4.03, vypracované Národným inštitútom pre výskum rakoviny (NCI); pozri neuropatia: motorická; neuropatia: senzorická; a neuropatické bolesti.

Osobitné skupiny pacientov

Porucha funkcie obličiek a pečene

Kombinovaná liečba

U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné pozorne sledovať nežiaduce účinky. Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti z klinických skúšaní s používaním ADCETRISU v kombinácii s chemoterapiou u pacientov s poruchou funkcie obličiek, u ktorých sú hodnoty sérového kreatinínu $\geq 2,0$ mg/dl a/alebo klírensu kreatinínu alebo vypočítaného klírensu kreatinínu ≤ 40 ml/minútu. Používaniu ADCETRISU v kombinácii s chemoterapiou je potrebné sa vyhnúť u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek.

U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné pozorne sledovať nežiaduce účinky. Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, ktorým sa podáva ADCETRIS v kombinácii s AVD, je 0,9 mg/kg podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút každé 2 týždne. Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s miernou poruchou funkcie pečene, ktorým sa podáva ADCETRIS v kombinácii s CHP, je 1,2 mg/kg podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút každé 3 týždne. Nie sú k dispozícii žiadne skúsenosti z klinických skúšaní s používaním ADCETRISU v kombinácii s chemoterapiou u pacientov s poruchou funkcie pečene, u ktorých sú hodnoty celkového bilirubínu $> 1,5$ -násobkom hornej hranice normálnej hodnoty (upper limit of normal, ULN) (okrem prípadov z dôvodu Gilbertovho syndrómu), alebo aspartátaminotransferázy

(AST) > 3-násobkom ULN alebo alanínaminotransferázy (ALT) > 5-násobkom ULN, ak sa ich zvýšenie môže logicky pripísať prítomnosti HL v pečeni. Používaniu ADCETRISU v kombinácii s chemoterapiou je potrebné sa vyhnúť u pacientov so stredne ťažkou a ťažkou poruchou funkcie pečene.

Monoterapia

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek je 1,2 mg/kg podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút každé 3 týždne. U pacientov s poruchou funkcie obličiek je potrebné pozorne sledovať nežiaduce účinky (pozri časť 5.2).

Odporúčaná začiatková dávka u pacientov s poruchou funkcie pečene je 1,2 mg/kg podávaná ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút každé 3 týždne. U pacientov s poruchou funkcie pečene je potrebné pozorne sledovať nežiaduce účinky (pozri časť 5.2).

Starší pacienti

Odporúčania pre dávkovanie u pacientov vo veku 65 rokov a viac sú rovnaké ako u dospelých. V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť ADCETRISU u detí vo veku menej ako 18 rokov neboli stanovené. V súčasnosti dostupné údaje sú uvedené v časti 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania pre dávkovanie.

Spôsob podávania

Odporúčaná dávka ADCETRISU sa podá infúzne počas 30 minút.

Pokyny na rekonštitúciu a riedenie lieku pred podaním, pozri časť 6.6.

ADCETRIS sa nesmie podávať ako rýchla intravenózna injekcia alebo bolus. ADCETRIS musí byť podávaný špecializovanou intravenóznou linkou a nesmie sa miešať s inými liekmi (pozri časť 6.2).

4.3 Kontraindikácie

Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.

ADCETRIS v kombinácii s bleomycínom spôsobuje pulmonálnu toxicitu (pozri časť 4.5).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Progresívna multifokálna leukoencefalopatia

U pacientov liečených ADCETRISOM môže dôjsť k reaktivácii John Cuninghama vírusu (JCV), čo vedie k progresívnej multifokálnej leukoencefalopatii (PML). PML bola hlásená u pacientov po liečbe nasledujúcej po mnohých predchádzajúcich režimoch chemoterapie. PML je zriedkavé demyelinizačné ochorenie centrálnej nervovej sústavy, ktoré je následkom reaktivácie latentného JCV a je často smrteľné.

U pacientov je potrebné pozorne sledovať nové alebo zhoršujúce sa neurologické, kognitívne či behaviorálne príznaky a symptómy, ktoré môžu signalizovať PML. ADCETRISU je potrebné zastaviť pri každom prípade s podozrením na PML. Odporúčenie pre stanovenie PML zahŕňa neurologickú konzultáciu, rozšírenú magnetickú rezonanciu mozgu s gadolíniovým kontrastom, vyšetrenie cerebrospinálneho moku na stanovenie JCV, DNA polymerázovou reakciou alebo biopsiu mozgu s dôkazom prítomnosti JCV. Negatívna JCV PCR nevylučuje PML. Ak nie je možné stanoviť

alternatívnu diagnózu, môže byť potrebné ďalšie sledovanie a hodnotenie. Ak sa potvrdí diagnóza PML, podávanie dávok ADCETRISU je potrebné úplne prerušiť/zastaviť.

Lekár musí predovšetkým pozorne sledovať symptómy signalizujúce PML, ktoré si pacient nemusí všimnúť (napr. kognitívne, neurologické alebo psychiatrické symptómy).

Pankreatitída

Pri liečbe ADCETRISOM boli hlásené prípady akútnej pankreatitídy. Prípady boli smrteľné.

Pacienti majú byť starostlivo sledovaní pri vzniku bolesti brucha, alebo ich zhoršení, ktoré môžu vyvolať podozrenie na akútnu pankreatitídu. Sledovanie pacienta má zahŕňať lekárske vyšetrenie, laboratórne vyšetrenia amylázy a lipázy v sére a vyšetrenie zobrazovacími metódami ako je ultrazvuk, a podobne. Liečba ADCETRISOM sa musí prerušiť pri akomkoľvek podozrení na akútnu pankreatitídu. Liečba ADCETRISOM má byť ukončená, ak je diagnóza akútnej pankreatitídy potvrdená.

Pľúcna toxicita

U pacientov liečených ADCETRISOM boli hlásené prípady pľúcnej toxicity vrátane pneumonitídy, intersticiálnej pľúcnej choroby, syndrómu akútnej respiračnej tiesne (acute respiratory distress syndrome, ARDS), z ktorých niektoré boli smrteľné. Aj keď príčinná súvislosť s ADCETRISOM nebola stanovená, riziko vzniku pľúcnej toxicity nemožno vylúčiť. V prípade nového výskytu alebo pri zhoršení už existujúcich pľúcnych príznakov (ako napr. kašeľ, dýchavičnosť) musí byť u takýchto pacientov bezodkladne vykonaná diagnostika a začatá potrebná liečba. Má sa zväziť zachovanie dávkovania ADCETRISU počas vyhodnocovania a až do zlepšenia príznakov.

Závažné infekcie a oportúnne infekcie

U pacientov liečených ADCETRISOM boli hlásené závažné infekcie ako zápal pľúc, stafylokoková bakterémia, sepsa/septický šok (vrátane smrteľných prípadov) a herpes zoster, cytomegalovírus (CMV) (reaktívacia), oportúnne infekcie ako zápal pľúc Pneumocystis jiroveci alebo orálna kandidóza. U pacientov treba počas liečby starostlivo sledovať výskyt možných závažných a oportúnnych infekcií.

Reakcie súvisiace s infúziou

Boli hlásené okamžité alebo oneskorené reakcie na infúziu (IRR), ako aj anafylaktické reakcie.

Počas infúzie a po nej je treba pacientov starostlivo monitorovať. Ak dôjde k anafylaktickej reakcii, podávanie ADCETRISU sa musí okamžite a trvale zastaviť a zahájiť vhodnú liečbu.

Ak sa vyskytne IRR, infúzia sa musí prerušiť a je potrebné zahájiť vhodnú liečbu. Po odznení symptómov je infúziu možné opäť spustiť pomalším tempom. Pacienti, ktorí už mali IRR, majú byť premedikovaní pred ďalším podaním. Premedikácia zahŕňa paracetamol, antihistaminikum a kortikosteroid.

IRR sú častejšie a závažnejšie u pacientov s protilátkami na brentuximab vedotin (pozri časť 4.8).

Syndróm lýzy tumoru

Pri liečbe ADCETRISOM bol hlásený výskyt syndrómu lýzy tumoru. Pacienti s rýchlo rastúcim nádorom a veľkou záťažou nádorom sú vystavení riziku syndrómu lýzy tumoru. Týchto pacientov je potrebné podrobne sledovať a liečiť s využitím najlepšej medicínskej starostlivosti. Ošetrovanie TLS môže zahŕňať agresívnu hydratáciu, sledovanie funkcie obličiek, úprava abnormalít elektrolytov, liečbu hyperurikémie a podpornej starostlivosti.

Periférna neuropatia

Liečba ADCETRISOM spôsobuje periférnu neuropatiu, senzorickú aj motorickú. Periférna neuropatia vyvolaná ADCETRISOM je typickým prejavom kumulatívnej expozície tohto lieku a vo väčšine prípadov je reverzibilná. V klinických štúdiách u väčšiny pacientov príznaky ochorenia vymizli alebo sa zlepšili (pozri časť 4.8). Pacientov je potrebné sledovať na výskyt príznakov neuropatie ako hypestéza, hyperestéza, parestézia, diskomfort, pocit pálenia, neuropatická bolesť či slabosť. Pacienti, u ktorých sa objaví nová, alebo sa zhorší existujúca periférna neuropatia je možné podanie odložiť, alebo znížiť dávku ADCETRISU, alebo liečbu prerušiť (pozri časť 4.2).

Hematologické toxicity

Pri liečbe ADCETRISOM sa môže vyskytnúť anémia 3 alebo 4 stupňa, trombocytopenia a predĺžená (≥ 1 týždeň) neutropénia 3 alebo 4 stupňa. Pred podaním každej dávky je potrebné vyšetriť krvný obraz. Ak sa vyvinie neutropénia 3 alebo 4 stupňa, pozri časť 4.2.

Febrilná neutropénia

Pri liečbe ADCETRISOM bola hlásená febrilná neutropénia (horúčka neznámeho pôvodu bez klinicky či mikrobiologicky doloženej infekcie s absolútnym počtom neutrofilov $< 1,0 \times 10^9/l$, horúčka $\geq 38,5$ °C; ref CTCAE v3). Pred podaním každej dávky liečby je potrebné vyšetriť krvný obraz. U pacientov je potrebné sledovať výskyt horúčky a ak sa vyvinie neutropénia poskytnúť najlepšiu lekársku starostlivosť.

V kombinovanej liečbe s AVD alebo CHP bol pokročilý vek rizikovým faktorom pre vznik febrilnej neutropénie. Pri podávaní ADCETRISU v kombinácii s AVD alebo CHP sa u všetkých dospelých pacientov nezávisle od veku od prvej dávky odporúča primárna profylaxia s G-CSF.

Závažné kožné nežiaduce reakcie (*Severe Cutaneous Adverse Reactions, SCARs*)

Pri liečbe ADCETRISOM bol hlásený výskyt prípadov SCARs, vrátane Stevensovho-Johnsonovho syndrómu (SJS), toxickej epidermálnej nekrolýzy (TEN) a liekovej reakcie s eozinofiliou a systémovými symptómami (*Drug Reaction with Eosinophilia and Systemic Symptoms, DRESS*). Pre SJS a TEN boli hlásené smrteľné prípady. Ak sa vyskytne SJS, TEN alebo DRESS, liečbu ADCETRISOM treba prerušiť a zahájiť vhodnú liečbu.

Gastrointestinálne komplikácie

U pacientov liečených ADCETRISOM boli hlásené gastrointestinálne (GI) komplikácie vrátane intestinálnej obštrukcie, ilea, enterokolitídy, neutropenickej kolitídy, erózie, vredu, perforácie a krvácania, z ktorých niektoré boli smrteľné. V prípade nového výskytu alebo pri zhoršení GI príznakov sa má bezodkladne vykonať diagnostika a začať s potrebnou liečbou.

Hepatotoxicita

Počas liečby ADCETRISOM bola hlásená hepatotoxicita vo forme zvýšenej alanínaminotransferázy (ALT) a aspartátaminotransferázy (AST). Tiež sa vyskytli závažné prípady hepatotoxicity, vrátane smrteľných prípadov. Už existujúce ochorenie pečene, komorbidity a súbežné užívanie iných liekov môžu tiež zvýšiť jej riziko. U pacientov užívajúcich ADCETRIS majú byť pred začiatkom liečby otestované a pravidelne sledované pečenevé funkcie. U pacientov, u ktorých sa vyskytne hepatotoxicita, sa môže vyžadovať odklad liečby, zmena dávky alebo prerušenie liečby ADCETRISOM.

Hyperglykémia

Hyperglykémia bola hlásená v klinických štúdiách u pacientov so zvýšeným indexom telesnej hmotnosti (BMI), s/bez výskytu diabetes mellitus. U každého pacienta, u ktorého sa hyperglykémia

vyskytne, je potrebné starostlivo sledovať koncentráciu glukózy v sére. Podľa okolností je potrebné zahájiť liečbu diabetu.

Extravazácia v mieste infúzie

Počas intravenózneho infúzie sa vyskytla extravazácia. Vzhľadom na možnosť výskytu extravazácie sa odporúča dôkladné sledovanie miesta infúzie ohľadne novej infiltrácie počas podávania lieku.

Zhoršenie funkcie obličiek a pečene

S pacientmi so zhoršenou funkciou obličiek a pečene je málo skúseností. Dostupné údaje uvádzajú, že klírens MMAE môže byť ovplyvnený významne zhoršenou funkciou obličiek, zhoršenou funkciou pečene a nízkymi koncentraciami albumínu v sére (pozri časť 5.2).

CD30+ CTCL

Sila liečebného účinku u podtypov CD30+ CTCL, iných než mycosis fungoides (MF) a primárny kožný anaplastický veľkobunkový lymfóm (pcALCL), nie je známa z dôvodu chýbajúceho dôkazu na vysokej úrovni. V dvoch štúdiách fázy II s jednou liečebnou skupinou s ADCETRISOM sa preukázala aktivita voči ochoreniu pre podtypy Sézaryho syndróm (SS), lymfomatoidná papulóza (LyP) a CTCL zmiešanej histológie. Tieto údaje naznačujú, že účinnosť a bezpečnosť sa môžu extrapolovať na iné podtypy CD30+ CTCL. ADCETRIS sa má však používať opatrne u pacientov s inými CD30+ CTCL, a to po dôkladnom individuálnom zvažovaní možného prínosu a rizika (pozri časť 5.1).

Obsah sodíka v pomocných látkach

Tento liek obsahuje 13,2 mg sodíka na injekčnú liekovku, čo zodpovedá 0,7 % WHO odporúčaného maximálneho denného príjmu 2 g sodíka pre dospelú osobu.

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila sledovateľnosť biologického lieku sa majú jasne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

4.5 Liekové a iné interakcie

Interakcie s liečivami metabolizovanými CYP3A4 dráhou (CYP3A4 inhibítory/induktory)

Súbežné podávanie brentuximab vedotinu s ketokonazolom, silným inhibítorom CYP3A4 a P-gp zvýšilo expozíciu antimikrotubulovou látkou MMAE o približne 73 % a neovplyvnilo expozíciu plazmy brentuximab vedotinom. Súčasné podávanie brentuximab vedotinu so silnými inhibítormi CYP3A4 a P-gp môže zvýšiť výskyt neutropénie. Ak sa neutropénia vyvinie, pozri Tabuľku 1 a 2 s dávkovaním odporúčaným pre neutropéniu (pozri časť 4.2).

Spoločné podávanie brentuximab vedotinu s rifampicínom, silným induktorom CYP3A4 nezmenilo expozíciu plazmy brentuximab vedotinom Aj keď sú farmakokinetické údaje obmedzené, zdá sa, že súčasné podávanie s rifampicínom znižuje plazmatické koncentrácie metabolitov MMAE, ktoré mohli byť testované.

Pri spoločnom podávaní s midazolamom, substrátom CYP3A4 nezmenil brentuximab vedotinu metabolizmus midazolamu; neočakáva sa preto, že by brentuximab vedotinu zmenil expozíciu na lieky metabolizované enzýmami CYP3A4.

Doxorubicín, vinblastín a dakarbazín (AVD)

Sérové a plazmatické farmakokinetické vlastnosti konjugátu protilátky a liečiva (ADC) a MMAE boli, v uvedenom poradí, po podaní brentuximab vedotinu v kombinácii s AVD podobné ich farmakokinetickým vlastnostiam pozorovaným pri monoterapii.

Súbežné podávanie brentuximab vedotinu nemalo žiadny účinok na plazmatickú expozíciu AVD.

Cyklofosfamid, doxorubicín a prednizón (CHP)

Sérové a plazmatické farmakokinetické vlastnosti ADC a MMAE boli, v uvedenom poradí, po podaní brentuximab vedotinu v kombinácii s CHP podobné ich farmakokinetickým vlastnostiam pozorovanými pri monoterapii.

Súbežné podávanie brentuximab vedotinu nemalo žiadny účinok na plazmatickú expozíciu CHP.

Bleomycín

Nevykonal sa žiadne formálne štúdie liekových interakcií s brentuximab vedotinom a bleomycínom (B). Vo fáze 1 štúdie určovania dávky a bezpečnosti (SGN-35009) bola zaznamenaná neakceptovateľná pľúcna toxicita (vrátane 2 smrteľných prípadov) u 11 z 25 pacientov (44 %) liečených brentuximab vedotinom s ABVD. Pre brentuximab vedotinu a AVD sa nehlásili žiadne prípady pľúcnej toxicity ani žiadne smrteľné prípady. Súbežné podávanie ADCETRISU s bleomycínom je preto kontraindikované (pozri časť 4.3).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy v reprodukčnom veku

Ženy v reprodukčnom veku by počas liečby ADCETRISOM a ešte 6 mesiacov po nej mali používať dve účinné metódy antikoncepcie.

Gravidita

Nie sú k dispozícii údaje o použití ADCETRISU u tehotných žien. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

ADCETRIS sa odporúča užívať v tehotenstve, iba ak prínos pre matku prevyší potenciálne riziká pre plod. Ak liečbu vyžaduje tehotná žena, musí byť poučená o potenciálnych rizikách pre plod.

Pozri časť fertilita nižšie, týkajúcu sa rád pre ženy, ktorých partneri podstupujú liečbu ADCETRISOM.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o tom, či sa brentuximab vedotinu alebo jeho metabolity vylučujú do materského mlieka.

Riziko u novorodencov/dojčiat sa nedá vylúčiť.

Rozhodnutie, či ukončiť dojčenie alebo ukončiť/prerušiť liečbu, sa má urobiť po zvážení prínosu dojčenia pre dieťa a prínosu liečby pre ženu.

Fertilita

V neklinických štúdiách liečba brentuximab vedotinom viedla k testikulárnej toxicite a môže ovplyvniť mužskú plodnosť. Preukázalo sa, že MMAE má aneugenické vlastnosti (pozri časť 5.3).

Mužom liečeným týmto liekom sa preto odporúča nechať si pred liečbou zamraziť a uložiť vzorky spermy. Mužom liečeným týmto liekom neodporúčame splodiť dieťa v období počas liečby a ešte minimálne 6 mesiacov po poslednej dávke.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

ADCETRIS môže mať mierny vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje (napr. závraty), pozri časť 4.8.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Bezpečnostný profil lieku ADCETRIS je založený na dostupných dátach z klinickej štúdie, Programu dostupnosti pre jednotlivých pacientov (*Named Patient Program*, NPP), ako aj na dostupných postmarketingových údajoch. Frekvencia nežiaducich reakcií popísaná nižšie a v Tabuľke 5 je založená na údajoch získaných z klinických štúdií.

Monoterapia

V súhrnnom súbore údajov pre ADCETRIS podávanom ako monoterapia v rámci štúdií s HL, sALCL a CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 a 25007 pozri časť 5.1) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 10\%$) infekcie, periférna senzorická neuropatia, nauzea, únava, hnačka, pyrexia, neutropénia, infekcia horných dýchacích ciest, artralgia, vyrážka, kašeľ, vracanie, pruritus, periférna motorická neuropatia, reakcie na infúziu, zápcha, dyspnoe, myalgia, zníženie telesnej hmotnosti a bolesť brucha.

Závažné nežiaduce reakcie lieku sa vyskytli u 12 % pacientov. Frekvencia ojedinelých závažných nežiaducich reakcií lieku bola $\leq 1\%$.

Nežiaduce účinky viedli k ukončeniu liečby u 24 % pacientov, ktorí dostávali ADCETRIS.

Bezpečnostné údaje u pacientov liečených ADCETRISOM (SGN35-006, pozri časť 5.1) boli v súlade s údajmi pozorovanými v kombinovanej pivotnej štúdií fázy 2 s výnimkou periférnej motorickej neuropatie, ktorá sa vyskytovala častejšie (28 % v porovnaní s 9 % v pivotnej štúdií fázy 2) a bola primárne stupňa 2. U pacientov bol tiež pozorovaný vyšší výskyt artralgie, anémie stupňa 3 a bolesti chrbta v porovnaní s pacientmi sledovanými v kombinovaných pivotných štúdiách fázy 2.

Údaje o bezpečnosti u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym HL, ktorí nedostali transplantáciu kmeňových buniek a boli liečení odporúčanou dávkou 1,8 mg/kg každé tri týždne v štúdií fázy 4 s jednou liečebnou skupinou (n = 60), v štúdií fázy 1 so zvyšujúcou sa dávkou a z klinických farmakologických štúdií (n = 15 pacientov) a z NPP (n = 26 pacientov) (pozri časť 5.1), boli v súlade s bezpečnostným profilom kľúčových klinických štúdií.

