

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TÜFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?"

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

ADCETRIS 50 mg IV infüzyonluk çözelti konsantresi için toz içeren flakon
Steril, Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her bir flakon 50 mg brentuksimab vedotin içerir.

Kullanıma hazırlandıktan sonra (bkz. bölüm 6.6), her mL'si 5 mg brentuksimab vedotin içerir.

ADCETRIS, antimikrotübül ajan monometil auristatin E'ye (MMAE) kovalent bağlı bir CD30 güdümlü monoklonal antikordan (Çin hamsteri over hücrelerinde rekombinant DNA teknolojisi ile üretilen rekombinant kimerik immünoglobulin G1 [IgG1]) oluşan bir antikor-ilaç konjüгатıdır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum 13,2 mg

Yardımcı maddelerin tam listesi için bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti konsantresi tozu.

Beyaz ila kırık beyaz pasta veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

ADCETRIS,

1. otolog kök hücre nakli (ASCT) sonrasında veya
2. ASCT'nin ya da çoklu ajan içeren kemoterapinin tedavi seçeneği olmadığı durumda en az iki seri tedavi sonrasında

nükseden veya tedaviye dirençli CD30 pozitif Hodgkin lenfomalı (HL) yetişkin hastaların tedavisinde endikedir.

ADCETRIS, otolog kök hücre nakli sonrasında relaps veya progresyon riski artan CD30 pozitif Hodgkin lenfomalı yetişkin hastaların tedavisinde endikedir (Bkz bölüm 5.1)

ADCETRIS, kombinasyon kemoterapisi ve/veya otolog kök hücre transplantasyonuna cevapsızlık veya nüks gelişen CD30+ anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde endikedir.

Kutanöz T hücreli lenfoma tanısı konmuş olan ve malign hücrelerde ≥ 5 oranında CD 30 pozitifliği belirlenen olgularda, topikal tedavi seçeneklerinin tüketildiği **vb** en az 2 seri sistemik tedavi (bexaroten, interferon, ekstrakorporeal fotoferez, metotreksat) ile birlikte elektron beam radyoterapi uygulanmış olan veya yukarıda belirtilen tedaviler uygulanmış olup elektron beam radyoterapi için uygun olmayan relaps veya refrakter hastaların tedavisinde endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

Brentuksimab vedotin, anti-kanser ajanlarının kullanımında deneyimli bir hekimin gözetimi altında uygulanmalıdır.

Pozoloji / uygulama sıklığı ve süresi

Önerilen doz, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,8 mg/kg'dır.

Daha önce ADCETRIS tedavisine yanıt veren nüks veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma veya sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastaları için tavsiye edilen başlangıç dozu her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz infüzyon olarak uygulanan 1,8 mg/kg'dır. Alternatif olarak, tedavi tolere edilmiş en son doz ile başlatılabilir (bkz. bölüm 5.1).

Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır (bkz. bölüm 6.6).

Bu tedavinin her bir dozunun uygulanmasından önce tam kan sayımı izlemi yapılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

Hastalar, infüzyon sırasında ve sonrasında izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Hastalık progrese olana ya da kabul edilemez düzeyde toksisite meydana gelene kadar tedaviye devam edilmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Stabil hastalığa ya da daha iyi düzeye ulaşan relaps veya refrakter Hodgkin lenfoma veya sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastaları en az 8 siklus ve en fazla 16 siklus (yaklaşık 1 yıl) tedavi almalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Otolog kök hücre nakli sonrası relaps ya da progresyon riskinde artış olan Hodgkin lenfoma hastalarında ADCETRIS tedavisine, klinik karara göre, otolog kök hücre nakline bağlı iyileşme sürecinden sonra başlanmalıdır. Bu hastalar 16 süklusa kadar tedavi almalıdır (bkz. bölüm 5.1.)

CTCL'si olan hastalara 16 süklusa kadar uygulanmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

- Doz ayarlamaları

Nötropeni

Eğer tedavi sırasında nötropeni gelişirse, bu durum dozlar ertelenerek giderilmelidir. Uygun doz uygulaması önerileri için aşağıda, Tablo 1'e bakınız (ayrıca bkz. 4.4).

Tablo 1: Nötropeni için doz uygulaması önerileri

Nötropenin şiddet derecesi (işaretler ve semptomlar [kısaltılmış CTCAE^a tanımı])	Doz uygulaması programında düzenleme
Derece 1 (<LLN - 1500/mm ³ <LLN - 1,5 x 10 ⁹ /L) veya Derece 2 (<1500 - 1000/mm ³ <1,5 - 1,0 x 10 ⁹ /L)	Aynı doza ve doz programına devam edilir
Derece 3 (<1,000 - 500/mm ³ <1,0 - 0,5 x 10 ⁹ /L) veya Derece 4 (<500/mm ³ <0,5 x 10 ⁹ /L)	Toksisite ≤ Derece 2 olana veya başlangıçtaki düzeye dönene kadar dozlara ara verilir, ardından aynı doz ve programdan tedaviye kaldığı yerden devam edilir ^b . Derece 3 veya Derece 4 nötropeni geliştiren hastalar için sonraki sikluslarda büyüme faktörü desteği (G-CSF veya GM-CSF) göz önünde bulundurulur.

^a. Derecelendirme Ulusal Kanser Derneği (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne (CTCAE v3.0) dayanmaktadır; bkz. Nötrofiller/granülositler; LLN= normalin alt sınırı

^b. Derece 3 veya Derece 4 lenfopeni geliştiren hastalar, ara vermeden tedaviye devam edebilir.

Periferik nöropati

Eğer tedavi sırasında periferik duyuşal veya motor nöropati ortaya çıkar ya da kötüleşirse, uygun doz uygulaması önerileri için aşağıda, Tablo 2'ye bakınız (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 2: Yeni veya kötüleşen periferik duyuşal veya motor nöropati için doz uygulaması önerileri

Periferik duyuşal veya motor nöropati şiddeti (işaretler ve semptomlar [kısaltılmış CTCAE^a tanımı])	Doz ve programda düzenleme
Derece 1 (parestezi ve/veya refleks kaybı var, işlev kaybı yok)	Aynı doza ve programa devam edilir
Derece 2 (işlevleri engelliyor fakat günlük yaşam aktivitelerini etkilemiyor) veya Derece 3 (günlük yaşam aktivitelerini etkiliyor)	Toksisite ≤ Derece 1 olana veya başlangıçtaki düzeye dönene kadar dozlara ara verilir, ardından tedaviye 3 hafta bir 1,2 mg/kg şeklinde azaltılmış doz ile devam edilir
Derece 4 (engelleyici duyuşal nöropati veya hayatı tehdit edici ya da felce giden motor nöropati)	Tedavi kesilir

^a. Derecelendirme Ulusal Kanser Derneği (NCI) Advers Olaylar için Ortak Terminoloji Kriterleri'ne (CTCAE v3.0) dayanmaktadır; bkz. nöropati: motor; nöropati: duyuşal; ve nötropenik ağrı.

Uygulama şekli

Önerilen ADCETRIS dozu, 30 dakika süreyle infüzyon yoluyla uygulanır.

Uygulama öncesinde bu tıbbi ürünün kullanıma hazırlanması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için bkz. bölüm 6.6.

Brentuksimab vedotin hızlı intravenöz enjeksiyon veya bolus şeklinde uygulanmamalıdır. Brentuksimab vedotin, bu amaca tahsis edilmiş bir intravenöz hat yoluyla uygulanmalıdır ve diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır (bkz. bölüm 6.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Böbrek yetmezliği:

Şiddetli böbrek yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,2 mg/kg'dır. Böbrek yetmezliği olan hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Karaciğer yetmezliği:

Karaciğer yetmezliği olan hastalarda önerilen başlangıç dozu, 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon şeklinde uygulanan 1,2 mg/kg'dır. Karaciğer yetmezliği olan hastalar advers olaylar açısından yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 5.2).

Pediyatrik popülasyon:

18 yaşın altındaki pediyatrik hastalarda güvenilirlik ve etkililik saptanmamıştır. Mevcut güncel veriler bölüm 4.8, 5.1 ve 5.2 de sunulmuştur ancak pozolojiye yönelik bir tavsiye verilememektedir.

Klinik dışı çalışmalarda timus deplesyonu gözlenmiştir (bkz. bölüm 5.3).

Geriatrik popülasyon:

Yetişkin hastalarla tutarlı sonuçların alındığı, yaşlı hasta popülasyonunda gerçekleştirilen PK analizlerine (bkz. bölüm 5.2) ve güvenlik profiline göre, 65 yaş ve üzeri hastalar için önerilen doz, yetişkinler için önerilen doz ile aynıdır.

4.3 Kontrendikasyonlar

Etkin maddeye ya da bölüm 6.1'de listelenen yardımcı maddelere karşı aşırı duyarlılıkta kontrendikedir.