Kombinovaná liečba

Informácie týkajúce sa bezpečnosti chemoterapeutík podávaných v kombinácii s ADCETRISOM (doxorubicín, vinblastín a dakarbazín) (AVD) alebo cyklofosamid, doxorubicín a prednizón (CHP)) nájdete v ich súhrnoch charakteristických vlastností lieku.

V štúdiách s ADCETRISOM ako kombinovanou liečbou u 662 pacientov s pokročilým predtým neliečeným HL (C25003) a u 223 pacientov s predtým neliečeným CD30+ periférny T-bunkový lymfóm (PTCL) (SGN35-014) boli najčastejšími nežiaducimi reakciami ($\geq 10\%$): infekcie, neutropénia, periférna senzorická neuropatia, nauzea, zápcha, vracanie, hnačka, únava, pyrexia, alopecia, anémia, zníženie telesnej hmotnosti, stomatitída, febrilná neutropénia, bolesť brucha, znížená chuť do jedla, nespavosť, bolesť kostí, vyrážka, kašeľ, dyspnoe, artralgia, myalgia, bolesť chrbta, periférna motorická neuropatia, infekcia horných dýchacích ciest a závrat.

U 34 % pacientov liečených kombinovanou liečbou ADCETRISOM sa vyskytli závažné nežiaduce reakcie. Závažné nežiaduce reakcie vyskytujúce sa u ≥ 3 % pacientov zahŕňali febrilnú neutropéniu (15 %), pyrexiiu (5 %) a neutropéniu (3 %).

Nežiaduce účinky viedli k ukončeniu liečby u 10 % pacientov. Nežiaduce účinky, ktoré viedli k ukončeniu liečby u ≥ 2 % pacientov, zahŕňali periférnu senzorickú neuropatiu a periférnu neuropatiu.

Tabuľka s nežiaducimi reakciami

Nežiaduce reakcie na ADCETRIS sú uvedené podľa MedDRA triedy orgánových systémov a preferovaných výrazov (pozri Tabuľka 5). V každej triede orgánových systémov sú nežiaduce reakcie uvedené vo frekvenčných kategóriách: veľmi časté ($\geq 1/10$); časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$); menej časté ($\geq 1/1\,000$ až $< 1/100$); zriedkavé ($\geq 1/10\,000$ až $< 1/1\,000$); veľmi zriedkavé ($< 1/10\,000$), neznáme (nemožno posúdiť z dostupných údajov). V rámci každej skupiny frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5: Nežiaduce reakcie na ADCETRIS

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie (monoterapia)	Nežiaduce reakcie (kombinovaná liečba)
Infekcie a nákazy		
Veľmi časté:	Infekcia ^a , infekcia horných dýchacích ciest	Infekcia ^a , infekcia horných dýchacích ciest
Časté:	Herpes zoster, zápal pľúc, herpes simplex, orálna kandidóza	Zápal pľúc, orálna kandidóza, sepsa/septický šok, herpes zoster
Menej časté:	Zápal pľúc spôsobený Pneumocystis jiroveci, stafylokoková bakterémia, infekcia cytomegalovírusom alebo reaktivácia cytomegalovírusu, sepsa/septický šok	Herpes simplex, zápal pľúc spôsobený Pneumocystis jiroveci
Neznáme:	Progresívna multifokálna encefalopatia	
Poruchy krvi a lymfatického systému		
Veľmi časté:	Neutropénia	Neutropénia ^a , anémia, febrilná neutropénia
Časté:	Anémia, trombocytopénia	Trombocytopénia
Menej časté:	febrilná neutropénia	
Poruchy imunitného systému		
Menej časté:	Anafylaktická reakcia	Anafylaktická reakcia
Poruchy metabolizmu a výživy		
Veľmi časté:		Znížená chuť do jedla
Časté:	Hyperglykémia	Hyperglykémia
Menej časté:	syndróm lýzy tumoru	Syndróm lýzy tumoru
Psychické poruchy		
Veľmi časté:		Nespavosť
Poruchy nervového systému		
Veľmi časté:	Periférna senzorická neuropatia, Periférna motorická neuropatia	Periférna senzorická neuropatia ^a , Periférna motorická neuropatia ^a , závraty
Časté:	Závraty	
Menej časté:	Demyelinizačná polyneuropatia	
Poruchy dýchacej sústavy, hrudníka a mediastína		
Veľmi časté:	Kašeľ, dyspnoe	Kašeľ, dyspnoe

Trieda orgánových systémov	Nežiaduce reakcie (monoterapia)	Nežiaduce reakcie (kombinovaná liečba)
Poruchy gastrointestinálneho traktu		
Veľmi časté:	Nauzea, hnačka, vracanie, zápcha, bolesť brucha	Nauzea, zápcha, vracanie, hnačka, bolesť brucha, stomatitída
Menej časté:	Akútna pankreatitída	Akútna pankreatitída
Poruchy pečene a žlčových ciest		
Časté:	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST)	Zvýšenie hladiny alanínaminotransferázy/aspartátaminotransferázy (ALT/AST)
Poruchy kože a podkožného tkaniva		
Veľmi časté:	Vyrážka ^a , pruritus	Alopécia, vyrážka ^a
Časté:	Alopécia	Pruritus
Menej časté:	Stevensov-Johnsonov syndróm/toxická epidermálna nekrolýza	Stevensov-Johnsonov syndróm ^b
Neznáme:	Lieková reakcia s eozinofiliou a systémovými symptómami (DRESS)	
Poruchy kostrovej a svalovej sústavy a spojivového tkaniva		
Veľmi časté:	Artralgia, myalgia	Bolesť kostí, artralgia, myalgia, bolesť chrbta
Časté:	Bolesť chrbta	
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania		
Veľmi časté:	Únava, pyrexia, reakcie na infúziu ^a	Únava, pyrexia
Časté:	Triaška	Reakcie na infúziu ^a , triaška
Neznáme:	Extravazácia v mieste infúzie ^c	
Laboratórne a funkčné vyšetrenia		
Veľmi časté:	Zníženie telesnej hmotnosti	Zníženie telesnej hmotnosti

^{a.} Predstavuje súhrn preferovaných výrazov

^{b.} Pri kombinovanej liečbe sa nehlásila toxická epidermálna nekrolýza

^{c.} Extravazácia môže viesť k začervenaniu kože, bolesti, opuchu, pľuzgierom, exfoliácii kože alebo celulitíde v mieste alebo okolo miesta infúzie

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Neutropénia a febrilná neutropénia

Monoterapia

V klinických štúdiách viedla neutropénia k odloženiu liečby u 13 % pacientov. Neutropénia stupňa 3 bola hlásená u 13 % pacientov a neutropénia stupňa 4 u 5 % pacientov. U jedného pacienta sa vyžadovalo zníženie dávky a 1 pacient ukončil liečbu z dôvodu neutropénie.

U tohto typu liečby sa môže vyskytnúť závažná a predĺžená (≥ 1 týždeň) neutropénia, ktorá u pacientov môže zvýšiť riziko vzniku závažných infekcií. Febrilná neutropénia bola hlásená u < 1 % pacientov (pozri časť 4.2).

V pivotnej populácii fázy 2 (SG035-0003 a SG035-0004) bol medián trvania neutropénie stupňa 3 alebo stupňa 4 obmedzený (1 týždeň), 2 % pacientov mali neutropéniu stupňa 4, trvajúcu 7 a viac dní. U menej ako polovice populácie pacientov v pivotnej štúdii fázy 2 s neutropéniou stupňa 3 a stupňa 4 vznikli dočasné infekcie, pričom väčšina dočasne vyvolaných infekcií bola stupňa 1 alebo stupňa 2.

Kombinovaná liečba

V klinických štúdiách s ADCETRISOM ako kombinovanou liečbou viedla neutropénia k odloženiu liečby u 19 % pacientov. Neutropénia stupňa 3 bola hlásená u 17 % pacientov a neutropénia stupňa 4

u 41 % pacientov. U dvoch percent pacientov sa vyžadovalo zníženie dávky a < 1 % ukončilo liečbu jedným alebo viacerými liekmi štúdie z dôvodu neutropénie.

Febrilná neutropénia sa hlásila u 20 % pacientov, ktorí nedostávali primárnu profylaxiu s G-CSF (pozri časť 4.2). Frekvencia výskytu febrilnej neutropénie bola 13 % u pacientov dostávajúcich primárnu profylaxiu s G-CSF.

Závažné infekcie a oportúnne infekcie

Monoterapia

V klinických štúdiách sa vyskytli závažné infekcie a oportúnne infekcie u 10 % pacientov, sepsa alebo septický šok sa vyskytli u < 1 % pacientov. Najčastejšie hlásenými oportúnnymi infekciami boli herpes zoster a herpes simplex.

Kombinovaná liečba

V klinických štúdiách s ADCETRISOM ako kombinovanou liečbou sa vyskytli závažné infekcie vrátane oportúnnych infekcií u 15 % pacientov, pričom sepsa, neutropenická sepsa, septický šok alebo bakterémia sa vyskytli u 4 % pacientov. Najčastejšie hlásenými oportúnnymi infekciami boli herpesové vírusové infekcie.

Periférna neuropatia

Monoterapia

V klinických štúdiách sa v súvislosti s liečbou vyskytla neuropatia u 57 % populácie, periférna motorická neuropatia sa vyskytla u 13 % pacientov. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby u 15 %, k zníženiam dávky u 15 % a k odloženiu dávkovania u 16 % pacientov. U pacientov, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia, bol medián trvania do nástupu periférnej neuropatie 12 týždňov. Medián trvania liečby pacientov, ktorí ukončili liečbu z dôvodu periférnej neuropatie, bol 11 cyklov.

Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia v pivotných štúdiách fázy 2 (SG035-0003 a SG035-0004) a randomizovaných štúdiách monoterapie fázy 3 (SGN35-005 a C25001) bol medián času sledovania od ukončenia liečby až po posledné hodnotenie v rozsahu od 48,9 do 98 týždňov. V čase posledného hodnotenia pociťovala väčšina pacientov (82 – 85 %) s periférnou neuropatiou odznenie alebo zlepšenie symptómov periférnej neuropatie. Medián času od začiatku do odznenia či zlepšenia u všetkých udalostí bol v rozsahu od 16 do 23,4 týždňa.

U pacientov s relabovaným alebo refraktérnym HL alebo sALCL, ktorí sa opätovne liečili ADCETRISOM (SGN35-006), došlo u väčšiny pacientov (80 %) tiež k zlepšeniu alebo odzneniu príznakov periférnej neuropatie v čase posledného hodnotenia.

Kombinovaná liečba

V klinickej štúdii s ADCETRISOM ako kombinovanou liečbou s AVD sa v súvislosti s liečbou vyskytla neuropatia u 67 % pacientov, pričom periférna motorická neuropatia sa vyskytla u 11 % pacientov. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby u 7 %, k zníženiam dávky u 21 % a k odloženiu dávkovania u 1 % pacientov. U pacientov, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia, bol medián trvania do nástupu periférnej neuropatie 8 týždňov. Pacienti, ktorí ukončili liečbu z dôvodu periférnej neuropatie, dostali medián 8 dávok ADCETRISU+AVD (A+AVD) pred ukončením liečby jednou alebo viacerými látkami.

Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia, bol medián času sledovania od ukončenia liečby až po posledné hodnotenie približne 286 týždňov. V čase posledného hodnotenia pociťovala väčšina pacientov (86 %) s periférnou neuropatiou odznenie alebo zlepšenie príznakov

periférnej neuropatie. Medián času od začiatku do odznenia či zlepšenia príhod periférnej neuropatie bol 17 týždňov (v rozsahu od 0 do 283 týždňov).

V klinickej štúdii s ADCETRISOM ako kombinovanou liečbou s CHP sa v súvislosti s liečbou vyskytla neuropatia u 52 % pacientov, pričom periférna motorická neuropatia sa vyskytla u 9 % pacientov. Periférna neuropatia viedla k ukončeniu liečby u 1 %, k zníženiam dávky u 7 % a k odloženiu dávkovania u < 1 % pacientov. U pacientov, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia, bol medián trvania do nástupu periférnej neuropatie 9,1 týždňa. Pacienti, ktorí ukončili liečbu z dôvodu periférnej neuropatie, dostali medián 5 dávok ADCETRISU + CHP (A + CHP) pred ukončením liečby jednou alebo viacerými látkami.

Spomedzi pacientov, u ktorých sa vyskytla periférna neuropatia, bol medián času sledovania od ukončenia liečby až po posledné hodnotenie približne 177 týždňov. V čase posledného hodnotenia pociťovalo 64 % pacientov s periférnou neuropatiou odznenie alebo zlepšenie príznakov periférnej neuropatie. Medián času od začiatku do odznenia či zlepšenia príhod periférnej neuropatie bol 19,0 týždňa (v rozsahu od 0 do 205 týždňov).

Reakcie na infúziu

Monoterapia

IRR ako je napríklad bolesť hlavy, vyrážka, bolesti chrbta, vracanie, triaška, nauzea, dyspnoe, pruritus a kašeľ sa hlásili u 12 % pacientov. Boli hlásené anafylaktické reakcie (pozri časť 4.4). Príznaky anafylaktickej reakcie môžu zahŕňať okrem iného žihľavku, angioedém, hypotenziu a bronchospazmus.

Kombinovaná liečba

IRR ako je napríklad bolesť hlavy, vyrážka, bolesti chrbta, vracanie, triaška, nauzea, dyspnoe, pruritus, kašeľ, bolesť v mieste infúzie a pyrexia sa hlásili u 8 % pacientov. Boli hlásené anafylaktické reakcie (pozri časť 4.4). Príznaky anafylaktickej reakcie môžu zahŕňať okrem iného žihľavku, angioedém, hypotenziu a bronchospazmus.

Imunogenita

V klinických štúdiách boli pacienti pravidelne testovaní na protilátky na brentuximab vedotin metódou citlivej elektrochemoluminiscenčnej imunoanalýzy. Výskyt reakcií na infúziu pozorovaný u pacientov s protilátkami na brentuximab vedotin bol vyšší v porovnaní s pacientmi s prechodne pozitívnymi alebo negatívnymi výsledkami testovania.

Prítomnosť protilátok proti brentuximab vedotinu nekorelovala s klinicky významne zníženou koncentráciou brentuximab vedotinu v sére a nespôsobila pokles jeho účinnosti. Kým prítomnosť protilátok na brentuximab vedotin nemusí nutne signalizovať vývoj IRR, vyšší výskyt IRR bol pozorovaný u pacientov s trvale pozitívnymi protilátkami proti lieku (ADA) voči pacientom s prechodne pozitívnymi ADA a bez pozitivity ADA.

Štúdia monoterapie C25002

U pediatrických pacientov s potvrdenou pozitivitou ADA bol trend zvýšeného klirens brentuximab vedotinu. Žiaden pacient vo veku < 12 rokov (0 z 11) sa nestal trvale ADA pozitívnym a 2 pacienti vo veku ≥ 12 rokov (2 z 23) sa stali perzistentne ADA pozitívnymi.

Štúdia kombinovaného používania C25004

Miera ADA pozitivity bola v štúdii C25004 nízka. Z 59 pacientov sa 4 pacienti (vo veku ≥ 12 rokov) stali dočasne ADA pozitívnymi a žiadny pacient sa nestal perzistentne ADA pozitívnym. Z dôvodu malého počtu dočasne ADA pozitívnych pacientov nie je vplyv ADA na účinnosť presvedčivý.

Pediatrická populácia

Štúdia monoterapie C25002

Bezpečnosť u pediatrických pacientov vo veku 7-17 rokov (n = 36) s relabovaným alebo refraktérnym (r/r) HL a sALCL bola hodnotená v štúdií fázy 1/2 (pozri časť 5.1). V tejto štúdií u 36 pacientov neboli hlásené žiadne nové bezpečnostné riziká.

Štúdia kombinovaného používania C25004

Bezpečnosť bola hodnotená v otvorenom, multicentrickom skúšaní u 59 pediatrických pacientov vo veku 6-17 rokov s pokročilým, predtým neliečeným, klasickým CD30+ HL v kombinácii s chemoterapiou (pozri časť 5.1). V tejto štúdií neboli hlásené žiadne nové bezpečnostné riziká. Najčastejšou závažnou nežiaducou reakciou v tejto štúdií bola febrilná neutropénia (17 %). Profylaxia G-CSF sa zvažovala podľa rozhodnutia lekára. Udalosti periférnej neuropatie (podľa štandardizovaného dotazníka MedDRA) sa v tejto štúdií hlásili u 24 % pediatrických pacientov.

Starší pacienti

Monoterapia

Bezpečnostný profil u starších pacientov sa vo všeobecnosti zhoduje s bezpečnostným profilom dospelých pacientov. Starší pacienti však môžu byť náchylnejší na udalosti ako pneumónia, neutropénia a febrilná neutropénia.

Kombinovaná liečba

U starších pacientov (vo veku ≥ 60 rokov, n = 186 [21 %]) bol výskyt nežiaducich účinkov podobný vo všetkých liečebných skupinách. U starších pacientov sa hlásili v porovnaní s celkovou populáciou štúdie závažnejšie nežiaduce účinky a častejšie úpravy dávok (vrátane odloženia liečby, zníženia dávok a ukončenia liečby). Pokročilý vek bol rizikovým faktorom febrilnej neutropénie u oboch skupín. U starších pacientov, ktorí dostávali primárnu profylaxiu s G-CSF, bol výskyt neutropénie a febrilnej neutropénie nižší v porovnaní s pacientami, ktorí nedostávali primárnu profylaxiu s G-CSF.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na [národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V](#).

4.9 Predávkovanie

Nie je známe antidótum v prípade predávkovania ADCETRISOM. V prípade predávkovania je potrebné pozorne sledovať výskyt nežiaducich účinkov, predovšetkým neutropénie a podať podpornú liečbu (pozri časť 4.4).

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, ATC kód: L01FX05.

Mechanizmus účinku

Brentuximab vedotin je ADC, ktorý cielene dopravuje antineoplastickú látku, ktorá selektívne spôsobuje apoptotickú bunkovú smrť v nádorových bunkách exprimujúcich CD30. Na základe neklinických údajov sa usudzuje, že biologická aktivita brentuximab vedotinu je výsledkom viacstupňového procesu. Naviazanie ADC na CD30 na povrchu bunky spúšťa internalizáciu komplexu ADC-CD30, ktorý sa potom presúva do lyzozómového kompartmentu. Proteolytickým štiepením sa vo vnútri bunky uvoľňuje aktívna látka – MMAE. Naviazanie MMAE na tubulín naruší sieť mikrotubúl v bunke, indukuje zastavenie bunkového cyklu a skončí apoptózou nádorových buniek exprimujúcich CD30.

Klasický HL, sALCL a podtypy CTCL (vrátane MF a pcALCL) exprimujú CD30 ako antigén na povrchu malígnych buniek. Táto expresia je nezávislá od štádia choroby, línie liečby alebo transplantačného statusu. Tieto vlastnosti robia CD30 cieľom pre terapeutickú intervenciu. Skutočnosť, že cieľom mechanizmu účinku je CD30, umožňuje brentuximab vedotinu prekonať rezistenciu voči chemoterapii, pretože CD30 je neustále exprimovaný u pacientov, ktorí sú refraktérni na chemoterapiu niekoľkými látkami, a to nezávisle od ich transplantačného statusu. Mechanizmus účinku brentuximab vedotinu cieleň voči CD30, neustála expresia CD30 pri ochoreniach ako klasický HL, ALCL a CD30+ CTCL a terapeutické spektrum a klinické dôkazy u CD30 pozitívnych malignít liečených mnohými predchádzajúcimi líniami liečby poskytujú biologické zdôvodnenie pre jeho použitie u pacientov s relabovaným a refraktérnym klasickým HL, sALCL s alebo bez predchádzajúcej ASCT a CD30+ CTCL po aspoň 1 predchádzajúcej systémovej liečbe.

Spolupôsobenie iných protilátok v mechanizme účinku nebolo vylúčené.

Farmakodynamické účinky

Kardiálna elektrofyziológia

Štyridsaťšesť (46) pacientov s CD30 exprimujúcimi hematologickými malignitami bolo vyhodnotených z 52 pacientov, ktorí dostávali 1,8 mg/kg brentuximab vedotínu každé tri týždne ako súčasť jednoramennej, otvorenej, multicentrickej štúdie kardiálnej bezpečnosti fázy 1. Hlavným cieľom bolo vyhodnotiť účinok brentuximab vedotínu na kardiálnu ventrikulárnu repolarizáciu a preddefinovaná primárna analýza bola zmena QTc od začiatku sledovania po viacnásobné časové body v cykle 1.

Horný 90 % interval spoľahlivosti (CI) okolo priemerného efektu na QTc bol < 10 msec v každom z časových bodov po začiatku sledovania v cykle 1 a cykle 3. Tieto údaje potvrdzujú, že nedochádza ku klinicky významnému predĺženiu QT v dôsledku podania brentuximab vedotínu v dávke 1,8 mg/kg každé 3 týždne u pacientov s malignitami exprimujúcimi CD30.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Hodgkinov lymfóm

Štúdia C25003

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU sa vyhodnocovali v randomizovanej, otvorenej, multicentrickej štúdii s dvoma liečebnými skupinami u 1 334 pacientov s predtým neliečeným, pokročilým HL v kombinácii s chemoterapiou (doxorubicín [A], vinblastín [V] a dakarbazín [D] [AVD]). Pacienti s HL s prevažujúcim uzlíkovým lymfocytom (NLPHL) boli vylúčení zo štúdie. Všetci pacienti mali histologicky potvrdené CD30 exprimujúce ochorenie. Šesťdesiatdva percent pacientov malo postihnutie extranodálnych oblastí. Z týchto 1 334 pacientov bolo 664 pacientov randomizovaných do skupiny s ADCETRISOM + AVD a 670 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s ABVD (doxorubicín [A], bleomycín [B], vinblastín [V] a dakarbazín [D]) a pacienti boli rozvrstvení podľa počtu rizikových faktorov medzinárodného projektu pre faktory prognózy (*International Prognostic Factor Project*, IPFP) a regiónu. Pacienti boli liečení 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu

1,2 mg/kg ADCETRISU podávaného intravenóznou infúziou počas 30 minút a doxorubicínom 25 mg/m², vinblastínom 6 mg/m² a dakarbazínom 375 mg/m². Medián počtu podaných cyklov bol 6 (v rozsahu 1 až 6 cyklov). V tabuľke 6 je uvedený súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku štúdie.