Bleomisin ve brentuksimab vedotin kombinasyonunun pulmoner toksisiteye neden olur.

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Progresif multifokal lökoensefalopati

Brentuksimab vedotin ile tedavi edilen hastalarda John Cunningham Virüsü (JCV) reaktivasyonu sonucu progresif multifokal lökoensefalopati (PML) ve ölüm meydana

gelebilir. Önceden çoklu kemoterapi rejimleri aldıktan sonra bu tedaviyi gören hastalarda PML bildirilmiştir. PML latent, JCV reaktivasyonu sonucu ortaya çıkan ve sıklıkla ölümle sonuçlanan, nadir, demiyelinizan bir santral sinir sistemi hastalığıdır.

Hastalar, PML'ye işaret edebilecek yeni veya kötüleşen nörolojik, bilişsel veya davranışsal belirtiler ve semptomlar açısından yakından izlenmelidir. Tüm şüpheli PML olgularında brentuksimab vedotin doz uygulamaları durdurulmalıdır. PML değerlendirmesi için öneriler nöroloji konsültasyonunu, beyine yönelik gadolinyum bazlı kontrast manyetik rezonans görüntüleme incelemesini ve polimeraz zincir reaksiyonu yoluyla beyin-omurilik sıvısında JCV DNA analizini ya da JCV kanıtı için beyin biyopsisini içermektedir. JCV PCR'nin negatif olması PML olasılığını ekarte etmez. Şayet alternatif tanı koyulamıyorsa ek izlem ve değerlendirme gerekebilir. PML tanısı doğrulandığı takdirde brentuksimab vedotin dozları kesilmeli ve bir daha başlanmamalıdır.

Hekim, özellikle, PML'ye işaret eden ve hastanın fark edemeyebileceği semptomlar konusunda dikkatli olmalıdır (örn., bilişsel, nörolojik veya psikiyatrik semptomlar).

Pankreatit

Brentuksimab vedotin ile tedavi edilen hastalarda akut pankreatit gözlenmiştir. Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir.

Hastalar, akut pankreatite işaret edebilecek yeni veya kötüleşen abdominal ağrı açısından yakından izlenmelidir. Hastanın değerlendirmesi fizik muayene, serum amilaz ve serum lipaza yönelik laboratuvar incelemesi ve ultrason gibi abdominal görüntüleme yöntemlerini ve diğer uygun tanısal yöntemleri içerebilir. Tüm şüpheli akut pankreatit olgularında brentuksimab vedotine ara verilmelidir. Akut pankreatit tanısı doğrulandığı takdirde brentuksimab vedotin kesilmelidir.

Pulmoner Toksikite

Brentuksimab vedotin alan hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan pnömonit, interstisyel akciğer hastalığı ve akut solunum distres sendromunu(ARDS) içeren pulmoner toksisite vakaları bildirilmiştir.

Brentuksimab ile bir nedensellik ilişkisi kurulamamış ise de pulmoner toksisite riski göz ardı edilemez. Yeni pulmoner semptomların ortaya çıkması veya var olan semptomların kötüleşmesi durumunda (örn: öksürük, dispne) derhal bir tanı değerlendirmesi gerçekleştirilmeli ve hastalar uygun şekilde tedavi edilmelidir. Değerlendirme sırasında ve semptomlar iyileşene kadar brentuksimab vedotin uygulanmasına ara verilmesi değerlendirilmelidir.

Ciddi enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar

Brentuksimab vedotin ile tedavi edilen hastalarda pnömoni, stafilokokkal bakteriyemi, sepsis/septik şok (ölümle sonuçlanan vakalar dahil) ve herpes zoster, sitomegalovirus (CMV) (reaktivasyon) gibi ciddi enfeksiyonlar ile Pneumocystis jirovecii pnömonisi ve oral kandidiyaz gibi fırsatçı enfeksiyonlar bildirilmiştir. Hastalar tedavi süresince olası ciddi ve fırsatçı enfeksiyonların ortaya çıkması açısından dikkatle izlenmelidir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Ani ve gecikmiş infüzyona bağlı reaksiyonlar (İBR) ve ayrıca anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir.

Hastalar infüzyon sırasında ve sonrasında dikkatle izlenmelidir. Anafilaktik reaksiyon oluşması durumunda brentuksimab vedotin uygulaması derhal ve bir daha başlanmamak üzere kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır.

Eğer infüzyona bağlı reaksiyon ortaya çıkarsa, infüzyona ara verilmeli ve uygun tıbbi tedavi başlatılmalıdır. Semptom giderildikten sonra infüzyona daha düşük bir hızda tekrar başlanabilir. Önceden infüzyona bağlı bir reaksiyon yaşamış olan hastalara, müteakip infüzyonlar için ön ilaç tedavisi uygulanmalıdır. Ön ilaç tedavisi parasetamol, bir antihistaminik ve bir kortikosteroid içerebilir.

Brentuksimab vedotine karşı antikorları olan hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonlar daha sık ve daha şiddetlidir (bkz. bölüm 4.8).

Tümör lizis sendromu

Brentuksimab vedotin ile ilişkili tümör lizis sendromu (TLS) bildirilmiştir. Hızlı büyüyen tümörü ve yüksek tümör yükü olan hastalar, tümör lizis sendromu açısından daha yüksek risk altındadır. Bu hastalar yakından izlenmeli ve en iyi tıbbi uygulamalar doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır. TLS tedavisi agresif hidrasyon, renal fonksiyon izlemi, elektrolit anormalliklerinin düzeltilmesini, anti-hiperürisemik tedaviyi ve destekleyici bakımı içerebilir.

Periferik nöropati

Brentuksimab vedotin tedavisi hem duyuşsal hem de motor periferik nöropatiye neden olabilir. Brentuksimab vedotin ile indüklenen periferik nöropati tipik olarak bu tıbbi ürünün kümülatif maruziyetinin bir etkisi olup, çoğu durumda geri dönüşümlüdür.

Klinik çalışmalarda, hastaların çoğunda, hastalığın semptomlarında gerileme veya iyileşme gözlenmiştir (bkz. bölüm 4.8). Hastalar hipoestezi, hiperestezi, paraestezi, rahatsızlık, yanma hissi, nöropatik ağrı veya güçsüzlük gibi nöropati semptomları açısından izlenmelidir. Yeni veya kötüleşen periferik nöropati yaşayan hastalarda brentuksimab vedotin dozunda erteleme ve azaltma veya tedavinin bırakılması gerekebilir (bkz. bölüm 4.2).

Hematolojik toksisiteler

Brentuksimab vedotin ile Derece 3 veya Derece 4 anemi, trombositopeni ve uzun süreli (≥ 1 hafta) Derece 3 veya Derece 4 nötropeni görülebilir. Her dozun uygulanmasından önce tam kan sayımı izlemi yapılmalıdır. Derece 3 veya Derece 4 nötropeni gelişmesi durumunda, bkz. bölüm 4.2.

Febril nötropeni

Brentuksimab vedotin ile tedavi sonucu febril nötropeni bildirilmiştir (klinik veya mikrobiyolojik olarak belgelenmiş enfeksiyon yokluğunda, nötrofil sayısı $< 1,0 \times 10^9/L$, ateş $\geq 38,5^\circ C$ ile birlikte kökeni bilinmeyen ateş; ref. CTCAE v3). Bu tedavinin her bir dozunun uygulanmasından önce tam kan sayımı izlemi yapılmalıdır. Hastalar, ateş açısından yakından

izlenmelidir ve febril nötropeni geliştiği takdirde en iyi tıbbi uygulamalar doğrultusunda tedavi uygulanmalıdır.

Stevens-Johnson sendromu ve toksik epidermal nekroliz

Brentuksimab vedotin ile Stevens-Johnson sendromu (SJS) ve toksik epidermal nekroliz (TEN) bildirilmiştir. Ölümle sonuçlanan vakalar bildirilmiştir. SJS veya TEN ortaya çıkarsa, brentuksimab vedotin tedavisi kesilmeli ve uygun tıbbi tedavi uygulanmalıdır.

Gastrointestinal Komplikasyonlar

Brentuksimab vedotin ile tedavi edilen hastalarda, bazıları ölümle sonuçlanan bağırsak tıkanması, ileus, enterokolit, nötropenik kolit, erozyon, ülser, perforasyon ve hemoraji içeren gastrointestinal komplikasyonlar rapor edilmiştir. Yeni gastrointestinal semptomların ortaya çıkması veya var olanların kötüleşmesi durumunda derhal tanı değerlendirmesi yapıp uygun tedavi gerçekleştirilmelidir.

Hepatotoksisite

Brentuksimab vedotin ile alanin aminotransferaz (ALT) ve aspartat aminotransferaz (AST) yükselmesi şeklinde hepatotoksisite rapor edilmiştir. Bazıları ölümle sonuçlanan ciddi hepatotoksisite vakaları da meydana gelmiştir. Önceden var olan karaciğer hastalığı, komorbiditeler ve eşzamanlı olarak kullanılan ilaçlar da bu riski artırabilir. Tedavi başlatılmadan önce karaciğer fonksiyon testi yapılmalı ve brentuksimab vedotin alan hastalarda rutin olarak izlenmelidir. Hepatotoksisite yaşayan hastalarda dozun geciktirilmesi veya değiştirilmesi ya da brentuksimab vedotin'in kesilmesi gerekebilir.

Hiperglisemi

Klinik çalışmalar sırasında diyabet öyküsü olan veya olmayan, yüksek vücut kitle indekslerine (VKİ) sahip hastalarda hiperglisemi bildirilmiştir. Ancak, bir hiperglisemi olayı yaşayan tüm hastalar serum glukoz düzeylerini yakından takip ettirmelidir. Gerekli durumlarda anti-diyabetik tedavi uygulanmalıdır.

Böbrek ve karaciğer yetmezliği

Böbrek ve karaciğer yetmezliği olan hastalar ile sınırlı deneyim mevcuttur. Eldeki veriler MMAE klirensinin şiddetli böbrek yetmezliği, karaciğer yetmezliği ve düşük serum albümin konsantrasyonlardan etkilenebileceğine işaret etmektedir (bkz. bölüm 5.2) Biyolojik tıbbi ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

CD30+ CTCL

Mikozis fungoides (MF) ve primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pcALCL) hariç CD30+ CTCL alt tiplerinde tedavi etkisinin boyutu, yüksek dereceli klinik kanıt bulunmadığından dolayı açık değildir. Brentuksimab vedotin ile gerçekleştirilen iki adet tek kollu faz II çalışmasında, Sézary sendromu (SS), lenfomatoid papüloz (LyP) ve mikst CTCL histolojik alt tiplerinde hastalık aktivitesi gösterilmiştir. Bu veriler, etkililik ve güvenliliğin diğer CTCL CD30+ alt tiplerine uyarlanabileceğini öne sürmektedir. Bununla birlikte ADCETRIS, diğer CD30+ CTCL hastalarında bireye dayalı potansiyel yarar-risk oranının dikkatli değerlendirilmesinden sonra dikkatli şekilde kullanılmalıdır (bkz. bölüm 5.1).

Ürün eksipiyanlarındaki sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her dozunda en fazla 2,1 mmol (yani 47 mg) sodyum içermektedir. Kontrollü sodyum diyetinde olan hastalarda bunun göz önünde bulundurulması gerekmektedir.

4.5 Diğer tıbbi ürünlerle etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

CYP3A4 yoluyla metabolize olan tıbbi ürünler ile etkileşim (CYP3A4 inhibitörleri/indükleyicileri)

Brentuksimab vedotinin kuvvetli bir CYP3A4 ve P-gp inhibitörü olan ketokonazol ile birlikte uygulanması sonucunda antimikrotübül ajan MMAE'ye maruziyet yaklaşık %73 artmıştır ve brentuksimab vedotine plazma maruziyeti etkilenmemiştir. Dolayısıyla, brentuksimab vedotinin kuvvetli CYP3A4 ve P-gp inhibitörleri ile bir arada uygulanması, nötropeni insidansını artırabilir. Nötropeni geliştiği takdirde bkz. Tablo 1: Nötropeni için doz uygulaması önerileri (bkz. bölüm 4.2).

Brentuksimab vedotinin kuvvetli bir CYP3A4 indükleyicisi olan rifampisin ile birlikte uygulanması, brentuksimab vedotine plazma maruziyetini etkilememiştir. Farmakokinetik veriler sınırlı da olsa, rifampisin ile birlikte kullanımının, test edilebilen MMAE metabolitlerinin plazma konsantrasyonlarını düşürdüğü görülmüştür.

Bir CYP3A4 substratı olan midazolamın brentuksimab vedotin ile birlikte uygulanması, midazolam metabolizmasını değiştirmemiştir; dolayısıyla, brentuksimab vedotinin, CYP3A4 enzimleri tarafından metabolize olan ilaçlara maruziyeti değiştirmesi beklenmez.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon

Herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar / Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Gebe kalma potansiyeli olan kadınlar brentuksimab vedotin tedavisi sırasında ve tedaviden sonra 6 aya kadar iki adet etkili kontraseptif yöntem kullanılmalıdır.

Gebelik dönemi

Gebe kadınlarda brentuksimab vedotin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar ile yürütülen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3). Brentuksimab vedotin, gebelik döneminde ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkilere neden olabilir.

Brentuksimab vedotin, anneye olan fayda fetüse olan potansiyel riske ağır basmadığı sürece gebelik süresince kullanılmamalıdır. Eğer gebe bir kadının tedavi edilmesi gerekli ise, anne adayını fetüse potansiyel riskler konusunda açıkça bilgilendirilmelidir.

Brentuksimab vedotin ile tedavi gören erkek partnerinden çocuk sahibi olmak isteyen kadınlara ilişkin tavsiyeler için aşağıdaki üreme yeteneği/fertilite bölümüne bakınız.

Laktasyon dönemi

Brentuksimab vedotin/metabolitlerinin hayvan veya insan sütüyle atılımına ilişkin yeterli bilgi bulunmamaktadır. Emzirilen bebekler için risk olasılık dışı bırakılmamaktadır. Emzirmenin bebeğe olan potansiyel riski ve tedavinin anneye olan faydası göz önünde bulundurularak emzirmenin sona erdirilip erdirilmeyeceği veya ADCETRIS tedavisinin sona erdirilip erdirilmeyeceği/ tedaviden kaçınılıp kaçınılmayacağı yönünde bir karar verilmelidir.

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik dışı çalışmalara göre brentuksimab vedotin tedavisi, testiküler toksisite ile sonuçlanabilir ve erkek fertilitasını değiştirebilir. MMAE'nin anöjenik özellikleri olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle, bu ilaç ile tedavi edilen erkeklerin tedaviden önce spermlerinin dondurulması ve saklanması önerilmektedir. Bu ilaç ile tedavi edilen erkeklerin tedavi süresinde ve son dozdan itibaren 6 aya kadar çocuk sahibi olmamaları tavsiye edilir.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

Brentuksimab vedotinin araç ve makine kullanma becerisi üzerinde minör etkileri olabilir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

ADCETRIS'in güvenlilik profili mevcut klinik çalışma verilerine, Tanımlı Hasta Programına (THP) ve günümüze kadar edinilmiş olan pazarlama sonrası deneyime dayanmaktadır. Aşağıda ve Tablo 3'te tanımlanan advers reaksiyonların sıklıkları, klinik çalışmalarda elde edilen verilere dayalı olarak belirlenmiştir.

HL, sALCL ve CTCL çalışmalarında (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001 ve C25007, bkz. bölüm 5.1) monoterapi olarak ADCETRIS'in havuzlanmış veri setinde en sık görülen advers olaylar (\geq %10) enfeksiyonlar, periferik duyuşal nöropati, bulantı, bitkinlik, diyare, pireksi, üst solunum yolu enfeksiyonu, nötropeni, döküntü, öksürük, kusma, artralji, periferik motor nöropati, infüzyona bağlı reaksiyonlar, pirürit, konstipasyon, dispne, kilo kaybı, miyalji ve abdominal ağrı olmuştur.

Ciddi advers reaksiyonlar hastaların %12'sinde gözlemlendi. Nadir görülen ciddi advers ilaç reaksiyonlarının sıklığı < %1'dir.

Advers olaylar brentuksimab vedotin alan hastaların %24'ünün tedaviyi bırakmasına neden oldu.

ADCETRIS (SGN35-006, bkz. bölüm 5.1) ile tekrar tedavi edilen hastalardaki güvenlilik verileri, daha yüksek görülme sıklığına sahip (pivotal faz 2 çalışmalarında %28 vs. %9) ve esas olarak derece 2 olan periferik motor nöropati hariç kombine edilmiş pivotal faz 2 çalışmalarında gözlemlenenler ile tutarlı olmuştur. Ayrıca bu hastalarda artralji, derece 3 anemi ve sırt ağrısı, kombine edilmiş pivotal faz 2 çalışmalarda gözlenen hastalara kıyasla daha sık görülmüştür.

Önerilen doz olan üç haftada bir 1,8 mg/kg ile tedavi edilen, otolog kök hücre nakli yapılmamış nükseden veya tedaviye dirençli HL hastalarındaki güvenlik profili, tek kollu bir faz 4 çalışmada (n=60), faz 1 doz eskalasyon ve klinik farmakoloji çalışmalarında (n=15

hasta) ve Tanımlı Hasta Programında (THP) (n=26) (bkz. bölüm 5.1), pivotal klinik çalışmalardaki güvenilirlik profili ile tutarlıdır.