Medzi týmito dvoma liečebnými skupinami neboli žiadne významné rozdiely v charakteristikách pacientov a ochorenia.

Tabuľka 6: Súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku štúdie v štúdiu predtým neliečeného HL fázy 3

Charakteristiky pacienta	ADCETRIS + AVD n = 664	ABVD n = 670
Medián veku, roky (rozsah)	35 rokov (18 – 82)	37 rokov (18 – 83)
Pacienti vo veku ≥ 65 rokov n (%)	60 (9)	62 (9)
Pohlavie, n (%)	378 M (57) 286 Ž (43)	398 M (59) 272 Ž (41)
Stav ECOG, n (%)		
0	376 (57)	378 (57)
1	260 (39)	263 (39)
2	28 (4)	27 (4)
Chýbajúce údaje	0	2
Charakteristiky ochorenia		
Medián času od diagnózy HL po prvú dávku (rozsah)	0,92 mes (0,1 – 21,4)	0,89 mes (0,0 – 81,4)
Štádium ochorenia ^a pri stanovení diagnózy HL, n (%)		
III	237 (36)	246 (37)
IV	425 (64)	421 (63)
Neaplikovateľné	1 (< 1)	1 (< 1)
Chýbajúce údaje	0	2 (< 1)
Extranodálne postihnutie v čase diagnózy, n (%)	411 (62)	416 (62)
Rizikové faktory IPFP ^b , n (%)		
0 – 1	141 (21)	141 (21)
2 – 3	354 (53)	351 (52)
4 – 7	169 (25)	178 (27)
Postihnutie kostnej drene v čase diagnózy alebo pri vstupe do štúdie, n (%)	147 (22)	151 (23)
B príznaky ^a n (%)	400 (60)	381 (57)

^a Podľa klasifikácie Ann Arbor.

^b IPFP = Medzinárodný projekt pre faktory prognózy (International Prognostic Factor Project).

Primárnym cieľom štúdie C25003 bolo modifikované prežívanie bez progresie ochorenia (modified progression free survival, mPFS) hodnotené Nezávislou hodnotiacou inštitúciou (independent review facility, IRF), definované ako čas od randomizácie do progresie ochorenia, úmrtia alebo dôkazu neúplnej odpovede (non-complete response, non-CR) po dokončení liečby prvej línie podľa IRF, po ktorej nasledovala ďalšia protinádorová liečba. Čas modifikovanej príhody bol dátum prvého skenu PET po dokončení liečby prvej línie ukazujúci neprítomnosť úplnej odpovede (complete response, CR) definovanej ako skóre Deauville ≥ 3. Medián modifikovaného PFS sa podľa hodnotenia IRF nedosiahol v žiadnej liečebnej skupine. Výsledky v populácii skutočne liečených pacientov (intent-to-treat, ITT) ukázali štatisticky významné zlepšenie modifikovaného PFS pre ADCETRIS+

AVD, rozvrstveným pomerom rizík 0,770 (95 % IS, 0,603; 0,983, $p = 0,035$), čo ukazuje 23 % zníženie rizika príhod modifikovaného PFS pre ADCETRIS+ AVD oproti ABVD.

Tabuľka 7 uvádza výsledky účinnosti pre modifikované PFS a celkové prežívanie (overall survival, OS) v populácii ITT.

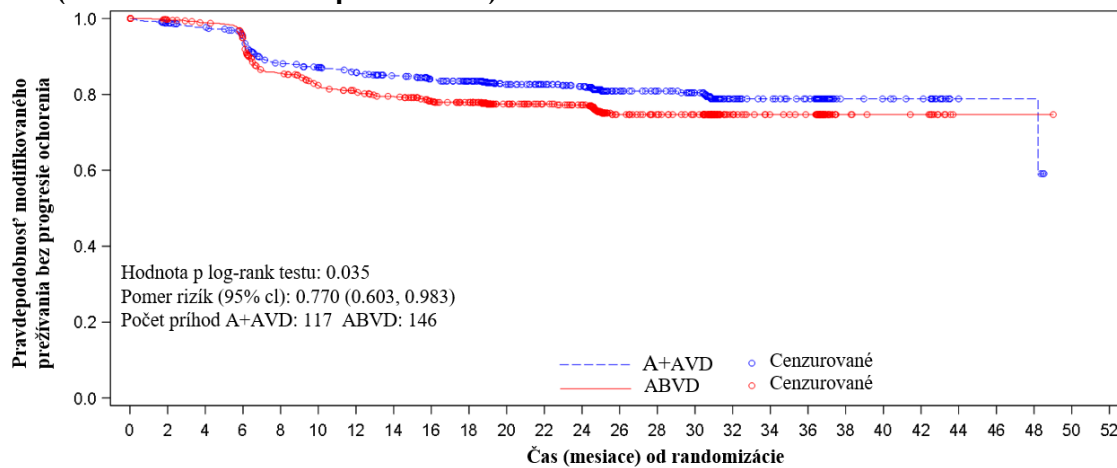
Tabuľka 7: Výsledky účinnosti liečby pacientov s predtým neliečeným HL liečených 1,2 mg/kg ADCETRISU + AVD v 1. a 15. deň 28-dňového cyklu (ITT)

	Populácia Intent to Treat (ITT)		
	ADCETRIS + AV D n = 664	ABVD n = 670	Rozvrstvený pomer rizík a hodnota p
Počet príhod (%)	117 (18)	146 (22)	0,77 (95 % IS [0,60; 0,98]) hodnota p = 0,035
Odhadované mPFS ^a podľa IRF v 2. roku (%)	82,1 (95 % IS [78,8; 85,0])	77,2 (95 % IS [73,7; 80,4])	
Celkové prežívanie ^b Počet úmrtí (%)	28 (4)	39 (6)	0,73 (95 % IS [0,45; 1,18]) hodnota p = 0,199

^aV čase analýzy bol medián času sledovania modifikovaného PFS pre obe skupiny 24,6 mesiacov.

^bÚdaje z predbežnej analýzy OS.

Obrázok 1: Modifikované prežívanie bez progresie ochorenia podľa IRF u pacientov v populácii ITT (ADCETRIS + AVD oproti ABVD)



Počet pacientov s rizikom

A+AVD	664	637	623	600	541	528	513	493	463	439	347	328	309	196	185	169	96	85	77	26	24	21	4	4	4	0	0
ABVD	670	636	626	593	521	490	474	459	432	413	326	306	292	177	164	153	76	66	62	16	13	12	1	1	1	0	0

Ďalšími sekundárnymi cieľmi bola účinnosť vrátane miery dosiahnutej CR a miery dosiahnutej objektívnej odpovede (objective response rate, ORR) na konci randomizácie, miery dosiahnutej CR na konci liečby prvej línie a miery PET negativity na konci cyklu 2, dĺžka trvania odpovede (duration of response, DOR), dĺžka trvania kompletnej remisie (duration of complete remission, DOCR), prežívania bez ochorenia (disease-free survival, DFS) a prežívania bez príhod (event-free survival, EFS) sa všetky nakláňali v prospech ADCETRISU + AVD v populácii ITT.

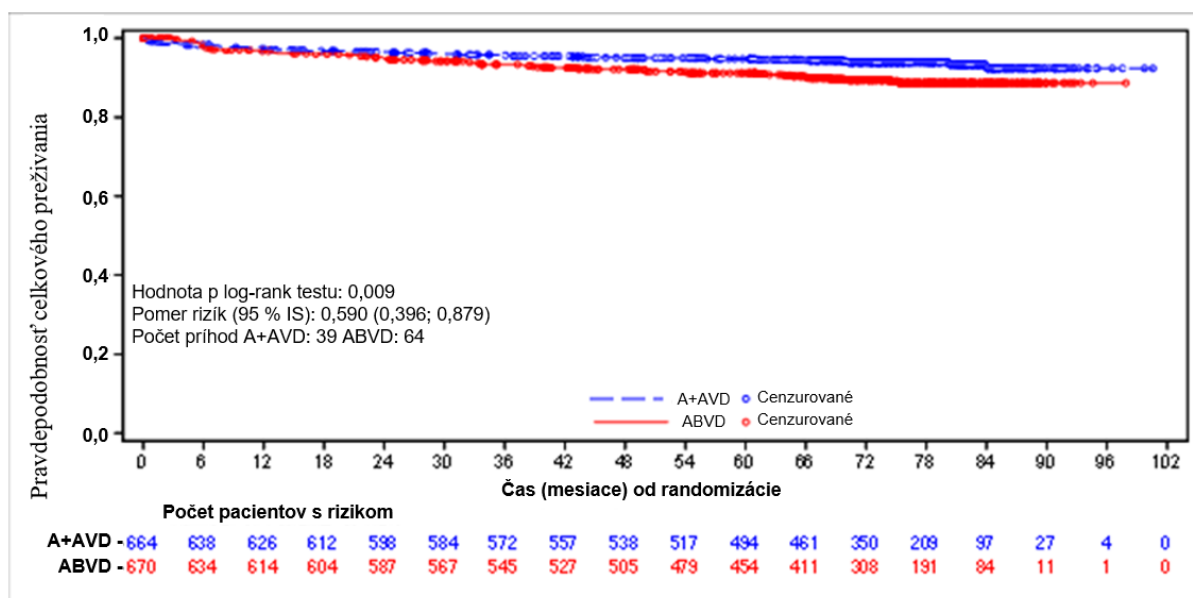
Analýzy modifikovaného PFS podľa IRF vopred špecifikovaných podskupín nepreukázali žiadny klinicky významný rozdiel medzi dvoma liečebnými skupinami v populácii starších pacientov (pacienti vo veku ≥ 60 rokov [n = 186] [HR = 1,00, 95 % IS (0,58; 1,72)] a vo veku ≥ 65 rokov [n = 122] [HR = 1,01, 95 % IS (0,53; 1,94)]) a pacienti bez extranodálnych oblastí (n = 445) (HR = 1,04, 95 % IS [0,67; 1,62]).

Výsledky v populácii ITT v deň ukončenia zberu údajov 1. júna 2021, približne 5 rokov po zaradení posledného pacienta, preukázali štatisticky významné zlepšenie OS v skupine s ADCETRISOM + AVD v porovnaní s pacientmi liečenými ABVD [HR = 0,59, 95 % IS (0,396; 0,879)], pozri obrázok 2.

V populácii III. štádia naznačovali výsledky OS 14 % zníženie rizika úmrtia v skupine A+AVD v porovnaní s pacientmi v skupine ABVD (HR = 0,86, 95 % IS [0,452; 1,648]). V populácii IV. štádia bolo zníženie rizika úmrtia 52 % (HR = 0,48, 95 % IS [0,286; 0,799]). Analýza podskupín OS nepreukázala žiadny klinicky významný rozdiel medzi skupinami pacientov bez extranodálnych oblastí (n = 445) (HR = 1,18, 95 % IS [0,641; 2,187]).

Medián OS sa nedosiahol u pacientov liečených A+AVD ani ABVD [95 % IS (NE, NE)].

Obrázok 2: Celkové prežívanie (ADCETRIS + AVD oproti ABVD) (ITT, medián sledovania 6 rokov)



Popisná analýza OS sa vykonala s použitím údajov s mediánom času následného sledovania v priebehu 7 rokov pre OS. V populácii ITT bol nižší podiel úmrtí pacientov randomizovaných na A + AVD (44 úmrtí, 7 %) v porovnaní s pacientmi randomizovanými na ABVD (67 úmrtí, 10 %; HR = 0,61, 95 % IS [0,414; 0,892]). Podobný podiel úmrtí bol u pacientov v III. štádiu randomizovaných na A + AVD (20 úmrtí, 8 %) a ABVD (20 úmrtí, 8 %) (HR = 1,00, 95 % IS [0,540; 1,866]). Nižší podiel úmrtí bol u pacientov v IV. štádiu randomizovaných na A + AVD (24 úmrtí, 6 %) v porovnaní s pacientmi randomizovanými na ABVD (46 úmrtí, 11 %; HR = 0,48, 95 % IS [0,291; 0,784]).

O 33 % menej pacientov liečených ADCETRISOM+ AVD v populácii ITT postúpilo záchrannú chemoterapiu (n = 66) a chemoterapiu vo vysokých dávkach a transplantáciu (n = 36) v porovnaní s pacientmi liečenými ABVD (n = 99 a n = 54, v uvedenom poradí). V populácii vo IV. štádiu dostalo o 35 % menej pacientov liečených ADCETRISOM + AVD následnú záchrannú chemoterapiu (n = 45) v porovnaní s pacientmi liečenými ABVD (n = 69) a o 22 % menej pacientov liečených ADCETRISOM + AVD podstúpilo chemoterapiu vo vysokých dávkach a transplantáciu (n = 29) v porovnaní s pacientmi liečenými ABVD (n = 37).

Štúdia SGN35-005

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU sa vyhodnocovali v randomizovanej, dvojito zaslepenej, placebom kontrolovanej multicentrickej štúdií s dvoma liečebnými skupinami u 329 pacientov s HL s rizikom recidívy alebo progresie po ASCT. Pacienti so známym mozgovým/meningeálnym ochorením, vrátane PML v anamnéze, boli zo štúdie vylúčení. Pozri tabuľku 8 s charakteristikami pacientov. Z 329 pacientov bolo 165 pacientov randomizovaných do liečebnej skupiny a 164 pacientov bolo randomizovaných do skupiny s placebom. V štúdií pacienti dostali prvú liečbu po zotavení z ASCT (v rozmedzí 30 – 45 dní po ASCT). Pacienti boli liečení ADCETRISOM 1,8 mg/kg alebo zodpovedajúcim placebom podávanými intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne až 16 cyklov.

Spôsobilí pacienti museli mať aspoň jeden z nasledujúcich rizikových faktorov:

- HL refraktérny na predchádzajúcu liečbu,
- relabovaný alebo progresívny HL, ktorý sa vyskytol < 12 mesiacov od ukončenia predchádzajúcej liečby,
- extranodálne postihnutie v čase recidívy pred ASCT, vrátane extranodálneho rozšírenia nodálnej hmoty do susediacich vitálnych orgánov.

Tabuľka 8: Súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku sledovania v štúdiu HL po ASCT fáze 3

Charakteristiky pacienta	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164
Medián veku, roky (rozsah)	33 rokov (18 – 71)	32 rokov (18 – 76)
Pohlavie	76 M (46 %)/89 Ž (54 %)	97 M (59 %)/67 Ž (41 %)
Stav ECOG		
0	87 (53 %)	97 (59 %)
1	77 (47 %)	67 (41 %)
2	1 (1 %)	0
Charakteristiky ochorenia		
Medián počtu predchádzajúcich režimov chemoterapie (rozsah)	2 (2 – 8)	2 (2 – 7)
Medián času od diagnózy HL po prvú dávku (rozsah)	18,7 mes (6,1 – 204,0)	18,8 mes (7,4 – 180,8)
Štádium ochorenia pri stanovení diagnózy HL		
Štádium I	1 (1 %)	5 (3 %)
Štádium II	73 (44 %)	61 (37 %)
Štádium III	48 (29 %)	45 (27 %)
Štádium IV	43 (26 %)	51 (31 %)
Neznáme	0	2 (1 %)
Stav PET skenu pred ASCT		
FDG POZITÍVNY	64 (39 %)	51 (31 %)
FDG NEGATÍVNY	56 (34 %)	57 (35 %)
NEUSKUTOČNIL SA	45 (27 %)	56 (34 %)
Extranodálne postihnutie v čase recidívy pred ASCT	54 (33 %)	53 (32 %)
B príznaky ^a	47 (28 %)	40 (24 %)
Najlepšia odpoveď na záchrannú liečbu pred ASCT ^b		
Úplná odpoveď	61 (37 %)	62 (38 %)
Čiastočná odpoveď	57 (35 %)	56 (34 %)
Stabilné ochorenie	47 (28 %)	46 (28 %)
Stav HL po ukončení predchádzajúcej štandardnej chemoterapie ^b		
Refraktérny	99 (60 %)	97 (59 %)
K relapsu došlo po < 12 mesiacoch	53 (32 %)	54 (33 %)
K relapsu došlo po ≥ 12 mesiacoch	13 (8 %)	13 (8 %)

^{a.} Pre refraktérne ochorenie alebo pri progresii alebo recidíve po predchádzajúcej liečbe.

^{b.} Faktory rozvrstvenia pri randomizácii.

Výsledky účinnosti z primárnej analýzy primárneho cieľového ukazovateľa sú uvedené v Tabuľke 9. Primárny koncový bod PFS podľa IRF bol dosiahnutý a ukazoval rozdiel mediánu PFS 18,8 mesiacov v prospech liečebnej skupiny.

Tabuľka 9: Výsledky účinnosti u pacientov s HL so zvýšeným rizikom recidívy alebo progresie po ASCT liečených s 1,8 mg/kg ADCETRISU každé 3 týždne (ITT, primárna analýza)

	ADCETRIS n = 165	Placebo n = 164	Rozvrstvený pomer rizik
Prežívanie bez progresie^a	Medián podľa IRF		
	42,9 mesiacov (95 % IS [30,4; 42,9])	24,1 mesiacov (95 % IS [11,5; -])	0,57 (95 % IS [0,40; 0,81]) Rozvrstvený log-rank test P = 0,001
	Medián podľa investigátora		
	Nedosiahol sa (95 % IS [26,4; -])	15,8 mesiacov (95 % IS [8,5; -])	0,5 (95 % IS [0,36; 0,70]) ^b
Celkové prežívanie	Počet úmrtí (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95 % IS [0,67; 1,97])

^{a.} V čase primárnej analýzy bol medián času následného sledovania pre obidve skupiny 30 mesiacov [rozsah 0 až 50].

^{b.} Rozvrstvený log-rank test sa nevykonával pre PFS podľa investigátora.

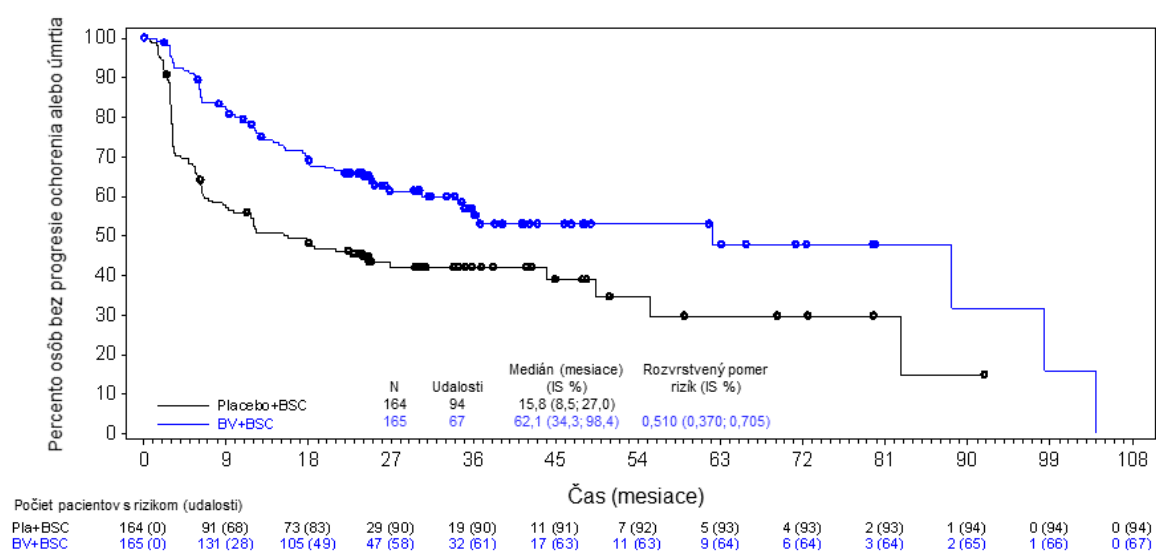
Analýzy PFS podľa IRF vopred špecifikovaných podskupín sa vykonali podľa pacientovej najlepšej odpovede na záchrannú liečbu pred ASCT, stavu HL po predchádzajúcej liečbe, veku, pohlavia, telesnej hmotnosti na začiatku liečby, výkonnostného stavu ECOG na začiatku liečby, počtu terapií pred ASCT, geografickej oblasti, stavu PET pred ASCT, stavu B príznakov po zlyhaní predchádzajúcej liečby a extranodálneho stavu choroby pred ASCT. Analýzy ukázali konzistentný trend smerom k prínosu pre pacientov dostávajúcich ADCETRIS v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi placebo, s výnimkou pacientov vo veku ≥ 65 rokov (n = 8).

Neboli pozorované žiadne rozdiely v kvalite života medzi liečebnou skupinou a skupinou s placebom. Analýza využívania zdravotníckych zdrojov ukázala, že počet hospitalizácií a návštev lekára ako aj pracovných dní/iných aktivít, ktorých sa pacient a ošetrojúci nemohli zúčastniť, bol nižší v skupine s ADCETRISOM v porovnaní s placebom u pacientov s HL so zvýšeným rizikom recidívy.