Advers reaksiyonların tablo halinde listesi

Çok yaygın ($\geq 1/10$), yaygın ($\geq 1/100$ ila $< 1/10$); yaygın olmayan ($\geq 1/1.000$ ila $1/100$); seyrek ($\geq 1/10.000$ ila $1/1.000$); çok seyrek ($\leq 1/10.000$), bilinmiyor (eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor).

Tablo 3: ADCETRIS için advers reaksiyonlar MedDRA Sistem Organ Sınıflaması ve Tercih Edilen Terimler'e göre listelenmiştir.

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Enfeksiyon ^a , üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın:	Herpes zoster, pnömoni, herpes simplex, oral kandidiyaz
Yaygın olmayan:	Pneumocystis jiroveci pnömonisi, stafilokokal bakteriyemi, sitomegalovirüs enfeksiyonu veya reaktivasyonu, sepsis/septik şok
Bilinmiyor:	Progresif multifokal lökoensefalopati
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Nötropeni
Yaygın:	Anemi, trombositopeni
Yaygın olmayan:	Febril nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Yaygın olmayan:	Anafilaktik reaksiyon
Metabolizma ve beslenme bozuklukları	
Yaygın	Hiperglisemi
Yaygın olmayan:	Tümör lizis sendromu
Sinir sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Periferik duyuşal nöropati, periferik motor nöropatisi
Yaygın:	Sersemlik
Yaygın olmayan:	Demyelinizan polinöropati
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Öksürük, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Bulantı, diyare, kusma, konstipasyon, abdominal ağrı
Yaygın olmayan:	Akut pankreatit
Hepatobiliyer hastalıklar	
Yaygın:	Alanin aminotransferaz/aspartat aminotransferaz (ALT/AST) artışı
Deri ve deri altı doku hastalıkları	
Çok yaygın:	Döküntü ^a , prurit
Yaygın:	Saç dökülmesi
Yaygın olmayan:	Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet bozuklukları, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Miyalji, artralji
Yaygın:	Sırt ve bel ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk, pireksi, infüzyona bağlı reaksiyonlar ^a
Yaygın:	Titreme
Araştırmalar	
Çok yaygın:	Kilo kaybı

^aOrtak tercih edilen terminolojiyi temsil eder.

Seçili advers olayların tanımı

Nötropeni

Klinik çalışmalarda, nötropeni hastaların %14'ünde doz ertelemelerine neden olmuştur. Derece 3 nötropeni hastalarının %13'ünde ve derece 4 nötropeni hastalarının %5'inde görülmüştür. Hiçbir hastada dozun azaltılması veya nötropeni tedavisini bırakılması ihtiyacı olmamıştır.

Bu tedavi ile şiddetli ve uzun süreli (≥ 1 hafta) nötropeni ortaya çıkabilir ve bu da hastalarda ciddi enfeksiyonların gelişme riskini artırır. Febril nötropeni hastaların $< 1\%$ 'inde rapor edilmiştir (bkz. bölüm 4.2).

Pivotal faz 2 popülasyonunda (SG035-0003 ve SG035-0004), Derece 3 veya Derece 4 nötropenin medyan süresi sınırlıdır (1 hafta); hastaların %2'sinde ≥ 7 gün süren Derece 4 nötropeni görülmüştür. Pivotal faz 2 popülasyonunda Derece 3 veya Derece 4 nötropeni olan hastaların yarısından azında zamansal ilişkili enfeksiyonlar belirtilmiş ve zamansal ilişkili enfeksiyonların büyük kısmı Derece 1 veya Derece 2 olmuştur.

Ciddi enfeksiyonlar ve fırsatçı enfeksiyonlar

Klinik çalışmalarda hastaların %10'unda ciddi ve fırsatçı enfeksiyonlar görülmüştür, hastaların %1'inden azında sepsis ve septik şok görülmüştür. En sık bildirilen fırsatçı enfeksiyonlar herpes zoster ve herpes simplex olmuştur.

Periferik nöropati

Klinik çalışmalarda popülasyonun %59'unda tedavi sırasında gelişen nöropati ve %14'ünde periferik motor nöropati ortaya çıkmıştır. Periferik nöropati hastaların %15'inde tedaviyi bırakmaya, %15'inde doz azaltılmasına ve %17'sinde doz ertelemesine neden olmuştur. Periferik nöropati görülen hastalarda periferik nöropatinin ilk başladığı tarihten itibaren geçen medyan süre 12 haftadır. Periferik nöropatiye bağlı olarak tedaviyi bırakan hastalar için medyan süre 12 siklus olarak rapor edilmiştir.

Pivotal faz 2 (SG035-0003 ve SG035-0004) çalışmalarında ve randomize faz 3 (SGN35-005 ve C25001) çalışmalarında periferik nöropati deneyimleyen hastalar arasında tedavi sonu ile son değerlendirme arasındaki medyan süre yaklaşık 48,9 hafta ile 98 haftadır. Son değerlendirmenin yapıldığı zamanda periferik nöropati deneyimleyen hastaların çoğunda (%82-85) periferik nöropati semptomlarında iyileşme ya da düzelme olmuştur. Tüm olaylarda iyileşme ya da düzelmenin ilk başladığı tarihten itibaren geçen medyan süre 16 hafta ile 23,4 haftadır.

Brentuksimab vedotin ile yeniden tedavi gören, nükseden ve tedaviye dirençli klasik Hodgkin lenfoma ve sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında (SGN35-006), son

değerlendirmede hastaların çoğunluğunda (%80) periferik nöropati semptomlarında gerileme veya iyileşme gözlenmiştir.

İnfüzyona bağlı reaksiyonlar

Hastaların %13'ünde baş ağrısı, döküntü, sırt ağrısı, kusma, titreme, bulantı, dispne, kaşıntı ve öksürük gibi infüzyona bağlı reaksiyonlar bildirilmiştir.

Anafilaktik reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bir anafilaktik reaksiyonun semptomları, bunlarla sınırlı olmamak üzere ürtiker, anjiyoödem, hipotansiyon ve bronkospazmı içerir.

İmmünojenisite

Klinik çalışmalarda, hastalar periyodik olarak duyarlı bir elektrokemiluminesan immunoassay yöntemi kullanarak brentuksimab vedotin antikoru açısından test edildi. Anlık olarak pozitif veya negatif test sonuçları elde edilen hastalarla kıyaslandığında brentuksimab vedotin antikoru ile tedavi gören hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonlarda yüksek insidans görülmüştür.

Brentuksimab vedotin antikoru varlığı, serum brentuksimab vedotin düzeylerinde klinik açıdan anlamlı azalmalar ile korelasyon göstermemiştir ve brentuksimab vedotinin etkililiğinde azalmaya neden olmamıştır. Brentuksimab vedotine yönelik antikoru varlığı, kesin olarak bir infüzyona bağlı reaksiyonun gelişimini öngörmezken; geçici olarak pozitif anti ilaç antikoru (AİA) olan hastalarla ve hiçbir zaman AİA pozitif olmayan hastalarla karşılaştırıldığında, sürekli pozitif anti ilaç antikoru olan hastalarda infüzyona bağlı reaksiyonların insidansı daha yüksek olmuştur.

AİA pozitif olduğu teyit edilen pediatrik hastalarda brentuksimab vedotinin klirensinde artma trendi görülmüştür. 12 yaşından küçük hiçbir hastada (11 hastanın 0'ı) ve 12 yaş ve üzerinde olan hastaların 2'sinde (23 hastanın 2'si) AİA sürekli pozitif olmuştur.

Pediyatrik popülasyon

Güvenlilik nükseden ve tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma ve sALCL olan 7-17 yaş aralığındaki pediatrik hastalarda (n=36) faz 1/2 çalışması ile değerlendirilmiştir (bkz. Bölüm 5.1.). Bu çalışmadaki 36 hastada herhangi bir yeni güvenlik şüphesi rapor edilmemiştir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz aşımı ve tedavisi

Brentuksimab vedotin doz aşımı için bilinen bir antidot yoktur. Doz aşımı durumunda hastalar başta nötropeni olmak üzere advers reaksiyonlara karşı yakından izlenmelidir ve destekleyici tedavi uygulanmalıdır (bkz. bölüm 4.4).

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1. Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar; diğer antineoplastik ajanlar; monoklonal antikörler

ATC kodu: L01XC12

Etki mekanizması

Brentuksimab vedotin, bir antineoplastik ajan veren antikör ilaç konjugatıdır (ADC); bu antineoplastik ajan, CD30 ekspresyon eden tümör hücrelerinde selektif olarak apoptotik hücre ölümüne neden olur. Klinik dışı veriler, brentuksimab vedotinin biyolojik aktivitesinin çok adımlı bir süreçle meydana geldiğini göstermektedir. ADC'nin hücre yüzeyinde CD30'a bağlanması, ADC-CD30 kompleksinin internalizasyonunu başlatır, bu daha sonra lizozomal kompartmana iletilir. Hücre içinde tanımlanmış tek aktif tür olan MMAE, proteolitik ayrılma ile salınır. MMAE'nin tübülüne bağlanması, hücre içindeki mikrotübül ağını bozar, hücre döngüsünün durmasını indükler ve CD30 ekspresyon eden tümör hücrelerin apoptotik hücre ölümüne neden olur.