Aktualizovaná analýza vykonaná po 3 rokoch sledovania ukázala udržateľné zlepšenie PFS podľa IRF (HR = 0,58 [95 % IS (0,41; 0,81)]).

V čase ukončenia štúdie, približne 10 rokov po zaradení prvého pacienta, PFS podľa investigátora naďalej preukazovalo prínos (HR = 0,51 [95 % IS (0,37; 0,71)]). Výsledky celkového prežívania boli konzistentné s výsledkami hlásenými v čase primárnej analýzy (HR = 1,11 [95 % IS (0,72; 1,70)]). Obrázok 3 ukazuje PFS podľa investigátora v populácii ITT v čase ukončenia štúdie.

Obrázok 3: Kaplanova-Meierova krivka PFS podľa investigátora (ITT, čas ukončenia štúdie)



Post-hoc analýzy rizikových faktorov

Post-hoc analýzy sa uskutočnili pre primárnu analýzu primárneho cieľového ukazovateľa na vyhodnotenie vplyvu zvýšeného rizika (počet rizikových faktorov) na klinický prínos (Tabuľka 10). Reprezentatívne rizikové faktory pre tieto analýzy boli:

- HL, ktorý sa vyskytol < 12 mesiacov alebo HL ktorý bol refraktérny na predchádzajúcu liečbu,
- Najlepšia odpoveď PR alebo SD na poslednú záchrannú liečbu určená podľa CT a/alebo PET skenu,
- Extranodálne ochorenie pri recidíve pred ASCT,
- B príznaky pri recidíve pred ASCT,
- Dve alebo viac predchádzajúcich záchranných terapií.

Výsledky týchto post-hoc analýz naznačujú zvýšený klinický prínos pre pacientov s dvoma alebo viacerými rizikovými faktormi, ale žiadny rozdiel na základe ktoréhokoľvek z individuálnych rizikových faktorov. Nebol pozorovaný prínos ohľadne PFS ani OS (celkové prežívanie) u pacientov s jedným rizikovým faktorom pre recidívu alebo progresiu.

Tabuľka 10: Súhrn PFS podľa IRF a OS podľa počtu rizikových faktorov v štúdií fázy 3 HL po ASCT (primárna analýza)

Prežívanie bez progresie podľa IRF						
	Počet rizikových faktorov = 1		Počet rizikových faktorov ≥ 2		Počet rizikových faktorov ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Počet pacientov s progresiou choroby alebo úmrtím ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Rozvrstvený pomer rizík	1,65 (95 % IS [0,60; 4,55]) ^b		0,49 (95 % IS [0,34; 0,71])		0,43 (95 % IS [0,27; 0,68])	
Celkové prežívanie						
	Počet rizikových faktorov = 1		Počet rizikových faktorov ≥ 2		Počet rizikových faktorov ≥ 3	
	ADCETRIS n = 21	Placebo n = 28	ADCETRIS n = 144	Placebo n = 136	ADCETRIS n = 82	Placebo n = 84
Počet úmrtí ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Rozvrstvený pomer rizík	7,94 (95 % IS [0,93; 68,06]) ^b		0,94 (95 % IS [0,53; 1,67])		0,92 (95 % IS [0,45; 1,88])	

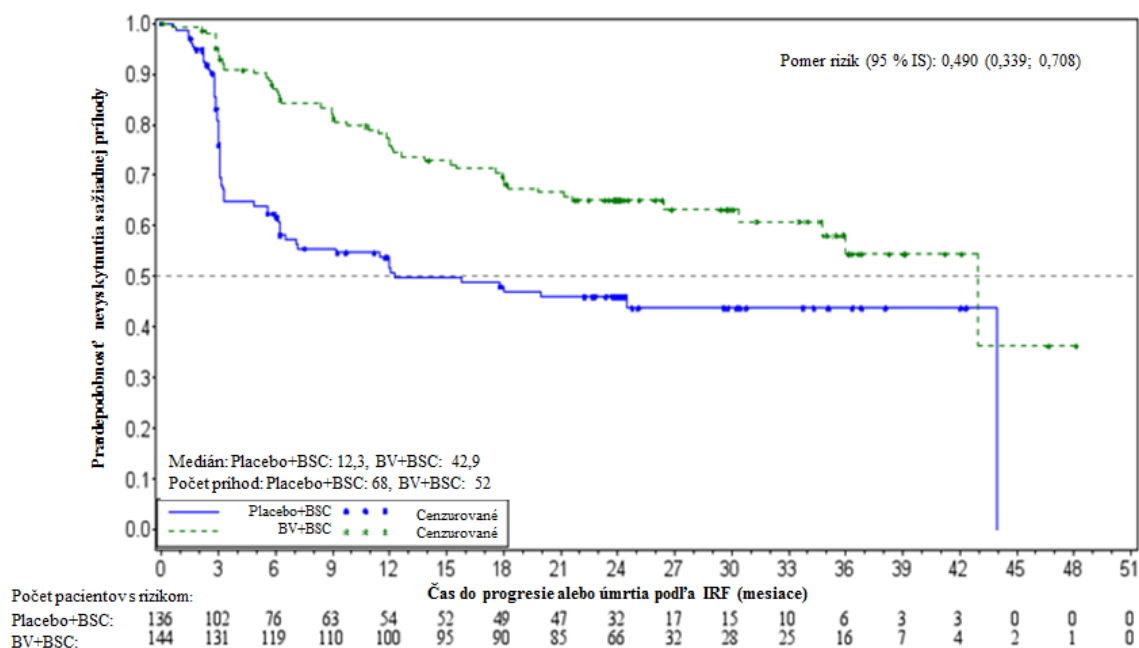
^{a.} Úmrtie bez predchádzajúcej progresie alebo viac ako jedna zmeškaná kontrolná návšteva.

^{b.} Ukazuje výsledky nerozvrstvenej analýzy.

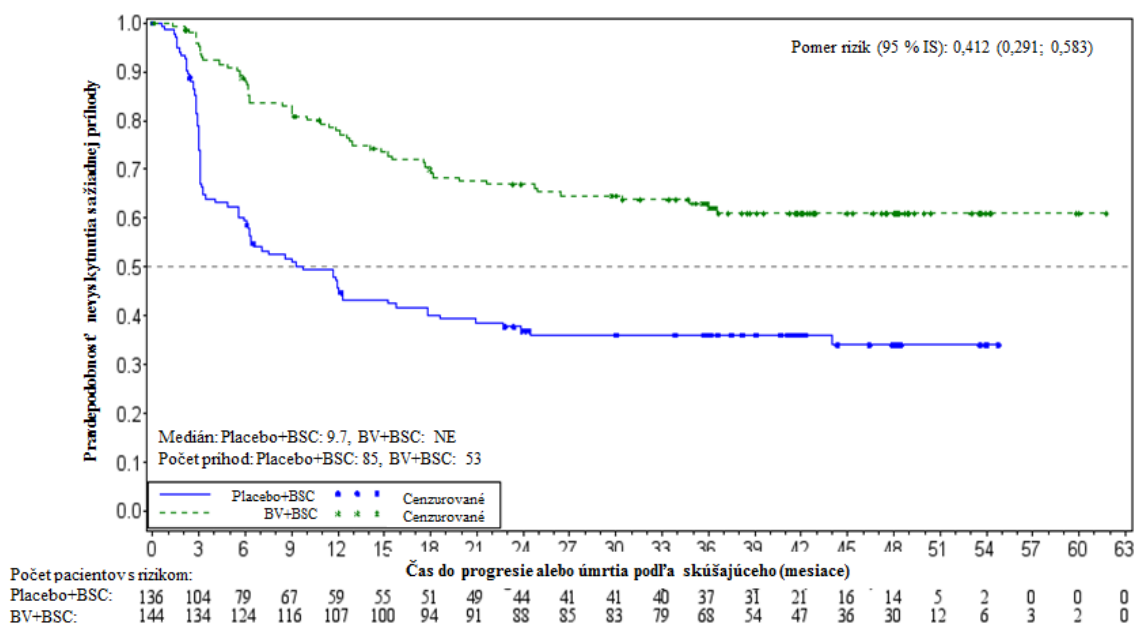
^{c.} Prípady sú úmrtia z akejkoľvek príčiny.

V čase aktualizovanej analýzy (3 roky sledovania) u pacientov s 2 alebo viacerými rizikovými faktormi bol pomer rizík PFS podľa IRF 0,49 (95 % IS [0,34; 0,71]) a pomer rizík pre PFS podľa investigátora bol 0,41 (95 % IS [0,29; 0,58]) (pozri obrázky 4 a 5).

Obrázok 4: Kaplanov-Meierov graf PFS podľa IRF u pacientov s ≥ 2 rizikovými faktormi (3-ročné sledovanie)



Obrázok 5: Kaplanov-Meierov graf PFS podľa investigátora u pacientov s ≥ 2 rizikovými faktormi (3-ročné sledovanie)



V čase ukončenia štúdie, približne 10 rokov po zaradení prvého pacienta, bol pomer rizík pre PFS podľa investigátora pre pacientov s 2 alebo viacerými rizikovými faktormi 0,41 (95 % IS [0,29; 0,58]). Pomer rizík pre PFS podľa investigátora pre pacientov s 3 alebo viacerými rizikovými faktormi bol 0,38 (95 % IS [0,25; 0,59]). Výsledky celkového prežívania zostali konzistentné s výsledkami pozorovanými v čase primárnej analýzy.

Štúdia SG035-0003

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU podávaného v monoterapii bola hodnotená v pivotnej otvorenej multicentrickej štúdií účinnosti u 102 pacientov s relabovaným alebo refraktérnym HL. Tabuľka 11 nižšie uvádza súhrn základných charakteristík pacienta a ochorenia.

Tabuľka 11: Súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku sledovania v štúdií fázy 2 s relabovaným a refraktérnym HL

Charakteristiky pacienta	n = 102
Medián veku, roky (rozsah)	31 rokov (15 – 77)
Pohlavie	48 M (47 %)/54 Ž (53 %)
Stav ECOG	
0	42 (41 %)
1	60 (59 %)
Predchádzajúca ASCT	102 (100 %)
Predchádzajúca chemoterapia	3,5 (1– 13)
Čas od ASCT po prvú post-transplantačnú recidívu	6,7 me (0 – 131)
Histologicky potvrdené CD30 exprimujúce ochorenie	102 (100 %)
Charakteristiky ochorenia	
Primárna refrakterita na úvodnú liečbu ^a	72 (71 %)
Rafrakterita na najnovšiu liečbu	43 (42 %)
B príznaky na začiatku sledovania	35 (33 %)
Štádium III pri stanovení diagnózy	27 (26 %)
Štádium IV pri stanovení diagnózy	20 (20 %)

^a. Primárny refraktérny HL je definovaný ako neschopnosť dosiahnuť kompletnú remisiu, alebo progredujúci počas 3 mesiacov od ukončenia úvodnej liečby.

Osemnásť (18) pacientov (18 %) dostalo 16 cyklov ADCETRISU, medián počtu aplikovaných cyklov bol 9 (rozsah od 1 do 16).

Odpoveď na liečbu ADCETRISOM bola hodnotená Nezávislou hodnotiacou inštitúciou (IRF) pomocou Revidovaných kritérií odpovede pre malígnu lymfóm (Cheson, 2007). Odpoveď na liečbu bola hodnotená špirálovým (helikálnym) CT hrudníka, krku, brucha a panvy, PET skenov a na základe klinických dát. Odpovede boli hodnotené v cykle 2, 4, 7, 10, 13 a 16, s PET v cykloch 4 a 7.

Miera dosiahnutej objektívnej odpovede (ORR) podľa IRF hodnotenia bola 75 % (76 zo 102 pacientov v skupine skutočne liečených [ITT]) a zmenšenie tumoru bolo dosiahnuté u 94 % pacientov. Kompletná remisia (CR) bola 33 % (34 pacientov zo 102 v skupine ITT). Medián celkového prežívania (OS) je 40,5 mesiacov (medián doby sledovania (čas po úmrtie alebo posledný kontakt) od prvej dávky bol 35,1 mesiacov) (v rozmedzí 1,8 až 72,9+ mesiacov). Odhadovaná miera celkového prežívania po 5 rokoch bola 41 % (95 % CI [31 %, 51 %]). Hodnotenie investigátora bolo zhodné s nezávislým hodnotením skenov. (8) pacientov, z tých, ktorí odpovedali na liečbu podstúpilo alogénnu SCT. Viac výsledkov účinnosti nájdete v Tabuľke 12.

Tabuľka 12: Výsledky účinnosti relabovaného alebo refraktérneho Hodgkinovho lymfómu u pacientov liečených dávkou 1,8 mg/kg ADCETRISU každé 3 týždne

Najlepšia klinická odozva (N = 102)	IRF n (%)	(95 % IS)
Celková odpoveď (CR + PR)	76 (75)	64,9; 82,6
Kompletná remisia (CR)	34 (33)	24,3; 43,4
Parciálna remisia (PR)	42 (41)	Nie je k dispozícii
Miera kontroly ochorenia (CR + PR + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
Trvanie odpovede	Medián na IRF	(95 % IS)
Miera objekt. odpovede (CR + PR) ^a	6,7 mesiacov	3,6; 14,8
Kompletná remisia (CR)	27,9 mesiacov	10,8; NE ^b
Celkové prežívanie		(95 % IS)
Medián	40,5 mesiacov	28,7; 61,9
Odhadovaná miera 5-ročného dlhodobého prežívania	41 %	31 %; 51 %

a. Rozsah DOR bol 1.2+ mesiacov až 43+ mesiacov a medián času následného sledovania od prvej dávky u pacientov, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď (OR) na IRF 9,0 mesiacov.

b. Neodhadnuteľné.

Exploračná analýza pacientov ukázala, že približne 64 % pacientov s HL liečených ADCETRISOM v klinickej štúdii SG035-0003 dosiahli klinický benefit hodnotený predĺžením prežívania bez progresie v porovnaní s poslednou líniou liečby.

Z 35 pacientov (33 %), ktorí mali B príznaky na začiatku sledovania, u 27 pacientov (77 %) odznegli B príznaky v mediáne 0,7 mesiaca od začiatku liečby ADCETRISOM.

Údaje u pacientov s HL, ktorí nie sú kandidátmi na transplantáciu kmeňových buniek (SCT)

Štúdia C25007

Štúdia fázy 4 s jednou liečebnou skupinou sa vykonala u pacientov s relabovaným alebo refraktérnym HL (n = 60), ktorí dostali aspoň jeden predchádzajúci režim chemoterapeutickej liečby a v čase začatia liečby ADCETRISOM neboli považovaní za kandidátov na SCT ani na multiagennú chemoterapiu. Spôsobilí pacienti nemali predtým dostať SCT. Medián počtu cyklov bol 7 (v rozsahu od 1 do 16 cyklov). Pacienti sa liečili ADCETRISOM v dávke 1,8 mg/kg každé 3 týždne.

V čase primárnej analýzy primárneho cieľového ukazovateľa podľa IRF bola miera objektívnej odpovede (ORR) v populácii ITT 50 % (95 % IS, 37; 63 %). Najlepšiu celkovú odpoveď kompletnej remisie (CR) dosiahlo sedem pacientov (12 %); parciálnu odpoveď (PR) dosiahlo 23 pacientov (38 %). Spomedzi týchto 30 pacientov bol medián času do odpovede na liečbu, definovaný ako čas od prvej dávky do najskoršej PR alebo CR, 6 týždňov (v rozsahu od 5 do 39 týždňov). Medián času do najlepšej celkovej odpovede, definovaný ako čas od prvej dávky do najlepšej klinickej odpovede CR alebo PR, bol 11 týždňov (v rozsahu 5 až 60 týždňov). 28 pacienti (47 %) sa podrobili SCT po mediáne 7 cyklov (v rozsahu od 4 do 16 cyklov) liečby ADCETRISOM. 32 pacientov (53 %), ktorí sa následne nepodrobili SCT, tiež dostávali ADCETRIS s mediánom dĺžky liečby 7 cyklov (v rozsahu od 1 do 16 cyklov).

Zo 60 pacientov v štúdii bolo 49 pacientov (82 %) liečených > 1 predchádzajúcou liečbou súvisiacou s rakovinou a 11 pacienti (18 %) boli liečení 1 predchádzajúcou liečbou súvisiacou s rakovinou. Podľa IRF, ORR bola dosiahnutá u 51 % (95 % IS [36 %, 66 %]) pacientov, ktorí boli liečení > 1 predchádzajúcou liečbou súvisiacou s rakovinou a u 45 % (95 % IS [17 %, 77 %]) pacientov, ktorí boli liečení 1 predchádzajúcou liečbou súvisiacou s rakovinou. U pacientov, liečených > 1 predchádzajúcou liečbou súvisiacou s rakovinou, bola najlepšia celková odpoveď kompletnej remisie CR dosiahnutá u 6 pacientov (12 %); PR bola dosiahnutá u 19 pacientov (39 %). U pacientov liečených 1 predchádzajúcou liečbou súvisiacou s rakovinou, bola CR dosiahnutá u 1 pacienta (9 %) a PR sa dosiahla u 4 pacientov (36 %). Zo 49 pacientov liečených > 1 líniou

predchádzajúcej liečby, 22 pacientov (45 %) sa následne podrobilo SCT; z 11 pacientov liečených 1 predchádzajúcou liečbou, 6 pacientov (55 %) sa následne podrobilo SCT.

Údaje boli tiež získané od pacientov (n = 15) v štúdií fázy 1 na stanovenie dávky a v štúdiách zameraných na klinickú farmakológiu a od pacientov (n = 26) v NPP s relabovaným alebo refraktérnym HL, ktorí nepodstúpili ASCT, a ktorí boli liečení s 1,8 mg/kg ADCETRISu každé 3 týždne.

Charakteristika pacientov na začiatku sledovania ukázala, že zlyhalo niekoľko predchádzajúcich režimov chemoterapie (medián 3 s rozsahom medzi 1 až 7) pred prvým podaním ADCETRISU. Päťdesiat deväť percent (59 %) pacientov malo pokročilé štádium ochorenia (štádium III alebo IV) pri začiatkovej diagnóze.

Výsledky zo štúdie fázy 1 a skúseností z NPP ukázali, že u pacientov s relabujúcim alebo refraktérnym HL bez predchádzajúcej ASCT, sa klinicky význame dosahujú objektívne odpovede u 54 %, na kompletne remisie 22 % v mediáne 5 cyklov liečby ADCETRISOM.

Štúdia SGN35-006 (Štúdia pri opakovanej liečbe)

Účinok opakovanej liečby u pacientov, ktorí už predtým odpovedali na liečbu (CR alebo PR) ADCETRISOM bol hodnotený vo fáze 2, otvorenej, multicentrickej štúdií. Dvadsať pacientov s relapsom alebo refraktérnym HL užívalo začiatkovú dávku 1,8 mg/kg a jeden pacient užíval začiatkovú dávku 1,2 mg/kg ADCETRISU podávaného intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne. Medián počtu cyklov bol 7 (v rozmedzí 2 - 37 cyklov). Z 20 hodnotených pacientov s HL, 6 pacientov (30 %) dosiahlo CR a 6 pacientov (30 %) dosiahlo PR pri opakovanej liečbe ADCETRISOM, pre ORR 60 %. Medián dĺžky odpovede bol 9,2 a 9,4 mesiaca u pacientov, ktorí dosiahli OR (CR + PR) a CR v uvedenom poradí.

Systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm

Štúdia SGN35-014

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU sa vyhodnocovala v randomizovanej, dvojito zaslepenej, dvojito maskovanej, účinnou látkou kontrolovanej multicentrickej štúdií so 452 pacientmi s predtým neliečeným CD30+ PTCL v kombinácii s cyklofosfamidom [C], doxorubicínom [H] a prednizónom [P] (CHP). Na zaradenie do skúšania bola na imunohistochemický test potrebná expresia CD30 ≥ 10 %. Do skúšania boli zahrnutí len pacienti s CD30+ PTCL, ktorí boli spôsobilí na liečbu s CHOP pomocou cyklofosfamidu [C], doxorubicínu [H], vinkristínu [O] a prednizónu [P]. Kombinácia ADCETRISU + CHP nebola skúmaná u všetkých podtypov PTCL. Zaradené podtypy PTCL sú uvedené v tabuľke 13. Zo 452 pacientov bolo 226 randomizovaných na liečbu s ADCETRIS + CHP a 226 pacientov bolo randomizovaných na liečbu s CHOP. Randomizácia bola stratifikovaná podľa ALK pozitívneho sALCL oproti všetkým ostatným podtypom a na základe skóre medzinárodného prognostického indexu (IPI). Pacienti boli liečení 1,8 mg/kg ADCETRISU podávaným ako intravenózna infúzia po dobu 30 minút v 1. dni každého 21-dňového cyklu + CHP (cyklofosfamid 750 mg/m² každé 3 týždne i. v. infúziou, doxorubicín 50 mg/m² každé 3 týždne i. v. infúziou a prednizón 100 mg 1. až 5. deň každého 3-týždňového cyklu, perorálne) po dobu 6 až 8 cyklov. Medián počtu podaných cyklov bol 6 (v rozsahu 1 až 8 cyklov), 70 % pacientov dostalo 6 cyklov liečby a 18 % dostalo 8 cyklov liečby. Tabuľka 13 uvádza súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku sledovania.

Tabuľka 13: Súhrn charakteristík pacienta a ochorenia v štúdií fázy 3 s predtým neliečeným PTCL na začiatku sledovania (ITT a sALCL)

Charakteristiky pacienta	Populácia ITT		Populácia sALCL ^b	
	ADCETRIS + CHP n = 226	CHOP n = 226	ADCETRIS + CHP n = 162	CHOP n = 154
Medián veku (rozsah)	58,0 (18– 85)	58,0 (18– 83)	55,0 (18 – 85)	54,0 (18 – 83)
Pacienti vo veku ≥ 65 rokov (%)	69 (31)	70 (31)	38 (23)	36 (23)
Mužské pohlavie, n (%)	133 (59)	151 (67)	95 (59)	110 (71)
Stav ECOG, n (%)				
0	84 (37)	93 (41)	58 (36)	53 (34)
1	90 (40)	86 (38)	62 (38)	61 (40)
2	51 (23)	47 (21)	41 (25)	40 (26)
Charakteristiky ochorenia				
Diagnóza, na základe lokálneho hodnotenia, n (%) ^a				
sALCL	162 (72)	154 (68)	162 (100)	154 (100)
ALK pozitívny	49 (22)	49 (22)	49 (30)	49 (32)
ALK negatívny	113 (50)	105 (46)	113 (70)	105 (68)
Periférny T-bunkový lymfóm (PTCL-NOS)	29 (13)	43 (19)	NA	NA
Angioimunoblastický T-bunkový lymfóm (AITL)	30 (13)	24 (11)	NA	NA
T-bunková leukémia/lymfóm dospelých (ATLL)	4 (2)	3 (1)	NA	NA
T-bunkový lymfóm asociovaný s enteropatiou (EATL)	1 (0)	2 (1)	NA	NA
Medián času od diagnózy po prvú dávku, mesiace (rozsah)	0,8 (0 – 19)	0,9 (0 – 10)	0,8 (0 –19)	0,9 (0 – 10)
Štádium ochorenia pri stanovení diagnózy PTCL, n (%)				
Štádium I	12 (5)	9 (4)	12 (7)	7 (5)
Štádium II	30 (13)	37 (16)	22 (14)	27 (18)
Štádium III	57 (25)	67 (30)	29 (18)	46 (30)
Štádium IV	127 (56)	113 (50)	99 (61)	74 (48)
Skóre IPI				
0	8 (4)	16 (7)	7 (4)	14 (9)
1	45 (20)	32 (14)	34 (21)	18 (12)
2	74 (33)	78 (35)	58 (36)	60 (39)
3	66 (29)	66 (29)	37 (23)	40 (26)
4	29 (13)	25 (11)	22 (14)	16 (10)
5	4 (2)	9 (4)	4 (2)	6 (4)
Extranodálne postihnutie v čase diagnózy, n (%)				
≤ 1 miesto	142 (63)	146 (65)	94 (58)	95 (62)
> 1 miesto	84 (37)	80 (35)	68 (42)	59 (38)
Postihnutie kostnej drene na základe biopsie lymfómu na začiatku sledovania, n (%)				
Áno	30 (13)	34 (15)	15 (9)	13 (8)
Nie	196 (87)	192 (85)	147 (91)	141 (92)

^{a.} Podľa klasifikácie WHO z roku 2008.

^{b.} Pre pacientov s lokálne diagnostikovaným sALCL.

Primárnym cieľom štúdie SGN35-014 bolo PFS hodnotené IRF definované ako čas od dátumu randomizácie do dátumu prvého zdokumentovania progresie ochorenia, úmrtia z akejkoľvek príčiny alebo podania následnej protinádorovej chemoterapie na liečbu reziduálneho alebo progredujúceho ochorenia podľa toho, ktorý stav nastane skôr. Podanie konsolidačnej rádioterapie po liečbe, chemoterapie na účely mobilizácie kmeňových buniek periférnej krvi po liečbe alebo konsolidačnej transplantácie autológnych alebo alogénnych kmeňových buniek sa nepovažovalo za progresiu ochorenia ani za začatie novej protinádorovej liečby.

Kľúčovými sekundárnymi cieľmi boli PFS podľa IRF u pacientov s centrálne potvrdeným sALCL, miera CR podľa IRF po dokončení liečby skúšaným produktom, OS a ORR podľa IRF po dokončení liečby skúšaným produktom, ktoré sa skúšali postupom tzv. fixed-sequence skúšania podľa štatistickej významnosti PFS podľa IRF.

Primárny cieľ a alfa-chránené kľúčové sekundárne ciele, ktoré sa hodnotili hierarchicky, boli splnené. Medián PFS podľa IRF pre populáciu ITT bol 48,2 mesiaca v skupine ADCETRIS + CHP v porovnaní s mediánom 20,8 mesiaca v skupine CHOP. Rozvrstvený pomer rizík bol 0,71 (95 % IS: 0,54; 0,93; $p = 0,011$), čo naznačuje 29 % zníženie rizika udalostí PFS pri ADCETRIS + CHP oproti CHOP. Pre celkové prežívanie bol rozvrstvený pomer rizík 0,66 (95 % IS: 0,46; 0,95, $p = 0,024$), 34 % zníženie rizika udalostí OS pre ADCETRIS + CHP oproti CHOP.

PFS podľa IRF pre pacientov s centrálne potvrdeným sALCL bolo vopred stanoveným kľúčovým sekundárnym cieľom. Medián PFS podľa IRF bol 55,7 mesiaca v skupine ADCETRIS + CHP oproti mediánu 54,2 mesiaca v skupine CHOP. Rozvrstvená miera rizika bola 0,59 (95 % IS, 0,42; 0,84), kompatibilná so štatisticky významným 41 % znížením rizika udalostí PFS pre skupinu ADCETRIS + CHP oproti skupine CHOP (hodnota $p = 0,003$), pozri obrázok 6 a tabuľku 14.

Pre pacientov s lokálne diagnostikovaným sALCL sa vykonali analýzy podskupín. Pre celkové prežívanie bol rozvrstvený pomer rizík 0,54 (95 % IS: 0,34; 0,87), 46 % zníženie rizika udalostí OS pri ADCETRIS + CHP oproti CHOP, pozri obrázok 7. Na konci liečby bola miera CR podľa hodnotenia IRF 71,0 % pre pacientov v skupine ADCETRIS + CHP oproti 53,2 % pre pacientov v skupine CHOP s rozdielom 17,7 % (95 % IS: 7,2 %; 28,3 %). Na konci liečby bola miera ORR podľa hodnotenia IRF 87,7 % pre pacientov v skupine ADCETRIS + CHP oproti 70,8 % pre pacientov v skupine CHOP s rozdielom 16,9 % (95 % IS: 8,1 %; 25,7 %). V podskupine pacientov s ALK+ sALCL bol rozvrstvený pomer rizík pre PFS podľa IRF 0,29 (95 % IS: 0,11; 0,79) a v podskupine pacientov s ALK- sALCL 0,65 (95 % IS: 0,44; 0,95).

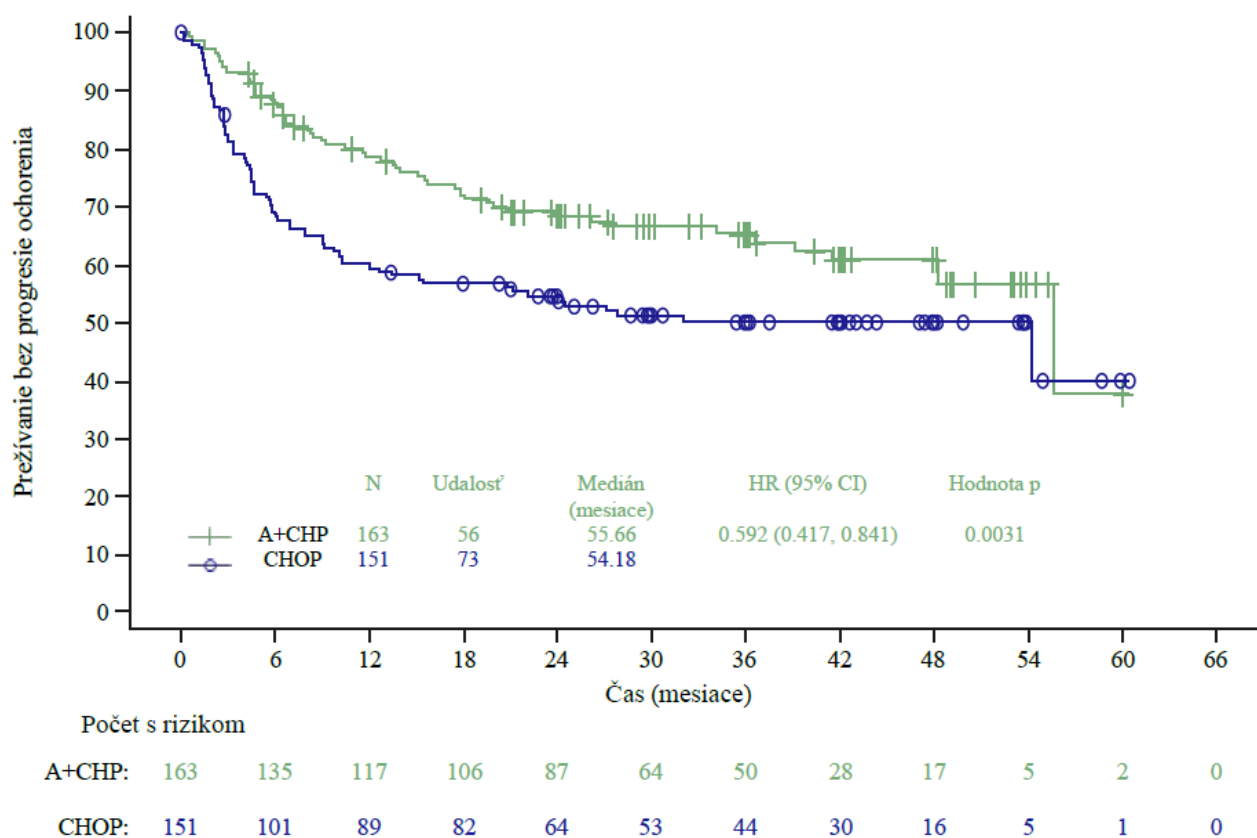
Tabuľka 14: Výsledky účinnosti liečby pacientov s predtým neliečeným sALCL liečených 1,8 mg/kg ADCETRISU v 1. dni 3-týždňového cyklu (primárna analýza)

	ADCETRIS + CHP n = 162 ^a	CHOP n = 154 ^a
PFS podľa IRF		
Počet pacientov s udalosťou PFS, n (%)	56 (34)	73 (48)
Medián PFS, mesiace (95 % IS)	55,66 (48,20; NE)	54,18 (13,44; NE)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,59 (0,42, 0,84)	
Hodnota p ^c	0,0031	
Odhadované PFS (95 % IS)^d pri:		
6 mesiacov	88,0 % (81,8 %, 92,2 %)	68,4 % (60,3 %, 75,2 %)
12 mesiacov	78,7 % (71,4 %, 84,4 %)	60,3 % (51,9 %, 67,6 %)
24 mesiacov	68,4 % (60,4 %, 75,2 %)	53,9 % (45,5 %, 61,5 %)
36 mesiacov	65,5 % (87,1 %, 72,7 %)	50,2 % (41,6 %, 58,1 %)
OS^e		
Počet úmrtí (%)	29 (18)	44 (29)
Medián OS, mesiace (95 % IS)	NE (NE, NE)	NE (NE, NE)
Pomer rizika (95 % IS) ^b	0,54 (0,34; 0,87)	
Hodnota p ^{c,f}	0,0096	
Miera CR^g		
% (95 % IS)	71 % (63,3 %; 77,8 %)	53 % (45,0 %; 61,3 %)
Hodnota p ^{f,h}	0,0004	
ORR^g		
% (95 % IS)	88 % (81,6 %; 92,3 %)	71 % (62,9 %; 77,8 %)
Hodnota p ^{f,h}	< 0,0001	

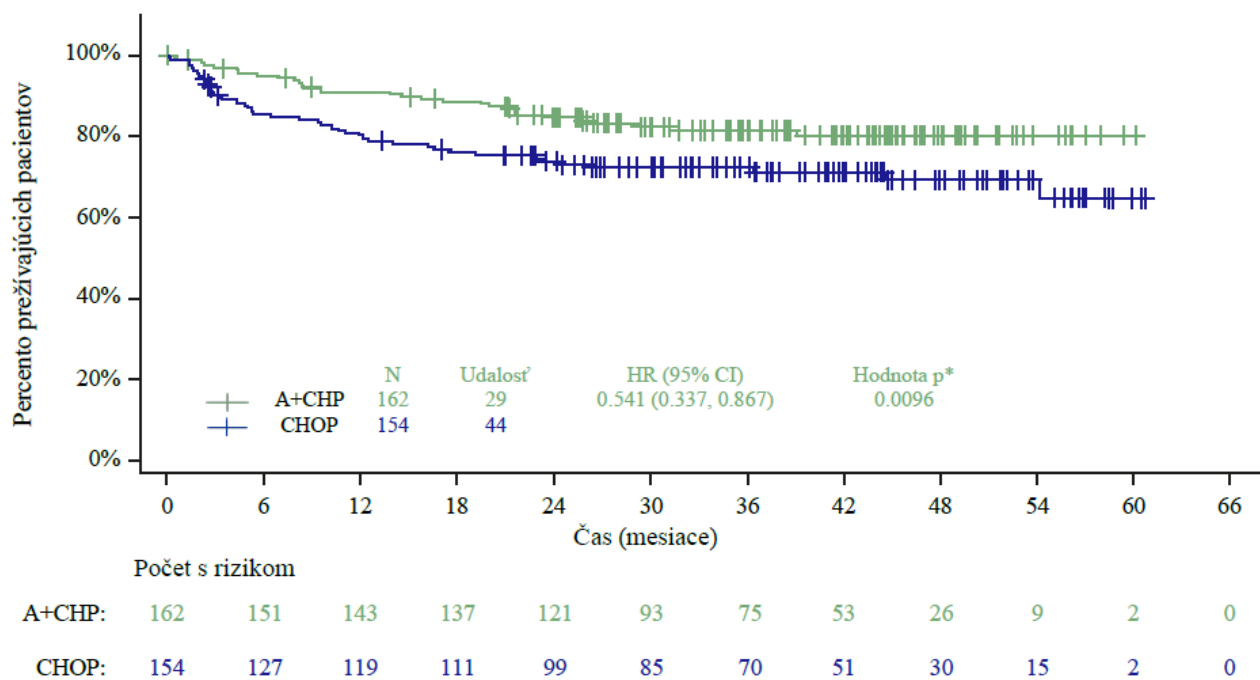
CR = kompletná remisia; IRF = nezávislá hodnotiacia inštitúcia; NE: neodhadnuteľné; ORR = miera objektívnej odpovede; PFS = prežívanie bez progresie.

- a. PFS podľa IRF sa vypočítava za použitia pacientov s centrálne potvrdeným sALCL, s n = 163 pacientov v skupine A + CHP a n = 151 v skupine CHOP. OS, CR a ORR sa vypočítavajú za použitia pacientov s lokálne diagnostikovaným sALCL.
- b. Pomer rizika (A+CHP/CHOP) a 95 % intervaly spoľahlivosti vychádzajú z rozvrstveného Coxovho regresného modelu proporčného rizika s faktormi rozvrstvenia (ALK pozitívny sALCL oproti všetkým ostatným a skóre medzinárodného prognostického indexu [IPI] na začiatku štúdie). Pomer rizika < 1 je v prospech skupiny A + CHP.
- c. Hodnota p je vypočítaná pomocou rozvrstveného log-rank testu.
- d. Miera PFS je odhadnutá pomocou Kaplanových-Meierových metód a 95 % IS je vypočítaný pomocou metódy komplementárnej log-log transformácie.
- e. Medián sledovania OS v skupine ADCETRIS + CHP bol 38,5 mesiaca; v skupine CHOP bol 41,0 mesiaca.
- f. Hodnota p nie je upravená z hľadiska multiplicity.
- g. Odpoveď podľa kritérií medzinárodnej pracovnej skupiny z roku 2007 na konci liečby.
- h. Hodnota p je vypočítaná pomocou rozvrstveného Cochranovho-Mantelovho-Haenszelovho testu.

Obrázok 6: Prežívanie bez progresie podľa IRF v populácii sALCL (ADCETRIS + CHP oproti CHOP) (primárna analýza)



Obrázok 7: Celkové prežívanie v populácii sALCL (ADCETRIS + CHP oproti CHOP) (primárna analýza)

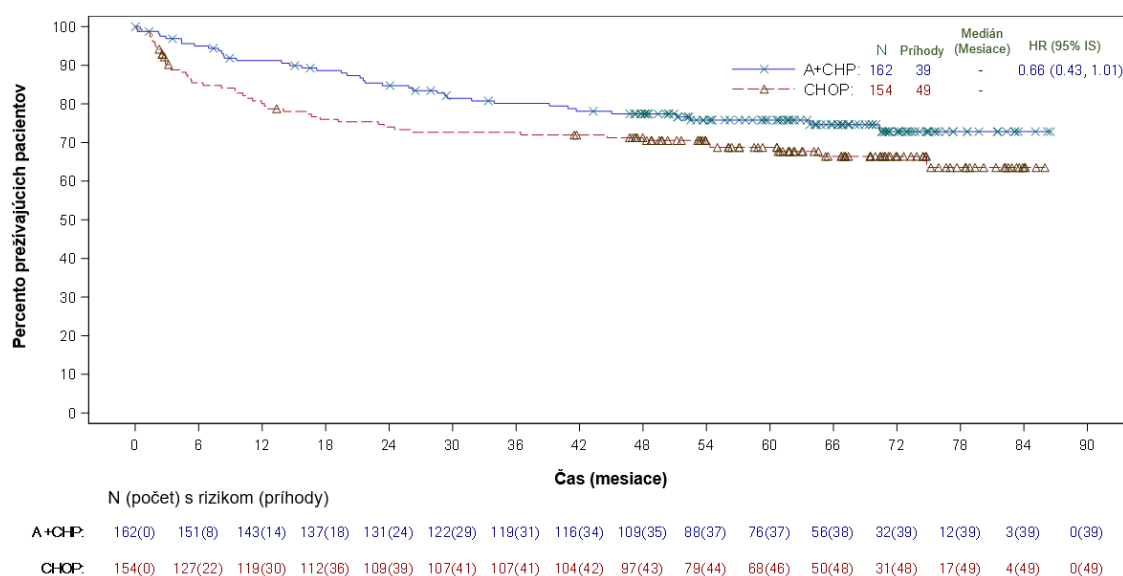


*Hodnota p pre celkové prežívanie nie je upravená z hľadiska multiplicity.

V čase ukončenia štúdie, viac ako 7 rokov po zaradení prvého pacienta, naznačovali výsledky PFS podľa investigátora v populácii ITT 30 % zníženie rizika udalosti PFS v skupine s ADCETRISOM+CHP v porovnaní s pacientmi liečenými CHOP (HR = 0,70 [95 % IS (0,53; 0,91)]). Výsledky PFS podľa investigátora v populácii sALCL naznačovali 45 % zníženie rizika udalosti PFS v skupine s ADCETRISOM+CHP v porovnaní s pacientmi liečenými CHOP (HR = 0,55 [95 % IS (0,39; 0,79)]).

V čase ukončenia štúdie výsledky celkového prežívania naďalej ukazovali prínos a boli konzistentné s výsledkami hlásenými v čase primárnej analýzy. Výsledky celkového prežívania v populácii ITT naznačovali 28 % zníženie rizika úmrtia v skupine s ADCETRISOM+CHP v porovnaní s pacientmi liečenými CHOP (HR = 0,72 [95 % IS (0,53 až 0,99)]). Výsledky celkového prežívania v populácii sALCL naznačovali 34 % zníženie rizika úmrtia v skupine s ADCETRISOM+CHP v porovnaní s pacientmi liečenými CHOP (HR = 0,66 [95 % IS (0,43; 1,01)]), pozri obrázok 8.

Obrázok 8: Celkové prežívanie v populácii sALCL (ADCETRIS + CHP oproti CHOP) (v čase ukončenia štúdie)



Štúdia SG035-0004

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU podávaného v monoterapii v liečbe relabovaného a refraktérneho sALCL bola hodnotená v otvorenej multicentrickej štúdiu s jednou skupinou u 58 pacientov. Pozri Tabuľku 15 nižšie, kde je súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku sledovania.

Tabuľka 15: Súhrn charakteristík pacienta a ochorenia v štúdií fázy 2 s relabovaným a refraktérnym sALCL na začiatku sledovania

Charakteristiky pacienta	n = 58
Medián veku, roky (rozsah)	52 rokov (14–76)
Pohlavie	33 M (57 %)/25 Ž (43 %)
Stav ECOG ^a	
0	19 (33 %)
1	38 (66 %)
Predchádzajúca ASCT	15 (26 %)
Predchádzajúce liečby chemoterapiou (rozsah)	2 (1–6)
Histologicky potvrdené CD30 exprimujúce ochorenie	57 (98 %)
Anaplastická lymfómová kináza (ALK) negatívne ochorenie	42 (72 %)
Charakteristiky ochorenia	
Primárne refraktérny na úvodnú liečbu ^b	36 (62 %)
Refraktérny na najnovšiu liečbu	29 (50 %)
Relaps počas najnovšej liečby	29 (50 %)
B príznaky na začiatku liečby	17 (29 %)
Štádium III pri stanovení diagnózy	8 (14 %)
Štádium IV pri stanovení diagnózy	21 (36 %)

^{a.} Jeden pacient mal ECOG stav 2 na začiatku sledovania, čo bolo protokolom zakázané a je zachytené ako nesplnené kritériá zaradenia.

^{b.} Primárny refraktérny sALCL je definovaný ako neschopnosť dosiahnuť kompletnú remisiu alebo progresia počas 3 mesiacov od ukončenia.