Klasik Hodgkin lenfoma, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma ve kütanöz t hücreli lenfomaların alt türleri [Mikozis fungoides (MF) ve primer kütanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma (pcALCL) dahil] CD30'u antijen olarak malign hücrelerinin yüzeyinde ekspresyon ederler. Bu ekspresyon hastalığın evresinden, tedavinin basamağından ve nakil durumundan bağımsızdır. Bu özellikler CD30'u terapötik müdahale için hedef kılar. CD30 hedefli etki mekanizması nedeniyle brentuksimab vedotin, kemo-dirençli aşabilir çünkü çoklu ajanlı kemoterapiye dirençli olan hastalarda CD30, önceki nakil durumu fark etmeksizin sürekli olarak ekspresyon eder. Brentuksimab vedotinin CD30 hedefli mekanizması, klasik Hodgkin lenfoma, sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma ve CD30+ kütanöz T hücreli lenfomalarda CD30'un tutarlı ekspresyonu, tedavi spektrumları ve çoklu tedavi sırasındaki CD30 pozitif malignitelerdeki çoklu tedavi serilerini takip eden klinik bulgular, brentuksimab vedotinin otolog kök hücre transplantı olsun olmasın nükseden veya tedaviye dirençli klasik HL'de, sALCL'de ve CD30 + CTCL hastalarında en az 1 seri sistemik tedavi sonrası kullanımına yönelik biyolojik kanıt sağlar.

Etki mekanizmasına diğer antikörlerle ilişkili fonksiyonların katkısı dışlanmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

Faz 1, tek kollu, açık etiketli, çok merkezli kardiyak güvenlilik çalışması kapsamında 3 haftada bir 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilen 52 hastadan CD30 ekspresyon eden hematolojik maligniteleri olan kırk altı (46) hasta değerlendirilmiştir. Birincil amaç, brentuksimab vedotinin kardiyak ventriküler re-polarizasyon üzerindeki etkisi değerlendirmek olmuş ve önceden tanımlanmış olan birincil analiz, QTc değerinde başlangıçtan, 1. siklustaki çoklu zaman noktaları arasında değişikliği içermiştir.

QTc üzerindeki etkinin üst %90 güven aralığı (GA) Siklus 1 ve Siklus 3 başlangıç sonrası zaman noktalarının her biri için <10 milisaniye olmuştur. Bu veriler, CD30 ekspresyon eden maligniteleri olan hastalarda 3 haftada bir 1,8 mg/kg dozunda uygulanan brentuksimab vedotine bağlı olarak klinik olarak anlamlı QT uzamasının olmadığına işaret etmektedir.

Klinik etkililik

Hodgkin lenfoma

Çalışma SG035-0003

Brentuksimab vedotinin tek ajan olarak etkililiği ve güvenliliği açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir pivotal çalışmada, nükseden veya tedaviye dirençli 102 Hodgkin lenfoma hastasında değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti için bkz. Tablo 4.

Tablo 4: Faz 2 nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma çalışmasında başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti

Hasta karakteristikleri	N = 102
Medyan yaş, yıl (aralık)	31 yıl (15-77)
Cinsiyet	48 E (%47)/54 K (%53)
ECOG durumu	
0	42 (%41)
1	60 (%59)
Önceden otolog kök hücre nakli	102 (%100)
Önceki kemoterapi rejimleri	3,5 (1-13)
Otolog kök hücre nakli ile ilk post-transplant nükse kadar geçen süre	6,7 ay (0-131)
Histolojik olarak doğrulanan CD30 eksprese eden hastalık	102 (%100)
Hastalık karakteristikleri	
Birinci basamak tedaviye primer dirençli ^a	72 (%71)
En yakın tarihli tedaviye dirençli	43 (%42)
Başlangıçtaki B semptomları	35 (%33)
İlk tanı zamanında Evre III	27 (%26)
İlk tanı zamanında Evre IV	20 (%20)

^a. Primer dirençli Hodgkin lenfoma şu şekilde tanımlanmaktadır: birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde tam remisyon olmaması veya progresyon olması.

18 hasta (%18) 16 siklus brentuksimab vedotin almıştır; alınan medyan siklus sayısı 9'dur (1 ile 16 aralığında).

Brentuksimab vedotin tedavisine yanıt Malign Lenfoma için Yenilenmiş Yanıt Kriterleri (Cheson, 2007) kullanılarak, Bağımsız İnceleme Kuruluşu (BİK) tarafından değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı, göğüs, boyun, batin ve pelvisin spiral BT'si, PET taramaları ve klinik veriler ile incelenmiştir. Yanıt değerlendirmeleri siklus 2, 4, 7, 10, 13 ve 16'da ve PET ile siklus 4 ve 7'de değerlendirilmiştir.

BİK değerlendirmesine göre objektif yanıt oranı (OYO) %75 bulunmuş (tedavi amaçlı [ITT] kümedeki 102 hastanın 76'sı) ve tümör küçülmesi hastaların %94'ünde elde edilmiştir. Tam remisyon (CR) oranı %33 bulunmuştur (ITT kümesindeki 102 hastanın 34'ü). Medyan genel sağkalım (OS) 40,5 ay olmuştur (ilk dozdan itibaren medyan gözlem zamanı [ölüme veya son iletişime kadar geçen süre] 35,1 ay (1,8 ila 72,9+ ay aralığı)). 5. yılda tahmin edilen genel sağkalım oranı %41 (%95 güven aralığı [%31-%51]). Araştırmacı değerlendirmeleri genellikle taramaların bağımsız incelemesi ile uyumlu olmuştur. Tedavi edilen hastalar arasında yanıt veren 8 hasta allojeneik kök hücre nakli almaya devam etmiştir. Daha fazla etkililik sonucu için bkz. Tablo 5.

Tablo 5: Üç haftada bir 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilen nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

En iyi klinik yanıt (N = 102)	BİK N (%)	%95 GA
Objektif yanıt oranı (CR + PR)	76 (75)	64,9, 82,6
Tam remisyon (CR)	34 (33)	24,3, 43,4
Kısmi remisyon (PR)	42 (41)	NA
Hastalık kontrol oranı (CR + PR + SS)	98 (96)	90,3, 98,9
Yanıt süresi	Medyan / BİK	%95 GA
Objektif yanıt oranı (CR + PR) ^a	6,7 ay	3,6, 14,8
Tam remisyon (CR)	27,9 ay	10,8, NE ^b
Genel sağkalım		%95 GA
Medyan	40,5 ay	28,7, 61,9
Tahmin edilen 5 yıllık genel sağkalım oranı	%41	%31, %51

^a. BİK'e göre objektif yanıt (OR) ulaşan hastalar için DOR aralığı 1,2+ ay ila 43+ ay ve ilk dozdan sonra medyan takip süresi 9,0 ay.

^b. Hesaplanamaz.

Açıklayıcı bir hasta içi analiz, SG035-0003 klinik çalışması kapsamında brentuksimab vedotin ile tedavi edilen Hodgkin lenfoma hastalarının yaklaşık %64'ünün, en yakın tarihli önceki tedavi basamağına kıyasla daha uzun progresyonsuz sağkalım (PFS) ile ölçüldüğü üzere klinik faydada artış yaşadığını göstermiştir.

Başlangıçta B semptomları olan 35 hastanın (%33) 27'sinde (%77), brentuksimab vedotine başlandıktan sonraki 0,7 aylık medyan sürede tüm B semptomlarında iyileşme olmuştur.

Kök Hücre Nakli (SCT) Adayı Olmayan HL Hastalarında Veriler

Çalışma C25007

Daha önce en az 1 kemoterapötik rejim almış ve brentuksimab vedotin ile tedavinin başlatılma zamanında SCT ya da çok ajanlı kemoterapi için uygun bulunmayan, relapsta seyreden ya da refrakter HL'li hastalarda (n=60) faz 4, tek kollu bir çalışma yürütülmüştür.