Medián času od stanovenia diagnózy sALCL po prvú dávku ADCETRISU bol 16,8 mesiaca.

Desať (10) pacientov (17 %) dostalo 16 cyklov ADCETRISU, pričom medián počtu aplikovaných cyklov bol 7 (rozsah od 1 do 16).

Odpoveď na liečbu ADCETRISOM bola hodnotená Nezávislou hodnotiacou inštitúciou (IRF) pomocou Revidovaných kritérií odpovede pre malígy lymfóm (Cheson, 2007). Odpoveď na liečbu bola hodnotená špirálovým (helikálnym) CT hrudníka, krku, brucha a panvy, PET skenov a na základe klinických dát. Odpoveď bola hodnotená v cykle 2, 4, 7, 10, 13 a 16, s PET v cykloch 4 a 7.

ORR na IRF hodnotenie bola 86 % (50 z 58 pacientov v skupine ITT). CR bolo 59 % (34 pacientov z 58 v skupine ITT) a zmenšenie nádoru (akéhokoľvek stupňa vývoja) bolo dosiahnuté u 97 % pacientov. Odhadované celkové prežívanie po 5 rokoch bolo 60 % (95 % CI [47 %, 73 %]). Medián doby sledovania (čas po úmrtie alebo posledný kontakt) od prvej dávky bol 71,4 mesiaca. Hodnotenie investigátora bolo zhodné s nezávislým hodnotením skenov. 9 pacientov, z tých ktorí odpovedali na liečbu, podstúpilo alogénnu SCT a 9 pacientov, z tých ktorí odpovedali na liečbu, podstúpilo autológnu SCT. Viac výsledkov účinnosti pozri v Tabuľke 16 a na Obrázku 9.

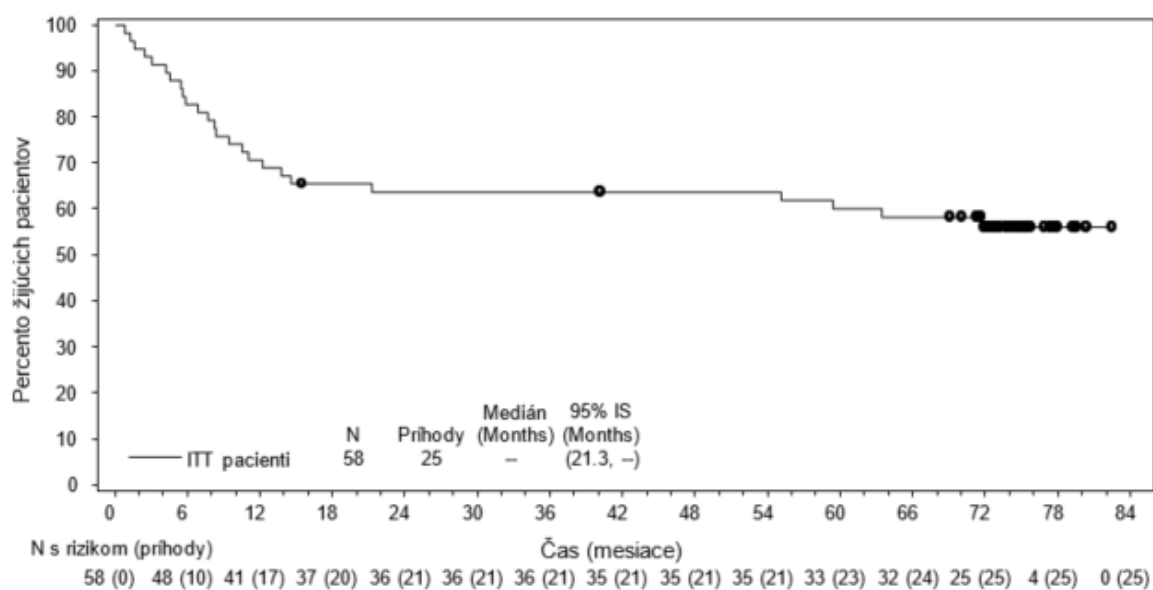
Tabuľka 16: Výsledky účinnosti u pacientov s relabovaným alebo refraktérnym sALCL, liečených dávkou 1,8 mg/kg ADCETRISU každé 3 týždne

Najlepšia klinická odozva (N = 58)	IRF N (%)	(95 % IS)
Celková odpoveď (CR + PR)	50 (86)	74,6; 93,9
Kompletná remisia (CR)	34 (59)	44,9; 71,4
Parciálna remisia (PR)	16 (28)	Nie je k dispozícii
Miera kontroly ochorenia (CR + PR + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
Trvanie odozvy	Medián na IRF	(95 % IS)
Objekt. odpoveď (CR + PR) ^a	13,2	5,7; 26,3 ^b
Kompletná remisia (CR)	26,3	13,2; NE ^b
Prežívanie bez progresie	Medián na IRF	(95 % IS)
Medián	14,6	6,9; 20,6
Celkové prežívanie	Medián	(95 % IS)
Medián	Nedosaiahnutý	21,3; NE ^b

a. Rozsah DOR bol 0,1 mesiacov až 39,1 + mesiacov a medián času následného sledovania od prvej dávky u pacientov, ktorí dosiahli objektívnu odpoveď (OR) na IRF bol 15,5 mesiacov.

b. Neodhadnuteľné.

Obrázok 9: Kaplan-Meierov graf OS (celkového prežívania)



Exploračná analýza pacientov ukázala, že približne 69 % pacientov s sALCL liečených ADCETRISOM v klinickej štúdií SG035-0004 dosiahlo klinický benefit hodnotený predĺžením prežívania bez progresie v porovnaní s poslednou líniou liečby.

Z 17 pacientov (29 %) s B príznakmi na začiatku sledovania, u 14 pacientov (82 %) odznali B príznaky v mediáne 0,7 mesiaca od začiatku liečby ADCETRISOM.

Štúdia C25006

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU podávaného v monoterapii sa hodnotili aj v otvorenej multicentrickej štúdií fázy 4 s jednou skupinou u 50 pacientov s relabovaným alebo refraktérnym sALCL. ORR bolo podľa hodnotenia IRF 64 % (32 z 50 pacientov v skupine ITT). Medián DOR sa podľa IRF nedosiahol (95 % IS 19,71 mesiacov, NE). Miera CR bola 30 % (15 z 50 pacientov v skupine ITT) a zmenšenie nádoru (akéhokoľvek stupňa) sa dosiahlo u 93 % hodnotených pacientov. Medián DOCR sa podľa IRF nedosiahol (95 % IS 10,61 mesiacov, NE). Hodnotenia odpovedí boli vo

všeobecnosti konzistentné medzi IRF a investigátorom. 13 pacientov z liečených pacientov podstúpilo transplantáciu hematopoetických kmeňových buniek.

Súhrnné informácie zo štúdií C25006 a SG035-0004 (N = 108) ukazujú ORR podľa IRF 76 % (82 zo 108 pacientov v skupine ITT). Medián DOR bol podľa IRF 17,0 mesiacov (95 % IS 12,62, 32,46). CR bola 45 % (49 zo 108 pacientov v skupine ITT) a zmenšenie nádoru (akéhokoľvek stupňa) sa dosiahlo u 96 % hodnotených pacientov. Medián DOCR bol podľa IRF 26,3 mesiacov (95 % IS 16,16, NE). Hodnotenia odpovedí podľa IRF a investigátora boli vo všeobecnosti konzistentné.

Štúdia SGN35-006 (Štúdia pri opakovanej liečbe)

Účinnosť opakovanej liečby u pacientov, ktorí už predtým odpovedali (CR alebo PR) na liečbu ADCETRISOM bol hodnotený vo fáze 2, otvorenej, multicentrickej štúdií. Sedem pacientov s relapsom sALCL užívalo začiatočnú dávku 1,8 mg/kg a jeden pacient užíval začiatočnú dávku 1,2 mg/kg ADCETRISU podávaného intravenózne po dobu 30 minút každé 3 týždne. Medián počtu cyklov bol 8,5 (v rozmedzí 2 – 30 cyklov). Z 8 hodnotených pacientov s sALCL, 3 pacienti boli opakovane liečení dvakrát z celkových 11 opakovaní. Opakovaná liečba ADCETRISOM viedla ku 6 CR (55 %) a 4 PR (36 %) pre ORR 91 %. Medián dĺžky odpovede bol 8,8 a 12,3 mesiaca u pacientov, ktorí dosiahli OR (CR + PR) a CR v uvedenom poradí.

Kožný T-bunkový lymfóm

Štúdia C25001

Bezpečnosť a účinnosť ADCETRISU podávaného v monoterapii boli hodnotené v otvorenej, randomizovanej, multicentrickej pivotnej štúdií fázy 3 u 128 pacientov s histologicky potvrdeným CD30+ CTCL. Pozitivita CD30 bola definovaná ako ≥ 10 % cieľových lymfoidných buniek preukazujúcich zafarbenie membrány, cytoplazmy a/alebo Golgiho aparátu na základe imunohistochemického testu (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]). Za vhodných pre túto štúdiu sa považovali pacienti s diagnózou mycosis fungoides [MF] alebo primárneho kožného anaplastického veľkobunkového lymfómu [pcALCL]. Pacienti boli rozdelení podľa týchto typov ochorení a randomizovaní v pomere 1:1 k liečbe buď ADCETRISOM alebo podľa voľby lekára metotrexátom alebo bexaroténom. Pacienti s pcALCL podstúpili buď predchádzajúcu rádioterapiu alebo najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu a pacienti s MF podstúpili najmenej jednu predchádzajúcu systémovú liečbu. Pacientov so súčasnou diagnózou systémového ALCL, Sézaryho syndrómom a iných ne-Hodgkinových lymfómov (okrem lymfomatoidnej papulózy [LyP]) z tejto štúdie vylúčili. Pacienti boli liečení 1,8 mg/kg ADCETRISU podávaného intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne až po dobu 16 cyklov alebo liekom podľa výberu lekára až po dobu 48 týždňov. Medián počtu cyklov bol približne 12 cyklov v skupine s ADCETRISOM. V skupine s liekom podľa výberu lekára bol medián trvania liečby (počet cyklov) pre pacientov dostávajúcich bexarotén približne 16 týždňov (5,5 cyklov) a 11 týždňov (3 cykly) pre pacientov dostávajúcich metotrexát. Tabuľka 17 predstavuje súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku sledovania.

Tabuľka 17: Súhrn charakteristík pacienta a ochorenia na začiatku sledovania v CTCL štúdií fázy 3 (populácia ITT)

Charakteristiky pacienta	ADCETRIS n = 64	Liek podľa výberu lekára (metotrexát alebo bexarotén) n = 64
Medián veku (rozsah)	62 rokov (22 – 83)	58,5 rokov (22 – 83)
Pacienti vo veku ≥ 65 rokov n (%)	28 (44 %)	24 (38 %)
Pohlavie n (%)	33 M (52 %)/31 Ž (48 %)	37 M (58 %)/27 Ž (42 %)
Stav ECOG n (%)		
0	43 (67)	46 (72)
1	18 (28)	16 (25)
2	3 (5)	2 (3)
Charakteristiky ochorenia		
Medián počtu predchádzajúcich terapií (rozsah)	4 (0 – 13)	3,5 (1 – 15)
Medián počtu terapií cielených na kožu (rozsah)	1 (0 – 6)	1 (0 – 9)
Medián počtu systémových terapií (rozsah)	2 (0 – 11)	2 (1 – 8)
MF, n (%)	48 (75)	49 (77)
Skoré (IA-IIA)	15 (31)	18 (37)
Pokročilé (IIB-IVB ^a)	32 (67)	30 (61)
pcALCL, n (%)	16 (25)	15 (23)
Len koža	9 (56)	11 (73)
Extrakutánne ochorenie	7 (44)	4 (27)

^a. Jeden pacient v každej skupine mal neúplné údaje o štádiu a títo pacienti nie sú zahrnutí v tabuľke.

Najčastejšími predchádzajúcimi terapiami cielenými na kožu v populácii ITT boli rádioterapia (64 %), fototerapia (48 %) a liečba topickými steroidmi (17 %). Najčastejšími predchádzajúcimi systémovými terapiami v populácii ITT boli chemoterapia (71 %), imunoterapia (43 %) a liečba bexaroténom (38 %).

Primárnym cieľovým parametrom bola miera objektívnej odpovede trvajúca aspoň 4 mesiace (ORR4) (doba od prvej odpovede po poslednú odpoveď ≥ 4 mesiace), ktorá bola stanovená nezávislým hodnotením globálneho skóre odpovede (GRS), pozostávajúceho z hodnotení stavu kože (pomocou nástroja *modified Severity Weighted Assessment Tool* [mSWAT], vyhodnocovaný jednotlivými skúšajúcimi), nodálneho a viscerálneho rádiografického hodnotenia a detekcie cirkulujúcich Sézaryho buniek (Olsen, 2011). V tabuľke 18 sú uvedené výsledky pre ORR4 a ďalšie kľúčové sekundárne cieľové parametre.

Tabuľka 18: Výsledky účinnosti u CTCL pacientov liečených 1,8 mg/kg ADCETRISU každé 3 týždne (ITT populácia)

	ADCETRIS (n = 64)	Liek podľa výberu lekára (metotrexát alebo bexarotén) n = 64
Miera objektívnej odpovede trvajúcej aspoň 4 mesiace (ORR4) podľa IRF		
n (%)	36 (56,3)	8 (12,5)
Percentuálny rozdiel (95 % IS)		43,8 (29,1; 58,4)
Hodnota p		< 0,001
Úplná odpoveď (CR) podľa IRF		
n (%)	10 (15,6)	1 (1,6)
Percentuálny rozdiel (95 % IS)		14,1 (-4,0; 31,5)
Upravená hodnota p ^a		0,0046
Prežívanie bez progresie ochorenia (PFS) podľa IRF		
Medián (mesiace)	16,7	3,5
Pomer rizík		0,270
95 % IS		(0,17; 0,43)
Upravená hodnota p ^a		< 0,001

^a. Vypočítané podľa váženej Holmovej procedúry.

Analýzy ORR4 podľa IRF vopred špecifikovaných podskupín sa vykonali podľa pacientovho podtypu CTCL, liečby podľa výberu lekára, stavu ECOG na začiatku liečby, veku, pohlavia a geografickej oblasti. Analýzy ukázali konzistentný trend smerom k prínosu pre pacientov dostávajúcich ADCETRIS v porovnaní s pacientmi dostávajúcimi liek podľa výberu lekára. ORR4 bola 50 % a 75 % v skupine s ADCETRISOM v porovnaní s 10,2 % a 20 % s pacientmi dostávajúcimi liek podľa výberu lekára pre MF a pcALCL v uvedenom poradí.

Medzi liečebnými skupinami neboli pozorované žiadne významné rozdiely v kvalite života (hodnotenej päťdimenzionálnym dotazníkom EuroQol [EQ-5D] a všeobecným funkčným hodnotením liečby rakoviny [FACT-G]).

Účinnosť a bezpečnosť ADCETRISU boli hodnotené v dvoch dodatočných otvorených štúdiách u 108 pacientov s relabovaným CD30+ CTCL (zahŕňajúcich pacientov s MF a pcALCL ako aj SS, Lyp a CTCL zmiešanej histológie) bez ohľadu na úroveň expresie CD30. Pacienti boli liečení ADCETRISOM 1,8 mg/kg intravenózne počas 30 minút každé 3 týždne až po dobu 16 cyklov. Výsledky bezpečnosti a účinnosti v týchto štúdiách boli v súlade s výsledkami štúdie C25001. Celková miera odpovedí pre MF bola 54-66 %; pcALCL, 67 %; SS, 50 %; LyP, 92 %; a pre zmiešanú histológiu CTCL, 82-85 %.

Pediatrická populácia

Kombinovaná liečba C25004

Bezpečnosť a protinádorová aktivita ADCETRISU boli hodnotené v otvorenej, multicentrickej štúdiu u 59 pediatrických pacientov (vo veku 6-17 rokov) s pokročilým, predtým neliečeným, klasickým CD30+ HL v kombinácii s chemoterapiou (doxorubicín [A], vinblastín [V] a dakarbazín [D] [AVD]). Všetci pacienti mali histologicky potvrdené CD30 exprimujúce ochorenie. 59 % pacientov (n = 35) malo postihnutie extranodálnych oblastí. Všetci 59 pediatrickí pacienti boli liečení 1. a 15. deň každého 28-dňového cyklu 48 mg/m² ADCETRISU podávaného intravenóznou infúziou počas 30 minút a doxorubicínom 25 mg/m², vinblastínom 6 mg/m² a dakarbazínom 375 mg/m². Dávka ADCETRISU vychádzajúca z plochy telesného povrchu sa zvolila tak, aby bola v súlade s pozorovanými farmakokinetickými expozíciami u dospelých v štúdiu C25003. Nedosiahla sa pediatrická maximálna tolerovaná dávka (MTD). Väčšina pacientov (88 %) dosiahla objektívnu odpoveď podľa hodnotenia IRF na konci liečby, so 76 % pacientov, ktorí dosiahli CR. Žiadny pacient

neumrel. U celkom 13 pacientov (22 %) v tejto populácii bezpečnosti sa hlásilo podávanie ožarovania po 6. cykle.

Monoterapia C25002

Bepečnosť, farmakokinetické vlastnosti a protinádorová aktivita ADCETRISU u 36 pediatrických pacientov (vo veku 7–17 rokov) s r/r HL a sALCL (deti vo veku 7–11 rokov, n = 12 a dospelávajúci vo veku 12 až 17 rokov, n = 24) bola hodnotená v otvorenej, multicentrickej štúdií fázy 1/2 na stanovenie dávky s jednou látkou (C25002). Vo fáze 1 tejto štúdie sa hodnotil bezpečnostný profil (pozri časť 4.8), stanovila sa pediatricka maximálna tolerovaná dávka (MTD) a/alebo odporúčaná dávka pre fázu 2 (RP2D) a posudzovali sa farmakokinetické vlastnosti ADCETRISU (pozri časť 5.2). Fáza 1 zahŕňala 3 r/r HL pacientov liečených 1,4 mg/kg a 9 pacientov (7 r/r HL a 2 sALCL) liečených 1,8 mg/kg. MTD nebola dosiahnutá. RP2D bola stanovená na 1,8 mg/kg. V rámci celej štúdie bolo liečených 1,8 mg/kg ADCETRISU celkovo 16 pacientov s r/r HL a 17 pacientov s r/r sALCL, z ktorých 10 bolo v prvom relapse. Celková miera odpovedí (ORR) hodnotená nezávislou hodnotiacou inštitúciou (IRF) bola analyzovaná v rámci oboch fáz štúdie pri dávke RP2D. Z 33 pacientov, ktorí dostávali RP2D, bolo možné hodnotiť odpoveď u 32. ORR bola 47 % u r/rHL pacientov s hodnotiteľnou odpoveďou, 53 % u r/r sALCL pacientov a 60 % u sALCL pacientov v prvom relapse. 8 pacientov s HL a 9 pacientov s sALCL sa podrobilo SCT po liečbe ADCETRISOM.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Monoterapia

Farmakokinetické vlastnosti brentuximab vedotinu boli hodnotené v štúdiách fázy 1 a v populačnej farmakokinetickej analýze dát od 314 pacientov. Vo všetkých klinických skúšaníach bol brentuximab vedotin podávaný intravenóznou infúziou.

Maximálne koncentrácie brentuximab vedotinu ADC boli typicky pozorované na konci infúzie alebo u vzoriek odobraných najtesnejšie pred koncom infúzie. Multiexponenciálny pokles sérových koncentrácií ADC bol pozorovaný s terminálnym polčasom života približne 4 až 6 dní. Expozície boli približne úmerné dávke. S viacnásobnými dávkami každé 3 týždne nebola pozorovaná, alebo len minimálna akumulácia ADC, čo súhlasí s odhadom terminálneho polčasom života. Typická C_{max} a AUC pre ADC po jedinej dávke 1,8 mg/kg v štúdií fázy 1 bola približne 31,98 µg/ml a 79,41 µg/ml x deň.

MMAE je hlavný metabolit brentuximab vedotinu. Medián C_{max} , AUC a T_{max} MMAE po jedinej dávke 1,8 mg/kg ADC v štúdií fázy 1 boli približne 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml x deň a 2,09 dní. Expozícia MMAE poklesla po opakovaných dávkach brentuximab vedotinu približne o 50 % až 80 % oproti expozícii prvej dávky. MMAE sa ďalej metabolizuje hlavne na rovnako silný metabolit, avšak jeho expozícia je o veľičinu nižšia než je expozícia MMAE. Preto nie je pravdepodobné, že by významne prispieval k systémovým účinkom MMAE.

V prvom cykle bola vyššia expozícia MMAE spojená s absolútnym poklesom počtu neutrofilov.

Kombinovaná liečba

Farmakokinetické vlastnosti ADCETRISU v kombinácii s AVD boli hodnotené v jednej štúdií fázy 3 u 661 pacientov. Populačná farmakokinetická analýza ukázala, že farmakokinetické vlastnosti ADCETRISU v kombinácii s AVD boli v súlade s jeho farmakokinetickými vlastnosťami v monoterapii.

Po viacnásobnej dávke 1,2 mg/kg brentuximab vedotinu podávanej intravenóznou infúziou každé dva týždne sa pozorovali maximálne sérové koncentrácie ADC ku koncu infúzie a eliminácia vykazovala multiexponenciálny pokles s $t_{1/2z}$ približne 4 až 5 dní. Maximálne plazmatické koncentrácie MMAE sa

pozorovali približne 2 dni po ukončení infúzie a vykazovali monoexponenciálny pokles s $t_{1/2z}$ približne 3 až 4 dni.