Medyan siklus sayısı 7'dir (aralık, 1 ila 16 siklus). Hastalar her 3 haftada bir 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilmiştir. BİK'e göre, ITT popülasyonunda objektif yanıt oranı (ORR) %50'dir (%95 CI [%37, %63]). En iyi genel yanıt CR 7 hasta için bildirilmiştir (%12); PR 23 hasta için bildirilmiştir (%38). Bu 30 hasta arasında, ilk dozdan en erken PR veya CR'ye kadar geçen süre olarak tanımlanan yanıt kadar geçen medyan süre 6 haftadır (aralık, 5 ila 39 hafta). İlk dozdan klinik en iyi yanıt CR veya PR'ye kadar geçen süre olarak tanımlanan en iyi genel yanıt kadar geçen medyan süre 11 haftadır (aralık, 5 ila 60 hafta). Yirmi sekiz hasta (%47) medyan 7 brentuksimab vedotin tedavisi siklusundan (aralık, 4 ila 16 siklus) sonra SCT almıştır. Ardışık olarak SCT almayan 32 hasta da (%53) medyan 7 siklus (aralık, 1 ila 16 siklus) brentuksimab vedotin almıştır.

Çalışmanın 60 hastasından 49 hasta (%82) daha önce >1 kanserle ilişkili tedavi alırken, 11 hasta (%18) daha önce 1 kanserle ilişkili tedavi almıştır. BİK'e göre ORR daha önce >1 kanserle ilişkili tedavi almış hastalar için %51 (%95 CI [%36, %66]) iken, daha önce 1 kanserle ilişkili tedavi almış hastalar için %45'dir (%95 CI [%17, %77]). Daha önce >1 kanserle ilişkili tedavi almış hastalar için en iyi genel yanıt CR 6 hasta (%12) için bildirilmiştir; PR 19 hasta (%39) için bildirilmiştir. Daha önce 1 kanserle ilişkili tedavi gören hastalar için CR 1 hasta (%9) için bildirilirken, PR 4 hasta (%36) için bildirilmiştir. Daha önce >1 basamak tedavi gören 49 hastadan 22 hasta (%45) ardışık SCT almıştır; daha önce 1 tedavi almış hastadan 6 hasta (%55) ardışık SCT almıştır.

Faz 1 doz artırma ve klinik farmakoloji çalışmalarında (n=15) ve Tanımlı Hasta Programında (THP) (n=26) önceden otolog kök hücre nakli yapılmamış ve üç haftada bir 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilmiş nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarından veriler toplanmıştır.

Başlangıçtaki hasta karakteristikleri, ilk brentuksimab vedotin uygulamasından önceki birden fazla kemoterapi rejimleri ile başarısızlık göstermiştir (medyan of 3, aralık 1 ila 7). Hastaların %59'unda ilk tanı zamanında ilerlemiş evre hastalık (evre III veya IV) söz konusu olmuştur.

Bu faz 1 çalışmaların sonuçları ve Tanımlı Hasta Programı (THP) deneyiminden edinilen sonuçlar, brentuksimab vedotinin medyan 5 siklusundan sonra araştırmacının değerlendirdiği %54'lük objektif yanıt oranının ve %22'lik tam remisyon oranının gösterdiği üzere, önceden Otolog kök hücre nakli almamış nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarında klinik olarak anlamlı yanıtların elde edilebileceğini ortaya koymuştur.

Çalışma SGN35-005

Brentuksimab vedotinin etkililiği ve güvenliliği otolog kök hücre nakli sonrası relaps ya da progresyon riski taşıyan 329 Hodgkin lenfoma hastasıyla yapılan randomize, çift-kör, plasebo-kontrollü, 2 gruplu çok merkezli bir çalışmada değerlendirildi. Progresif multifokal lökoensefalopati öyküsü dahil, bilinen serebral/meningeal hastalığı olan olgular çalışmaya dahil edilmedi. Hasta özellikleri için Tablo 6'ya bakınız. 329 hastanın 165'i tedavi grubuna, 164'ü plasebo grubuna randomize edildi. Çalışmada hastaların ilk dozlarını otolog kök hücre nakli sonrası iyileşmelerinin ardından almaları gerekiyordu (otolog kök hücre naklinden 30-45 gün sonra). Hastalar 3 haftada bir 16 sıklusa kadar 30 dakika süreyle intravenöz yoldan 1,8 mg/kg ADCETRIS veya eşdeğer plasebo ile tedavi edildi.

Çalışmaya katılması uygun olan hastalarda aşağıdaki risk faktörlerinden en az birinin olması gerekiyordu:

- * Birinci sıra tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma
- * Birinci sıra tedavinin sonundan itibaren < 12 ayda görülen relaps veya progresif Hodgkin lenfoma
- * Nodal kitlenin bitişik yaşamsal organlara ektranodal uzanması gibi otolog kök hücre nakli relapsı öncesindeki ektranodal tutulum

Tablo 6. Faz 3 Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Hodgkin Lenfoma Çalışmasındaki Başlangıç Hasta ve Hastalık Özelliklerine Ait Özet

Hasta özellikleri	Brentuksimab vedotin N=165	Plasebo N=164
Medyan yaş (aralık)	33 (18-71)	32 (18-76)
Cinsiyet	76 E (%46)/89K (%54)	97 E(%59)/67 K (%41)
ECOG durumu		
0	87 (%53)	97 (%59)
1	77 (%47)	67 (%41)
2	1 (%1)	0
Hastalık özellikleri		
Daha önceki kemoterapi tedavi programlarının medyan sayısı (aralık)	2 (2-8)	2 (2-7)

Hodgkin lenfoma tanısından ilk doza kadar geçen medyan süre (aralık)	18,7 ay (6,1-204,0)	18,8 ay (7,4-180,8)
Başlangıç Hodgkin lenfoma tanısındaki hastalık evresi		
Evre I	1 (%1)	5 (%3)
Evre II	73 (%44)	61 (%37)
Evre III	48 (%29)	45 (%27)
Evre IV	43 (%26)	51 (%31)
Bilinmeyen	0	2 (%1)
Otolog Kök Hücre Nakli öncesi PET taraması durumu		
FDG-AVID	64 (%39)	51 (%31)
FDG-NEGATİF	56 (%34)	57 (%35)
YAPILMADI	45 (%27)	56 (%34)
Otolog Kök Hücre Nakli relapsı öncesinde ektranodal tutulum	54 (%33)	53 (%32)
B semptomları ^a	47 (%28)	40 (%24)
Otolog Kök Hücre Nakli öncesi kurtarma tedavisine verilen en iyi yanıt		
Tam yanıt	61 (%37)	62 (%38)
Parsiyel yanıt	57 (%35)	56 (%34)
Stabil yanıt	47 (%28)	46 (%28)
Birinci sıra standart kemoterapinin sonundan itibaren Hodgkin lenfomadaki durum		
Dirençli	99 (%60)	97 (%59)
< 12 ayda ortaya çıkan direnç	53 (%32)	54 (%33)
12 ≥ ayda ortaya çıkan relaps	13 (%8)	13 (%8)
^a Dirençli hastalık veya birinci sıra tedavi sonrasında progresyon ya da relaps görüldükten sonra		
^b Randomizasyondaki katmanlandırma faktörleri		

Etkililik sonuçları tablo 7'de gösterilmiştir. Birincil sonlanım noktası olan progresyonsuz sağkalıma(PFS) ulaşılmış ve tedavi grubundaki 18,8 aylık medyan PFS farklılığı gösterilmiştir.

Tablo 7. Otolog Kök Hücre Nakli Sonrasında Relaps veya Progresyon Riski Artmış 3 Haftada Bir 1,8 mg/kg Brentuksimab Vedotin ile Tedavi Edilen Hodgkin Lenfoma Hastalarında Elde Edilen Etkililik Bulguları

	Brentuksimab Vedotin (N= 165)	Plasebo (N= 164)	Katmanlandırılmış Tehlike Oranı
Progresyonsuz sağkalım	BİK* ^a e göre medyan		
	42,9 ay (%95 GA [30,4-42,9])	24,1 ay (%95 GA [11,5-])	0,57 %95 GA [0,40-0,81] Katmanlandırılmış log-sıralama testi p= 0,001
	Araştırmacıya göre medyan		
	Ulaşılamadı (%95 GA [26,4 -])	15,8 ay (%95 GA [8,5	0,5 (%95 GA [0,36,

		-]	0,70] ^b
Genel Sağlıkım	Ölüm Sayısı (%)		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (%95 GA [0,67, 1,97])
^a Birincil analiz sırasında her iki grupta da medyan takip süresi 30 aydı (aralık, 0-50) ^b Araştırmacıya Göre Progresyonsuz Sağlıkım (PFS) için katmanlandırılmış log-sıralama testi yapılmamıştır. * BİK = Bağımsız İnceleme Kurumu (Independent Review Facility)			

Önceden belirlenmiş BİK'e göre PFS alt grup analizleri, hastanın otolog kök hücre nakli öncesi kurtarma tedavisine verdiği en iyi yanıt, birinci sıra tedavi sonrası Hodgkin lenfomanın durumu, yaş, cinsiyet, başlangıç kilosu, başlangıç ECOG performans durumu, otolog kök hücre nakli öncesi alınan tedavilerin sayısı, coğrafik bölge, otolog kök hücre nakli öncesi PET durumu, birinci sıra tedavi başarısızlığa uğradıktan sonraki B semptomu durumu ve otolog kök hücre nakli öncesi ektranodal hastalık durumuna göre yapıldı. Analizlerde ≥ 65 yaş üzeri hastalar (n=8) hariç brentuksimab vedotin alan hastalarda plasebo alan hastalara kıyasla fayda olduğuna dair tutarlı bir eğilim gözlemlendi.