Po viacnásobnej dávke 1,2 mg/kg brentuximab vedotinu podávanej intravenóznou infúziou každé dva týždne sa dosiahli minimálne koncentrácie pred podaním ďalšej dávky ADC a MMAE v ustálenom stave v cykle 3. Po dosiahnutí ustáleného stavu sa nezdalo, že by sa farmakokinetické vlastnosti ADC ďalej časom menili. Akumulácia ADC (vyhodnotená pomocou AUC_{14D} medzi cyklom 1 a cyklom 3) bola 1,27-násobná. Expozícia MMAE (vyhodnotená pomocou AUC_{14D} medzi cyklom 1 a cyklom 3) sa zdala byť postupne klesajúca o približne 50 %.

Farmakokinetické vlastnosti ADCETRISU v kombinácii s CHP boli hodnotené v jednej štúdií fázy 3 u 223 pacientov (SGN35-014). Po viacnásobnej dávke 1,8 mg/kg ADCETRISU podávanej intravenóznou infúziou každé tri týždne bola farmakokinetika ADC a MMAE podobná ako farmakokinetika pri monoterapii.

Distribúcia

In vitro, naviazanie MMAE na plazmové proteíny ľudského séra dosahovalo 68 – 82 %. Nie je pravdepodobné, že by MMAE vytlačilo alebo bolo vytlačené liekmi silne viazanými na proteíny. *In vitro* bol MMAE substrátom P-gp a nebol pri klinických koncentráciách inhibítorom P-gp.

U ľudí bol priemerný objem ustáleného stavu distribúcie približne 6–10 l ADC. Na základe odhadu PK populácie bol typický zdanlivý centrálny distribučný objem MMAE 35,5 l.

Metabolizmus

Predpokladá sa, že ADC bude katabolizovaný ako proteín, pričom zložkové aminokyseliny budú recyklované alebo vylúčené.

In vivo údaje u zvierat a u ľudí naznačujú, že sa metabolizuje iba malá časť MMAE uvoľneného z brentuximab vedotinu. Hladiny metabolitov MMAE v ľudskej plazme neboli merané. Ukázalo sa, že najmenej jeden metabolit MMAE je aktívny *in vitro*.

MMAE je substrátom CYP3A4 a možno aj CYP2D6. *In vitro* dáta indikujú, že metabolizmus MMAE, ktorý prebieha primárne cez oxidáciu enzýmom CYP3A4/5. *In vitro* štúdie s ľudskými pečevnými mikrozómami naznačujú, že MMAE inhibuje iba CYP3A4/5 pri omnoho vyšších koncentráciách, než aké sa dosahujú počas klinického použitia. MMAE neinhibuje iné izofomy.

MMAE neindukuje žiadne hlavné CYP450 enzýmy primárnych kultúrach ľudských hepatocytov.

Eliminácia

ADC je katabolizovaný s typickým odhadnutým CL a polčasom 1,5 l/deň a 4 – 6 dní.

Eliminácia MMAE je limitovaná rýchlosťou jeho uvoľňovania z ADC, typické zdanlivé CL a polčas pre MMAE boli 19,99 l/deň a 3–4 dní.

Štúdia vylučovania bola uskutočnená u pacientov, ktorí dostávali dávku 1,8 mg/kg brentuximab vedotinu. Približne 24 % celkového MMAE podaného ako súčasť ADC počas infúzie brentuximab vedotinu sa získalo z moču a stolice v priebehu 1 týždňa. Z opätovne získaného MMAE asi 72 % bolo vylúčených stolicou. Menšie množstvo MMAE (28 %) bolo vylúčených močom.

Farmakokinetika špeciálnych populácií

Populačná PK analýza ukázala, že koncentrácia sérového albumínu na začiatku sledovania významne závisela od eliminácie MMAE. Analýza naznačila, že rýchlosť eliminácie MMAE bola 2-krát nižšia

u pacientov s nízkymi koncentraciami sérového albumínu < 3,0 g/dl v porovnaní s pacientmi, u ktorých koncentrácie sérového albumínu boli v normálnom rozmedzí.

Zhoršenie funkcie pečene:

Štúdia hodnotila PK brentuximab vedotinu a MMAE po podaní 1,2 mg/kg ADCETRISU pacientom s miernou (Child-Pugh A, n = 1), stredne ťažkou (Child-Pugh B, n = 5) a ťažkou (Child-Pugh C, n = 1) poruchou funkcie pečene. U pacientov s poruchou funkcie pečene sa expozícia MMAE zvýšila približne 2,3-krát (90 % CI 1,27- až 4,12-násobne) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou pečene.

Zhoršená funkcia obličiek

Štúdia hodnotila PK brentuximab vedotinu a MMAE po podaní 1,2 mg/kg ADCETRISU pacientom s miernou (n = 4), stredne ťažkou (n = 3) a ťažkou (n = 3) poruchou funkcie obličiek. U pacientov s ťažkou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu < 30 ml/min) sa expozícia MMAE zvýšila približne 1,9-krát (90 % CI 0,85- až 4,21-násobne) v porovnaní s pacientmi s normálnou funkciou obličiek. U pacientov s miernou až stredne ťažkou poruchou funkcie obličiek nebol pozorovaný žiadny účinok.

Starší pacienti

Populačné farmakokinetické vlastnosti brentuximab vedotinu sa skúmali vo viacerých štúdiách, vrátane údajov od 380 pacientov až do veku 87 rokov (34 pacientov vo veku $\geq 65 - < 75$ a 17 pacientov vo veku ≥ 75 rokov). Okrem toho sa skúmali populačné farmakokinetické vlastnosti brentuximab vedotinu v kombinácii s AVD, zahŕňajúc údaje od 661 pacientov až do veku 82 rokov (42 pacientov vo veku $\geq 65 - < 75$ a 17 pacientov vo veku ≥ 75 rokov). V každej analýze sa skúmal vplyv veku na farmakokinetické vlastnosti avšak nebol významným kovariátom. Klinické štúdie brentuximab vedotinu nezahŕňali dostatočný počet pacientov vo veku 65 rokov a starších, aby sa dalo zistiť, či reagujú inak ako mladší pacienti.

Pediatrická populácia

Monoterapia C25002

Farmakokinetické vlastnosti brentuximab vedotinu ADC a MMAE po 30-minútovej intravenóznei infúzii BV podávaného v dávke 1,4 mg/kg alebo 1,8 mg/kg každé 3 týždne boli hodnotené v klinickom skúšaní fázy 1/2 u 36 pediatrických pacientov (vo veku 7 – 17 rokov) s r/r HL a sALCL (deti vo veku 7 – 11 rokov, n = 12 a dospievajúci vo veku 12 až 17 rokov, n = 24) (pozri časť 5.1). Hodnota C_{max} ADC sa typicky pozorovala na konci infúzie alebo u vzoriek odobraných tesne pred koncom infúzie. Multiexponenciálny pokles sérových koncentrácií ADC sa pozoroval s terminálnym polčasom približne 4 až 5 dní. Expozície boli približne úmerné dávke s pozorovanou tendenciou nižších expozícií pri nižšom veku/telesnej hmotnosti v skúmanej populácii. Medián AUC ADC u detí a dospievajúcich z tejto štúdie bol približne o 14 % a 3 % nižší ako u dospelých pacientov, v uvedenom poradí, zatiaľ čo expozície MMAE boli o 53 % nižšie a o 13 % vyššie, v uvedenom poradí, v porovnaní s dospelými pacientmi. Mediány C_{max} a AUC ADC po jednorazovej dávke 1,8 mg/kg boli 29,8 $\mu\text{g/ml}$ a 67,9 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$, v uvedenom poradí, u pacientov vo veku < 12 rokov a 34,4 $\mu\text{g/ml}$ a 77,8 $\mu\text{g}\cdot\text{deň/ml}$, v uvedenom poradí, u pacientov vo veku ≥ 12 rokov. Mediány C_{max} , AUC a T_{max} MMAE po jednorazovej dávke 1,8 mg/kg boli 3,73 ng/ml, 17,3 ng*deň/ml a 1,92 dní, v uvedenom poradí, u pacientov vo veku < 12 rokov a 6,33 ng/ml, 42,3 ng*deň/ml a 1,82 dní, v uvedenom poradí, u pacientov vo veku ≥ 12 rokov. Vyskytovala sa tendencia zvýšeného klírensu brentuximab vedotinu u pediatrických pacientov, ktorí boli potvrdení ako pozitívni na ADA. Žiaden pacient vo veku < 12 rokov (0 z 11) sa nestal trvale ADA pozitívnym a 2 pacienti vo veku ≥ 12 rokov (2 z 23) sa stali perzistentne ADA pozitívnymi.

Kombinovaná liečba C25004

Farmakokinetické vlastnosti brentuximab vedotinu ADC a MMAE po 30-minútovej intravenóznei infúzii BV podávaného v dávke 48 mg/m² každé 2 týždne v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbaznom (AVD) boli hodnotené v klinickom skúšaní fázy 1/2 u 59 pediatrických pacientov (vo veku 6-17 rokov) s pokročilým, novo diagnostikovaným, klasickým CD30+ Hodgkinovým lymfómom (deti vo veku 6-11 rokov, n = 11 a dospelí vo veku 12 až 17 rokov, n = 48). C_{max} ADC v sére bola dosiahnutá približne na konci infúzie a klesala multiexponenciálnym spôsobom s polčasom 4 dni. C_{max} MMAE v sére bola dosiahnutá približne 2 dni po podaní BV s polčasom približne 2 dni. Geometrický priemer C_{max} a AUC ADC po jednorazovej dávke 48 mg/m² boli 22,5 µg/ml a 46,7 µg*deň/ml, v uvedenom poradí. Geometrický priemer C_{max} a AUC MMAE po jednorazovej dávke 48 mg/m² boli 4,9 ng/ml a 27,2 ng*deň/ml, v uvedenom poradí. Podobné expozície ADC sa dosiahli po dávkovaní BV 48 mg/m² vychádzajúcim z plochy povrchu tela v kombinácii s AVD v pediatrických vekových skupinách (< 12 rokov, 12-16 rokov a > 16 rokov).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

V *in vivo* štúdií mikrojadierok kostnej drene u potkanov ukázala, že MMAE má neeugenické vlastnosti. Tieto výsledky odpovedajú farmakologickému účinku MMAE na mitotický aparát (rozrušenie siete mikrotubúl) v bunkách.

Účinok brentuximab vedotinu na plodnosť mužov a žien nebol skúmaný. Avšak výsledky štúdie toxicity pri opakovaných dávkach brentuximab vedotinu u potkanov naznačili možné zhoršenie reprodukčných schopností a plodnosti u mužov. Atrofia a degenerácia testes boli po 16-týždňovej prestávke v liečbe čiastočne reverzibilná.

U gravidných potkaních samíc spôsobil brentuximab vedotinu úmrtnosť embryí a plodov.

V neklinických štúdiách bol pozorovaný pokles počtu lymfocytov a znížená hmotnosť týmu, čo odpovedá farmakologickému rozrušeniu mikrotubúl spôsobenému MMAE pochádzajúcemu z brentuximab vedotinu.

6. FARMACEUTICKÉ informácie

6.1 Zoznam pomocných látok

kyselina citrónová, monohydrát (na úpravu pH)
citrónan sodný, dihydrát (na úpravu pH)
α,α-Trehalóza, dihydrát
Polysorbát 80

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa žiadne štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi, okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

4 roky

Po nariadení z mikrobiologického hľadiska má roztok spotrebovať okamžite. Aj keď sa chemická a fyzikálna stabilita preukázala po dobu 24 hodín pri teplote 2 °C – 8 °C.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajúte v chladničke pri teplote (2 °C – 8 °C).

Neuchovávajúte v mrazničke.

Uchovávajúte v pôvodnom balení na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení lieku, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Sklenená injekčná liekovka typu I s gumovou zátkou a alumíniovým/plastovým odklopným krytom, obsahujúca 50 mg prášku.

Balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Všeobecné bezpečnostné opatrenia

Pri manipulácii treba dodržiavať správne postupy manipulácie a likvidácie, platné pre lieky proti rakovine.

Počas manipulácie s týmto liekom je potrebné dodržiavať aseptickú techniku.

Návod na riedenie:

Každá jednorazová injekčná liekovka musí byť rekonštituovaná s 10,5 ml vody na injekciu na konečnú koncentráciu 5 mg/ml. Každá injekčná liekovka je o 10 % preplnená, obsahuje 55 mg ADCETRISU v každej liekovke a poskytuje celkový objem rekonštitúcie 11 ml.

1. Nasmerovať prúd smerom ku stene injekčnej liekovky a nie priamo na hmotu alebo prášok.
2. Jemným krúživým pohybom pohybovať s liekovkou, aby sa uľahčilo rozpúšťanie. NETRIASŤ.
3. Rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke je číry až slabo opaleskujúci, bezfarebný, s konečným pH 6,6.
4. Roztok sa musí vizuálne skontrolovať na prítomnosti cudzorodých častíc a/alebo sfarbenie. V prípade, že nevyhovuje, liek je nutné vyradiť.

Príprava infúzneho roztoku

Zodpovedajúce množstvo rekonštituovaného ADCETRISU musí byť stiahnuté z injekčnej liekovky/liekoviek a pridané do infúzneho vaku s obsahom injekčného roztoku chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %), aby bola dosiahnutá výsledná koncentrácia 0,4 – 1,2 mg/ml ADCETRISU. Doporučený rekonštituovaný objem je 150 ml. Už rekonštituovaný ADCETRIS sa môže nariediť aj do 5 % roztoku dextrózy na injekciu alebo do Ringer laktátového roztoku.

Jemne otočte vak s roztokom obsahujúcim ADCETRIS, čím roztok premiešate. NETRASTE.

Každá časť odobratého objemu roztoku z injekčnej liekovky, potrebná na riedenie musí byť zlikvidovaná v súlade s miestnymi požiadavkami.

K pripravenému infúznemu roztoku ADCETRISU ani k intravenózne infúznej súprave nepridávajúte iné lieky. Infúznu súpravu prepláchnite po podaní roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pre injekcie, 5 % roztokom dextrózy pre injekcie, alebo laktátovým Ringerovým roztokom pre injekcie.

Po nariadení roztok prípravku ADCETRIS okamžite aplikujte s odporúčanou rýchlosťou infúzie.

Celkový čas uchovávania roztoku medzi nariadením a infúziou by nemal prekročiť 24 hodín.

Určenie veľkosti dávky:

Výpočet celkovej dávky prípravku ADCETRIS (ml), ktorá sa bude ďalej riediť (pozri časť 4.2):

$$\frac{\text{Dávka ADCETRISU (mg/kg) x telesná hmotnosť pacienta (kg)}}{\text{Koncentrácia rekonštituovanej liekovky (5 mg/ml)}} = \text{Celková dávka ADCETRISU (ml) pre ďalšie riedenie}$$

Poznámka: Ak je telesná hmotnosť pacienta viac ako 100 kg, použite pri výpočte dávky tento údaj. Maximálna odporúčaná dávka je 180 mg.

Výpočet celkového potrebného počtu injekčných liekoviek ADCETRIS:

$$\frac{\text{Celková podávaná dávka ADCETRISU (ml)}}{\text{Celkový objem na liekovku (ml liekovka)}} = \text{Potrebný počet liekoviek ADCETRISU}$$

Tabuľka 19: Vzorový výpočet pre pacientov dostávajúcich odporúčanú dávku 1,8 mg/kg, 1,2 mg/kg alebo 0,9 mg/kg lieku ADCETRIS s telesnými hmotnosťami v rozsahu 60 kg až 120 kg^{a, b}

Odporúčaná dávka	Telesná hmotnosť pacienta (kg)	Celková dávka = telesná hmotnosť pacienta vynásobená odporúčanou dávkou	Celkový objem po nariadení ^c = celková dávka vydelená koncentráciou nariadenej injekčnej liekovky (5 mg/ml)	Potrebný počet injekčných liekoviek = celkový objem, ktorý má byť nariadený, vydelený celkovým objemom na injekčnú liekovku (10 ml/liekovku)
1,8 mg/kg (až do maximálnej dávky 180 mg)	60 kg	108 mg	21,6 ml	2,16 injekčných liekoviek
	80 kg	144 mg	28,8 ml	2,88 injekčných liekoviek
	100 kg	180 mg	36 ml	3,6 injekčných liekoviek
	120 kg ^d	180 mg	36 ml	3,6 injekčných liekoviek
1,2 mg/kg (až do maximálnej dávky 120 mg)	60 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injekčných liekoviek
	80 kg	96 mg	19,2 ml	1,92 injekčných liekoviek
	100 kg	120 mg	24 ml	2,4 injekčných liekoviek
	120 kg ^d	120 mg	24 ml	2,4 injekčných liekoviek
0,9 mg/kg (až do maximálnej dávky 90 mg)	60 kg	54 mg	10,8 ml	1,08 injekčných liekoviek
	80 kg	72 mg	14,4 ml	1,44 injekčných liekoviek
	100 kg	90 mg	18 ml	1,8 injekčných liekoviek
	120 kg ^d	90 mg	18 ml	1,8 injekčných liekoviek

a. Táto tabuľka uvádza príklady výpočtov pre dospelých pacientov.

b. Pre pediatrických pacientov v klinických skúšaniach (vo veku 6-17 rokov) sa vypočítalo dávkovanie vychádzajúce z plochy povrchu tela ako 48 mg/m² každé dva týždne v kombinácii s AVD v 28 dňovom cykle alebo 72 mg/m² každé tri týždne ako monoterapia. (Pozri časti 5.1 a 5.2 ohľadne informácií týkajúcich sa klinických štúdií u pediatrických pacientov.)

c. Má sa nariediť v 150 ml rozpúšťadla a podávať intravenóznou infúziou počas 30 minút.

d. Ak je telesná hmotnosť pacienta viac ako 100 kg, použite pri výpočte dávky 100 kg.

Likvidácia

ADCETRIS je len na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO

EU/1/12/794/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDLŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 25. októbra 2012

Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. septembra 2021

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu>.

PRÍLOHA II

- A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE**
- B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA**
- C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE**
- D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU**

A. VÝROBCOVIA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCOVIA ZODPOVEDNÍ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcov biologického liečiva

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

Lonza AG
Lonzastrasse
3930 Visp
Švajčiarsko

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

Názov a adresa výrobcov zodpovedných za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- Na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- Vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

ADCETRIS 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
brentuximab vedotin

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg brentuximab vedotinu.

Po rekonštitúcii obsahuje každá injekčná liekovka 5 mg/ml brentuximab vedotinu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Pomocné látky: Monohydrát kyseliny citrónovej, dihydrát natrium-citrátu, dihydrát α,α -trehalózy, polysorbát 80.

Ďalšie informácie pozri v písomnej informácii pre používateľa.

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na prípravu koncentráту infúzneho roztoku

1 injekčná liekovka

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pre intravenóznú infúziu po rekonštitúcii a nariedení.

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu pre používateľa.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajúce v chladničke
Neuchovávajúce v mrazničke.
Uchovávajúce v pôvodnom balení kvôli ochrane pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

Len na jednorazové použitie

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCI

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/12/794/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis

15. POKYNY NA POUŽITIE**16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME**

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATELNÉ LUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

**MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE
ŠTÍTOK NA FEAŠI**

1. NÁZOV LIEKU A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

ADCETRIS 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok
brentuximab vedotin
IV použitie

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Pre intravenóznou infúziou po rekonštitúcii a nariedení.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

50 mg

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

ADCETRIS 50 mg prášok na koncentrát na infúzny roztok brentuximab vedotín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.

- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete:

1. Čo je ADCETRIS a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADCETRIS
3. Ako sa ADCETRIS bude podávať
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať ADCETRIS
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je ADCETRIS a na čo sa používa

ADCETRIS obsahuje liečivo **brentuximab vedotín**, liek proti rakovine, zložený z monoklonálnej protilátky naviazanej na látku zabíjajúcu rakovinové bunky. Monoklonálna protilátka dopraví túto látku do rakovinových buniek. Monoklonálna protilátka je proteín, ktorý rozpoznáva niektoré rakovinové bunky.

Hodgkinov lymfóm, systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm a kožný T-bunkový lymfóm sú druhy rakovinového ochorenia bielych krviniek.

Klasický Hodgkinov lymfóm tvorí špecifické proteíny na povrchu bunky, odlišné od proteínov ne-klasického Hodgkinovho lymfómu.

ADCETRIS sa používa na liečbu pacientov s pokročilým klasickým Hodgkinovým lymfómom, ktorí neboli predtým liečení. ADCETRIS vám bude podaný spolu s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom, čo sú ďalšie chemoterapeutiká používané na liečbu Hodgkinovho lymfómu.

ADCETRIS sa používa samostatne na zníženie pravdepodobnosti návratu klasického Hodgkinovho lymfómu po transplantácii vlastných kmeňových buniek u pacientov s určitými rizikovými faktormi.

ADCETRIS sa tiež používa samostatne na liečenie Hodgkinovho lymfómu, ktorý:

- sa obnovil po infúzii vašich vlastných kmeňových buniek (autológna transplantácia kmeňových buniek), alebo na ňu nereagoval alebo
- sa obnovil alebo nikdy nereagoval na najmenej dve predchádzajúce terapie a kde pacient nemôže dostávať kombinovanú protirakovinovú liečbu alebo podstúpil transplantáciu vlastných kmeňových buniek.

Systémový anaplastický veľkobunkový lymfóm je druh non-Hodgkinovho lymfómu, ktorý sa nachádza vo vašich lymfatických uzlinách a/alebo v iných častiach vášho tela.

ADCETRIS sa používa na liečbu pacientov so systémovým anaplastickým veľkobunkovým lymfómom, ktorí neboli predtým liečení. ADCETRIS vám bude podaný spolu s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom, čo sú ďalšie chemoterapeutiká používané na liečbu týchto stavov.

ADCETRIS sa taktiež používa na liečbu systémového anaplastického veľkobunkového lymfómu, ktorý:

- nereagoval na iné typy protirakovinovej liečby alebo
- sa obnovil po predchádzajúcej protirakovinovej liečbe.

Kožný T-bunkový lymfóm je rakovina určitého typu bielych krviniek nazývaných „T-bunky“, ktorá zasahuje hlavne kožu. ADCETRIS sa používa na liečbu kožného T-bunkového lymfómu, pri ktorom je na povrchu buniek prítomný špecifický typ bielkoviny.

ADCETRIS sa používa na liečbu kožného T-bunkového lymfómu u pacientov, ktorí predtým dostali aspoň jeden liek, ktorý prechádza cez krvný obeh.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako užijete ADCETRIS

Neužívajte ADCETRIS ak ste:

- alergický na brentuximab vedotin alebo na ktorúkoľvek inú zložku tohto lieku (uvedenú v časti 6),
- ak práve užívate protirakovinový liek bleomycín.

Upozornenia a opatrenia

Ak užívate tento liek prvýkrát, alebo počas liečby povedzte lekárovi ak:

- ste zmätený, neschopný rozmýšľať, strácate pamäť, máte rozmazané videnie alebo stratu videnia, pociťujete pokles sily, zhoršené ovládanie alebo pocity v jednom ramene či nohe, ak sa vám zmení chôdza, strácate rovnováhu, pretože to môžu byť symptómy závažného a potenciálne smrteľného stavu mozgu známeho pod názvom progresívna multifokálna leukoencefalopatia (PML). Ak sa tieto symptómy prejavia pre začatím liečby týmto liekom, ihneď lekárovi oznámte, ak dôjde ku zmenám týchto symptómov. Informujte tiež svojho partnera či opatrovníkov o vašej liečbe, pretože si môžu všimnúť symptómy, ktoré si vy neuvedomujete,
- máte závažné alebo pretrvávajúce bolesti brucha s alebo bez pocitu na vracanie (nauzea) a vracania, pretože to môžu byť príznaky závažného a potenciálne smrteľného ochorenia známeho ako pankreatitída (zápal pankreasu),
- pozorujete nový výskyt dýchavičnosti alebo kašľa, alebo pociťujete ich zhoršenie, pretože to môžu byť príznaky závažnej a potenciálne smrteľnej pľúcnej komplikácie (pľúcna toxicita),
- užívate alebo ste užívali lieky potenciálne ovplyvňujúce imunitný systém, napríklad chemoterapiu alebo imunosupresívne lieky,
- máte, alebo myslíte že máte infekciu. Niektoré infekcie môžu byť závažné a spôsobené vírusmi, baktériami, alebo majú inú príčinu, ktorá môže ohroziť život,
- v ušiach počujete pískanie počas dýchania (chripot)/máte dýchacie ťažkosti, žihľavku, svrbenie alebo opuch (príznaky reakcie na infúziu). Podrobnosti nájdete v časti „reakcie na infúzie“ v časti 4,
- máte problémy so zmenou citlivosti pokožky, predovšetkým na rukách a chodidlách, ako je znecitlivenie, brnenie, pocit pálenia, bolesť, nepohodu alebo slabosť (neuropatia),
- máte bolesti hlavy, cítite únavu, závraty, ste bledý (anémia) alebo máte pod kožou neobvyklé modriny či hematómy, krvácate dlhšie ako obvykle po odbere krvi, prípadne máte krvácanie z ďasien (trombocytopenia),
- je vám zima a máte triašku, alebo sa cítite teplo, zmerajte si teplotu, pretože môžete mať horúčku. Horúčka s nízkym počtom bielych krviniek môže byť príznakom závažnej infekcie,
- mávate závraty, menšie množstvo moču, zmätok, vracanie, žalúdočnú nevoľnosť, opuchy, dýchavičnosť, poruchy srdcového rytmu (môže to byť potenciálne smrteľná komplikácia zvaná syndróm lýzy tumoru),
- máte príznaky podobné chrípke nasledované bolestivou červenou až fialovou vyrážkou a pľuzgiermi, vrátane rozsiahleho odlupovania kože, ktoré môže byť život ohrozujúce (môže to

- byť závažná kožná reakcia známa ako Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza),
- máte rozsiahlu vyrážku, vysokú telesnú teplotu a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek),
 - pozorujete nový výskyt bolesti žalúdka, nevoľnosti, vracania, zápchy alebo pociťujete ich zhoršenie, pretože to môžu byť príznaky závažnej a potenciálne smrteľnej žalúdočnej alebo črevnej komplikácie (gastrointestinálna komplikácia),
 - máte neobvyklé výsledky pečeňových testov, pretože to môže súvisieť so závažným a potenciálne smrteľným poškodením pečene (hepatotoxicita). Ochorenie pečene a iné zdravotné ťažkosti, ktoré sa môžu vyskytovať predtým, ako začnete užívať ADCETRIS ako aj niektoré iné lieky, ktoré súbežne užívate, môžu zvýšiť riziko poškodenia pečene,
 - ak sa cítite unavený, máte časté nutkanie na močenie, zvýšený smäd, zvýšený apetít s neplánovanou stratou telesnej hmotnosti, podráždenie (hyperglykémia),
 - máte pocit pálenia, pociťujete bolesť alebo citlivosť v mieste alebo okolo miesta infúzie počas infúzie, čo môže naznačovať, že ADCETRIS presakuje mimo cievy. Okamžite to povedzte svojmu lekárovi alebo zdravotnej sestre. Ak ADCETRIS presiakol mimo cievu, na mieste alebo okolo miesta infúzie sa môže do niekoľkých dní alebo týždňov vyskytnúť sčervenanie kože, bolesť, zmena sfarbenia, opuch, pľuzgiere, olupovanie alebo infekcia hlbších vrstiev kože (celulitída).
 - máte problémy s obličkami či pečeňou.

Váš lekár bude robiť pravidelne krvné testy aby sa uistil, že užívanie tohto lieku je pre vás bezpečné.

Iné lieky a ADCETRIS

Ak teraz užívate, alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to svojmu lekárovi. Toto sa týka aj liekov z bylín a iných voľnopredajných liekov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Počas liečby týmto liekom musíte vy a váš partner používať dve účinné antikoncepcné metódy. Po poslednej dávke ADCETRISU musia ženy pokračovať v užívaní antikoncepcie počas ďalších 6 mesiacov.

Tento liek neužívajte, ak ste tehotná, iba v prípade, ak sa vy a váš lekár rozhodnete, že prínos vyváža možné riziká pre plod.

Ak ste tehotná, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, určite to povedzte svojmu lekárovi pred začiatkom alebo počas liečby.

Ak dojdíte, mali by ste o užívaní tohto lieku poradiť so svojím lekárom.

Mužom podstupujúcim liečbu týmto liekom odporúčame nechať si zmraziť a uložiť vzorky semena. Mužom neodporúčame splodiť dieťa počas liečby týmto liekom a v 6 mesiacoch po užití jeho poslednej dávky.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Liečba môže ovplyvniť vašu schopnosť viesť vozidlá alebo obsluhovať stroje. Ak sa počas liečby necítite dobre, nejazdite autom ani neobsluhujte stroje.

ADCETRIS obsahuje sodík

Tento liek obsahuje 13,2 mg sodíka (hlavnej zložky kuchynskej soli) v každej injekčnej liekovke. To sa rovná 0,7 % odporúčaného maximálneho denného príjmu sodíka v potrave pre dospelých.

3. Ako sa ADCETRIS bude podávať

Ak máte akékoľvek otázky ohľadne užívania tohto lieku, opýtajte sa vášho lekára alebo zdravotnej sestry, ktorá vám dáva infúziu.

Dávka a frekvencia

Dávka tohto lieku závisí od vašej telesnej hmotnosti.

- Zvyčajná dávka ADCETRISU podávaného v kombinácii s doxorubicínom, vinblastínom a dakarbazínom je 1,2 mg/kg podávaná každé dva 2 týždne po dobu 6 mesiacov.
- Zvyčajná dávka ADCETRISU podávaného v kombinácii s cyklofosfamidom, doxorubicínom a prednizónom je 1,8 mg/kg podaná každé tri týždne po dobu približne 4 mesiace až 6 mesiacov.

Ďalšie informácie o ich použití a účinkoch týchto liekov podávaných v kombinácii s ADCETRISOM nájdete v písomných informáciách pre používateľa týchto liekov. Po prvej dávke ADCETRISU v kombinácii s chemoterapiou vám váš lekár tiež môže podať liek na podporu prevencie rozvoja alebo zníženie závažnosti neutropénie (znížený počet bielych krviniek), ktorá môže zvyšovať riziko vzniku infekcie. Ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou, povedzte to svojmu lekárovi. Váš lekár môže znížiť vašu začiatočnú dávku alebo neodporučí používanie ADCETRISU.

- Zvyčajná dávka ADCETRISU podávaného samostatne je 1,8 mg/kg podávaná jedenkrát za 3 týždne počas najviac jedného roka. Váš lekár môže znížiť začiatočnú dávku 1,2 mg/kg, ak máte problémy s obličkami alebo pečeňou.

ADCETRIS je určený iba dospelým osobám. Nie je určený pre deti.

Ako sa ADCETRIS používa

Tento liek vám podajú do žily (intravenózne) vo forme infúzie. Podá vám ho váš lekár alebo zdravotná sestra počas 30 minút. Váš lekár alebo zdravotná sestra vás budú tiež pozorovať počas infúzie a po infúzii.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára.

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého.

Reakcie na infúziu

Lieky tohto typu (monoklonálne protilátky) môžu pri infúzii vyvolať reakcie ako:

- vyrážka,
- dýchavičnosť,
- ťažkosti s dýchaním,
- kašeľ,
- zvieranie hrudníka,
- horúčka,
- bolesti chrbta,
- triaška,
- bolesť hlavy,
- pocit na vracanie (nauzea) alebo vracanie.

Reakcie na infúziu tohto lieku môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb.

Vo všeobecnosti sa tento typ reakcií prejaví v čase od niekoľkých minút po niekoľko hodín od ukončenia infúzie. Môžu sa však prejavovať aj neskôr ako niekoľko hodín po skončení infúzie, ale nie je to bežné. Reakcie na infúziu môžu byť závažné, dokonca smrteľné (známe ako anafylaktická reakcia). Zatiaľ nie je známe aká je frekvencia reakcií na infúziu, ktoré sú závažné, dokonca až smrteľné.

Môžete dostať iné lieky ako

- antihistaminiká, kortikosteroidy alebo paracetamol

ako pomoc na potlačenie všetkých vyššie uvedených reakcií, ak sa takéto reakcie u vás pri užívaní tohto lieku prejavili.

Ak ste presvedčený, že ste podobné reakcie už mali v minulosti, povedzte to vášmu lekárovi SKÔR ako užijete tento liek.

Ak sa vyvinú reakcie na infúziu (ako je uvedené vyššie), váš lekár môže podávanie lieku zastaviť a nasadiť podpornú liečbu.

Ak sa infúzia opäť spustí, váš lekár môže prívod roztoku spomaliť, čo by mohlo zlepšiť jeho tolerovanie.

Ak spozorujete niektorý z nasledovných symptómov, ihneď to povedzte vášmu lekárovi, pretože to môžu byť prejavy závažného, dokonca fatálneho stavu:

- príznaky progresívnej multifokálnej leukoencefalopatie (PML) ako je zmätenosť, ťažkosti s rozmyšľaním, strata pamäti, rozmazané videnie alebo strata videnia, znížená sila, zhoršené ovládanie alebo pocity v jednom ramene či nohe, ak sa vám zmení chôdza, strácate rovnováhu (podrobnejšie informácie nájdete v časti 2) (môže postihovať menej ako 1 zo 100 osôb),
- príznaky zápalu pankreasu (pankreatitída), ako sú ťažké a pretrvávajúce bolesti brucha s alebo bez pocitu na vracanie (nauzea) a vracania (môže postihovať až 1 zo 100 osôb),
- dýchavičnosť alebo kašeľ (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- príznaky podobné chrípke nasledované bolestivou červenou až fialovou vyrážkou, ktorá sa rozširuje, a pľuzgiermi, vrátane rozsiahleho odlupovania kože (môže postihovať až 1 zo 100 osôb),
- zmena pociťovania či citlivosti pokožky, predovšetkým na rukách a chodidlách, ako je znecitlivenie, brnenie, pocit pálenia, bolesť, nepohodu alebo slabosť (neuropatia, môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- pocit slabosti (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- zápcha (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- hnačka, vracanie (môže postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- pocit chladu alebo triaška (môže postihovať až 1 z 10 osôb),
- pocit únavy, časté močenie, zvýšený smäd, zvýšený apetít s neplánovanou stratou telesnej hmotnosti, podráždenie (môžu to byť prejavy hyperglykémie, ktoré môžu postihovať až 1 z 10 osôb),
- neobvyklé krvácania alebo hematómy pod kožou, dlhšie ako obvyklé krvácanie po odbere krvi, prípadne máte krvácanie z ďasien (môžu to byť prejavy trombocytopenie, ktoré môžu postihovať až 1 z 10 osôb), bolesti hlavy, závraty, bledosť (môžu to byť prejavy anémie, ktoré môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb),
- rozsiahla vyrážka, vysoká telesná teplota a zväčšené lymfatické uzliny (syndróm DRESS alebo syndróm precitlivenosti na liek) (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov).

Môžu sa u vás vyskytnúť nasledovné vedľajšie účinky:

Nasledujúce vedľajšie účinky sa hlásili pre ADCETRIS používaný samostatne:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížená hladina bielych krviniek,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- pokles telesnej hmotnosti,
- infekcia,

- žalúdočná nevoľnosť,
- bolesť brucha,
- svrbenie,
- bolesti svalov,
- bolesti kĺbov alebo bolestivé, opuchnuté kĺby.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- zápal pľúc,
- bolestivé, krémovo-žlté, vystupujúce škvrny v ústach (afty),
- znížená hladina krvných doštičiek,
- závraty,
- pľuzgierie tvoriace chrasty,
- zvýšená hladina krvného cukru,
- zvýšená hladina pečenejých enzýmov,
- neobvyklá strata vlasov alebo rednutie vlasov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- syndróm lýzy tumoru – potenciálne život ohrozujúci stav pri ktorom môžete pociťovať závraty, potlačené močenie, zmätenosť, vracanie, žalúdočnú nevoľnosť, opuchy, dýchavičnosť alebo poruchy srdcového rytmu,
- nová alebo opakujúca sa infekcia cytomegalovírusom (CMV),
- infekcia krvi (sepsa) a/alebo septický šok (život ohrozujúca forma sepsy),
- Stevensov-Johnsonov syndróm a toxická epidermálna nekrolýza – zriedkavé, závažné poruchy, pri ktorých sa objavujú príznaky podobné chrípke, nasledované bolestivými červenými až fialovými vyrážkami, ktoré sa rozširujú, a pľuzgiermi, vrátane rozsiahleho odlupovania kože
- znížená hladina bielych krviniek s horúčkou,
- poškodenie nervov a nervového obalu (demyelinizačná polyneuropatia).

Neznáme vedľajšie účinky (častosť nemožno odhadnúť z dostupných údajov)

- presakovanie lieku zo žily do okolitých tkanív (nazývané aj extravazácia). Extravazácia môže viesť k začervenaniu kože, bolesti, zmene sfarbenia, opuchu, pľuzgierom, odlupovaniu alebo infekcii hlbších vrstiev kože (celulitída) v mieste alebo okolo miesta infúzie.

Nasledujúce vedľajšie účinky sa hlásili pre ADCETRIS používaný v kombinácii s chemoterapeutikami:

Veľmi časté vedľajšie účinky (môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb)

- znížená hladina bielych krviniek,
- znížená hladina bielych krviniek s horúčkou,
- infekcia horných dýchacích ciest,
- pokles telesnej hmotnosti,
- infekcia,
- žalúdočná nevoľnosť,
- bolesť brucha,
- neobvyklá strata vlasov alebo rednutie vlasy,
- bolesti svalov,
- bolesti kĺbov alebo bolestivé, opuchnuté kĺby,
- závraty,
- znížená chuť do jedla,
- nespavosť,
- bolesť kostí,
- pľuzgierie tvoriace chrasty.

Časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 z 10 osôb)

- infekcia krvi (sepsa) a/alebo septický šok (život ohrozujúca forma sepsy), zápal pľúc,
- bolesť alebo zápal v ústach
- bolestivé, krémovo-žlté, vystupujúce škvrny v ústach (afty),

- znížená hladina krvných doštičiek,
- svrbenie,
- zvýšená hladina krvného cukru,
- zvýšená hladina pečenejých enzýmov.

Menej časté vedľajšie účinky (môžu postihovať až 1 zo 100 osôb)

- syndróm lýzy tumoru – potenciálne život ohrozujúci stav, pri ktorom môžete pociťovať závraty, menej časté močenie, zmätenosť, vracanie, žalúdočnú nevoľnosť, opuchy, dýchavičnosť alebo poruchy srdcového rytmu,
- Stevensov-Johnsonov syndróm – zriedkavá, závažná porucha, pri ktorej sa objavujú príznaky podobné chrípke, nasledované bolestivými červenými až fialovými vyrážkami, ktoré sa rozširujú, a pľuzgiermi, vrátane rozsiahleho odlupovania kože,
- nová alebo opakujúca sa infekcia cytomegalovírusom (CMV).

Ak ste starší pacient (vo veku ≥ 65 rokov), môžu sa u vás vyskytovať závažné vedľajšie účinky častejšie.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať ADCETRIS

Tento liek uchováajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume expirácie, ktorý je uvedený na štítku po EXP. Dátum expirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorené liekovky: Uchováajte v chladničke (2 °C – 8 °C). Nevystavujte mrazu. Uchováajte v pôvodnom balení kvôli ochrane pred svetlom.

Rekonštituovaný/nariedený roztok: Použite ihneď alebo uložte do chladničky (2 °C – 8 °C) a použite do 24 hodín.

Liek nepoužívajte, ak pred podaním v roztoku spozorujete tuhé častice alebo je roztok sfarbený.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Liek zlikviduje lekár alebo zdravotná sestra. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo ADCETRIS obsahuje

- Liečivo je brentuximab vedotin. Každá injekčná liekovka obsahuje 50 mg brentuximab vedotinu. Po nariedení obsahuje každý mililiter 5 mg ADCETRISU.
- Ďalšie zložky sú kyselina citrónová, monohydrát, citrónan sodný, dihydrát, α, α -Trehalóza, dihydrát a Polysorbát 80. Pre viac informácií o sodíku, pozri časť 2.

Ako vyzerá ADCETRIS a obsah balenia

ADCETRIS je biely až špinavobiely (filtračný) koláč alebo prášok na prípravu koncentráту infúzneho roztoku, v sklenenej injekčnej liekovke.

Každé balenie prípravku ADCETRIS obsahuje jednu injekčnú liekovku.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

België/Belgique/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

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

Malta

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

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

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

Norge

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

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

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

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky
<http://www.ema.europa.eu/>

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov:

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Likvidácia

ADCETRIS je určený iba na jednorazové použitie.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

Pokyny pre riedenie

Každú liekovku treba riediť s 10,5 ml vody pre injekcie na výslednú koncentráciu 5 mg/ml. Každá injekčná liekovka je o 10 % preplnená, obsahuje 55 mg ADCETRISU v každej liekovke a poskytuje celkový objem rekonštitúcie 11 ml.

1. Prúd namierte na stenu injekčnej liekovky a nie priamo na hmotu alebo prášok.
2. Rozpúšťanie urýchlite krúživým pohybom liekovky. NETRASTE.
3. Nariedený roztok v injekčnej liekovke je bezfarebný, číry roztok s miernou opalescenciou a koncovou pH hodnotou 6,6.
4. Nariedený roztok v injekčnej liekovke vizuálne skontrolujte, či neobsahuje žiadne cudzorodé tuhé čiastočky a/alebo sfarbenie. V prípade, že áno, liek zlikvidujte.

Príprava infúzneho roztoku

Príslušné množstvo rekonštituovaného ADCETRISU odoberte z liekovky/liekoviek a pridajte do infúzneho vrečka obsahujúceho roztok chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 % NaCl) pre injekcie, čím sa dosiahne koncová koncentrácia 0,4 – 1,2 mg/ml ADCETRISU. Odporúčaný objem zriedovacieho roztoku je 150 ml. Už nariedený ADCETRIS možno tiež zriediť 5 % dextrózou pre injekcie alebo laktátovým Ringerovým roztokom pre injekcie.

Vrečko s roztokom ADCETRISU premiešajte opatrným prevrátením. NETRASTE.

Každá časť odobratého objemu roztoku z injekčnej liekovky, potrebná na riedenie musí byť zlikvidovaná v súlade s miestnymi požiadavkami.

K pripravenému infúznemu roztoku ADCETRISU ani k intravenózne infúznej súprave nepridávajte iné lieky. Infúznu linku prepláchnite po podaní roztokom chloridu sodného 9 mg/ml (0,9 %) pre injekcie, 5 % roztokom dextrózy pre injekcie, alebo laktátovým Ringerovým roztokom pre injekcie.

Po nariedení roztok ADCETRIS okamžite aplikujte s odporúčanou rýchlosťou infúzie.

Celkový čas uchovávania roztoku medzi nariedením a infúziou by nemal prekročiť 24 hodín.