Tedavi grubu ile plasebo grubu arasında yaşam kalitesinde farklılık gözlenmedi. Medikal kaynaklardan faydalanılan (MRU) analizlerde hastane yatışları ve ayakta tedavi ziyaretlerinin yanı sıra hastalar ve bakıcılarının işe/diğer faaliyetlere gitmediği gün sayısının relaps riski artmış olan Hodgkin lenfoma hastalarında plaseboya kıyasla daha düşük olduğunu gösterdi.

Üç yıllık takip sonrasında yapılan güncellenmiş bir analizde BİK'e göre PFS'de saptanan iyileşmenin devam ettiği gözlenmiştir (HR = 0,58 [%95 GA (0,41, 0,81)]).

Post-hoc Risk Faktörü Analizleri

Risk artışının (risk faktörleri sayısı) klinik fayda üzerindeki etkisini değerlendirmek amacıyla *post-hoc* analizler yapıldı (Tablo 8). Bu analizlerdeki temsili risk faktörleri şunlardı:

- < 12 ayda gözlenen Hodgkin lenfoma veya birinci sıra tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma
- BT ve/veya PET tarama ile saptandığı üzere en son yapılan kurtarma tedavisine verilen en iyi parsiyel yanıt veya stabil hastalık yanıtı
- Otolog kök hücre nakli öncesi relapsta ektranodal hastalık
- Otolog kök hücre nakli öncesi relapsta B semptomları
- Daha önceki iki veya daha fazla kurtarma tedavisi

Bu *post-hoc* analizlerin bulguları iki veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalarda klinik faydada artış olduğunu, ancak risk faktörlerinin herhangi birine dayalı farklılık olmadığını ortaya koymaktadır. Relaps veya progresyona yönelik bir risk faktörü bulunan hastalarda PFS ya da OS açısından fayda gözlenmemiştir.

Tablo 8. Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası Faz 3 Çalışmasındaki Risk Faktörü Sayısına Göre BİK (bağımsız inceleme kurumu)'na Göre PSF ve OS ile İlgili Özet

BİK (bağımsız inceleme kurumu)'na Göre Progresyonsuz Sağkalm						
	Risk Faktörü Sayısı =1		Risk Faktörü Sayısı ≥ 2		Risk Faktörü Sayısı ≥ 3	
	Brentuksimab Vedotin N= 21	Plasebo N = 28	Brentuksimab Vedotin N= 144	Plasebo N = 136	Brentuksimab Vedotin N= 82	Plasebo N = 84
Hastalık progresyonu veya ölüm gözlenen hasta sayısı ^a (%)	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)
Katmanlandırılmış Tehlike Oranı	1,65 (%95 GA [0,60, 4,55]) ^b		0,49 (%95 GA [0,34, 0,71])		0,43 (%95 GA [0,27, 0,68])	
Genel Sağkalm						
	Risk Faktörü Sayısı =1		Risk Faktörü Sayısı ≥ 2		Risk Faktörü Sayısı ≥ 3	
	Brentuksimab Vedotin N= 21	Plasebo N = 28	Brentuksimab Vedotin N= 144	Plasebo N = 136	Brentuksimab Vedotin N = 82	Plasebo N = 84
Ölüm sayısı ^c (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Katmanlandırılmış Tehlike Oranı	7,94 (%95 GA [0,93, 68,06]) ^b		0,94 (%95 GA [0,53, 1,67])		0,92 (%95 GA [0,45, 1,88])	

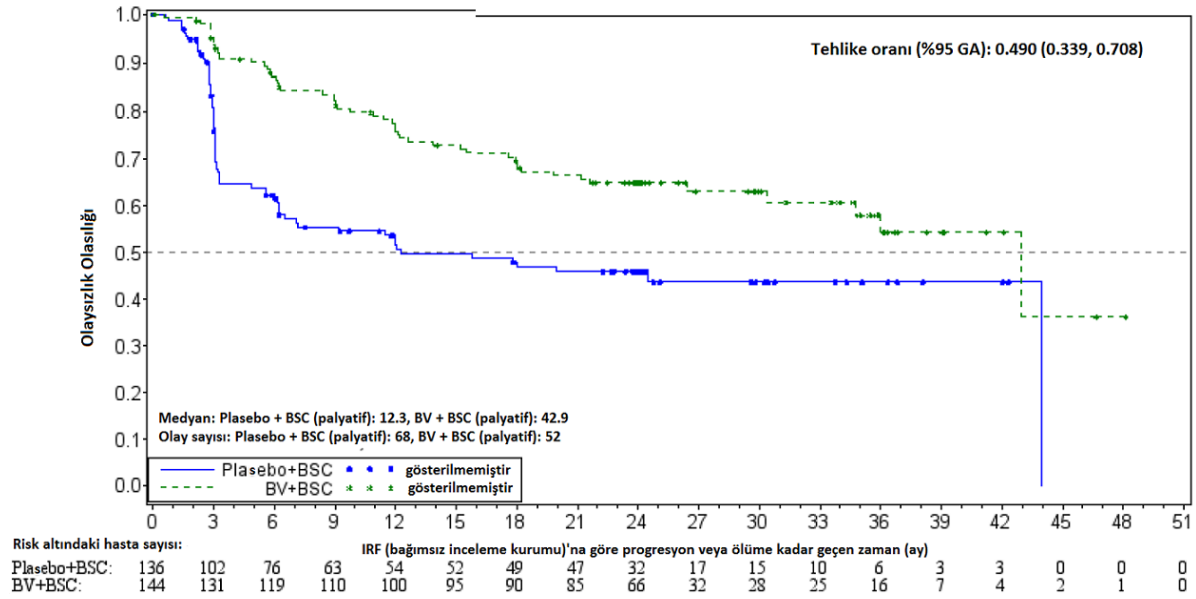
^a Önceden progresyon veya atlanan birden fazla değerlendirme ziyareti olmadan ölüm

^b Katmanlandırılmamış analizden elde edilen bulguları içerir

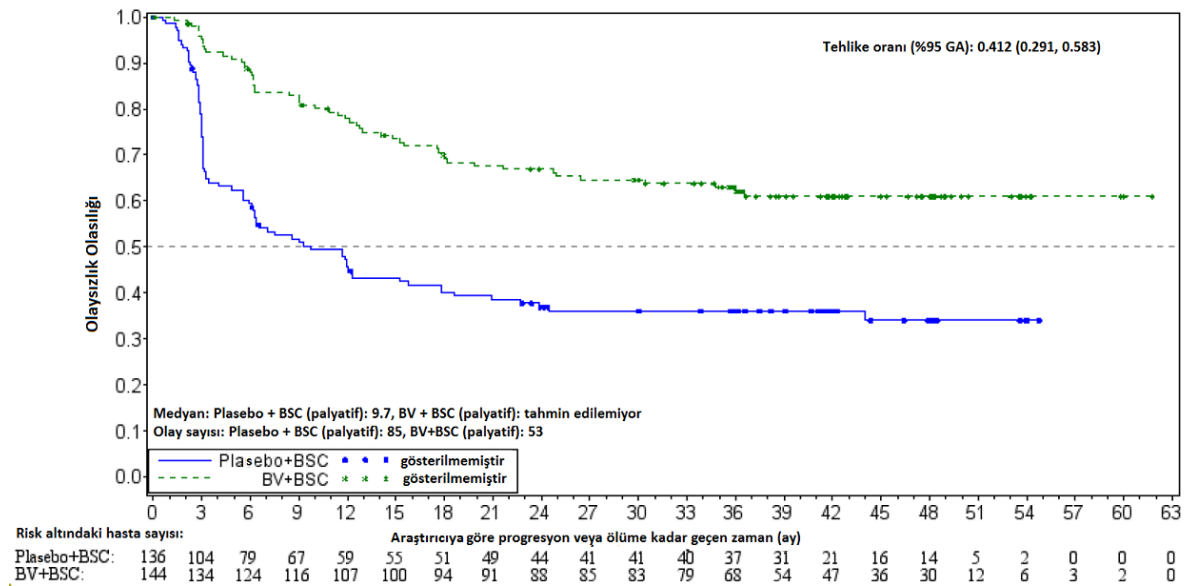
^c Olaylar herhangi bir nedenden dolayı ölümdür

İki veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalarda yapılan güncellenmiş analiz (3 yıllık takip) sırasında BİK (bağımsız inceleme kurumu)'na göre PFS tehlike oranı 0,49 (%95 GA [0,34, 0,71]), araştırmacıya göre PFS tehlike oranı ise 0,41 (%95 GA [0,29, 0,58]) idi (Bkz. Şekil 1 ve 2).

Şekil 1: ≥ 2 Risk Faktörü Bulunan Hastalarda BİK (bağımsız inceleme kurumu)'na Göre PFS'ye Ait Kaplan-Meier Grafiği



Şekil 2: ≥ 2 Risk Faktörü Bulunan Hastalarda Araştırmacıya Göre PFS'ye Ait Kaplan-Meier Grafiği



Çalışma SGN35-006 (Yeniden Tedavi Çalışması)

Daha önce brentuksimab vedotin ile tedaviye yanıt vermiş (tam remisyon veya kısmi remisyon) hastalarda yeniden tedavinin etkililiği faz 2, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nüks eden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfomalı 20 hasta, her 3 haftada bir 30 dakika intravenöz yolla uygulanan 1,8 mg/kg'lık başlangıç dozunda ve bir hasta 1,2 mg/kg'lık başlangıç dozunda ADCETRIS almıştır. Medyan siklus sayısı 7'dir (aralık, 2 ila 37 siklus). Brentuksimab vedotin yeniden tedavisi ile %60'luk bir objektif yanıt oranı ile Hodgkin lenfomalı değerlendirilebilir 20 hastadan 6 hasta (%30) tam remisyon elde ederken, 6 hasta (%30) kısmi remisyon elde etmiştir. Medyan yanıt süresi objektif yanıt (tam remisyon + kısmi remisyon) ve tam remisyon elde eden hastalarda sırasıyla 9,2 ve 9,4 aydır.

Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma

Çalışma SG035-0004

Brentuksimab vedotinin tek ajan olarak etkililiği ve güvenliliği açık etiketli, tek kollu, çok merkezli bir çalışmada, nükseden veya tedaviye dirençli 58 sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastasında değerlendirilmiştir. Başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti için bkz. Tablo 9.

Tablo 9: Faz 2 nükseden veya tedaviye dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma çalışmasında başlangıçtaki hasta ve hastalık karakteristiklerinin özeti

Hasta karakteristikleri	N = 58
Medyan yaş, yıl (aralık)	52 yıl (14-76)
Cinsiyet	33 E (%57)/25 K (%43)
ECOG durumu ^a	
0	19 (%33)
1	38 (%66)
Önceden otolog kök hücre nakli	15 (%26)
Önceki kemoterapi rejimleri	2 (1-6)
Histolojiyle doğrulanan CD30 ekspres eden hastalık	57 (%98)
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-negatif hastalık	42 (%72)
Hastalık karakteristikleri	
Birinci basamak tedaviye primer dirençli ^b	36 (%62)
En yakın tarihli tedaviye dirençli	29 (%50)
En yakın tarihli tedaviye nüks	29 (%50)
Başlangıçtaki B semptomları	17 (%29)
İlk tanı zamanında Evre III	8 (%14)
İlk tanı zamanında Evre IV	21 (%36)

a. Bir hastada başlangıç ECOG durumu 2 olup bu protokole göre yasaklıdır ve Dahil Edilme Kriterleri Karşılanmadı olarak tanımlanmıştır.

b. Primer dirençli Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma şu şekilde tanımlanmaktadır: birinci basamak tedavi tamamlandıktan sonraki 3 ay içinde tam remisyona ulaşmaması veya progresyona geçmesi.

İlk sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma tanısından sonra ilk brentuksimab vedotin dozuna kadar geçen medyan süre 16,8 aydır.

10 hasta (%17) 16 siklus brentuksimab vedotin almıştır; alınan medyan siklus sayısı 7'dir (1 ile 16 aralığında).

Brentuksimab vedotin tedavisine yanıt Malign Lenfoma için Yenilenmiş Yanıt Kriterleri (Cheson, 2007) kullanılarak Bağımsız İnceleme Kuruluşu (BİK) tarafından değerlendirilmiştir. Tedavi yanıtı göğüs, boyun, batin ve pelvisin spiral BT'si, PET taramaları ve klinik veriler ile incelenmiştir. Yanıt değerlendirmeleri siklus 2, 4, 7, 10, 13 ve 16'da ve PET ile siklus 4 ve 7'de değerlendirilmiştir.

BİK değerlendirmesi başına ortalama yanıt oranı (OYO) %86 bulunmuş (ITT kümesindeki 58 hastanın 50'si) ve tümör küçülmesi (herhangi bir derecede) hastaların %97'sinde elde edilmiştir. Tahmini genel sağkalım 5 yılda %60 (%95 CI [%47, %73]) olmuştur. İlk dozdan itibaren medyan gözlem zamanı [ölüme veya son iletişime kadar geçen süre] 71,4 ay. Araştırmacı değerlendirmeleri genellikle taramaların bağımsız incelemesi ile uyumlu olmuştur. Tedavi edilen hastalar arasında yanıt veren 9 hasta allojeneik kök hücre nakli (SCT)

almaya ve yanıt veren 9 hasta otolog kök hücre nakli almaya devam etmiştir. Daha fazla etkililik sonucu için bkz. Tablo 10 ve Şekil 3'e bakınız.

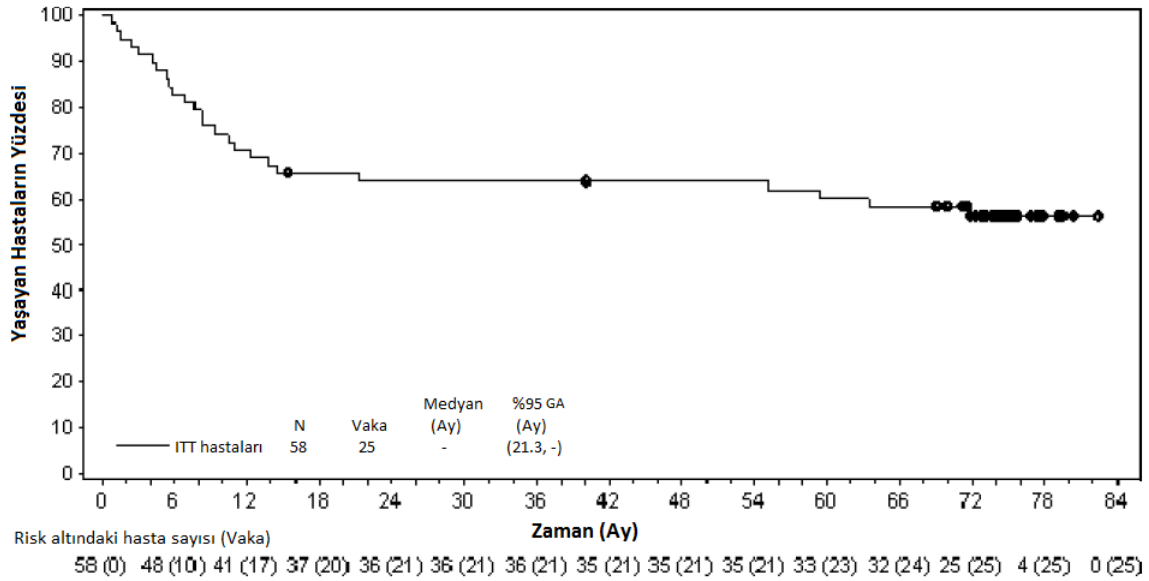
Tablo 10: Üç haftada bir 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilen nükseden veya tedaviye dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında etkililik sonuçları

En iyi klinik yanıt (N = 58)	BİK N (%)	%95 GA
Objektif yanıt oranı (CR + PR)	50 (86)	74,6, 93,9
Tam remisyon (CR)	34 (59)	44,9, 71,4
Kısmi remisyon (PR)	16 (28)	NA
Hastalık kontrol oranı (CR + PR + SS)	52 (90)	78,8, 96,1
Yanıt süresi	Medyan / BİK	%95 GA
Objektif yanıt (CR + PR) ^a	13,2	5,7, 26,3
Tam remisyon (CR)	26,3	13,2, NE ^b
Progresyonsuz Sağkalım	Medyan / BİK	%95 GA
Medyan	14,6	6,9, 20,6
Genel sağkalım	Medyan	%95 GA
Medyan	Ulaşılmadı	21,3, NE ^b

a. BİK'e göre objektif yanıt (OR) ulaşan hastalar için DOR aralığı 0,1+ ay ila 39,1+ ay ve ilk dozdan objektif yanıt elde edilene kadar (veya) BİK'e kadar medyan takip süresi 15,5 ay.

b. Hesaplanamaz.

Şekil 3: Medyan genel sağkalım (OS)'a ait Kaplan-Meier Grafiği



Açıklayıcı bir hasta içi analiz, SG035-0004 klinik çalışması kapsamında brentuksimab vedotin ile tedavi edilen sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarının yaklaşık %69'unun, en yakın tarihteki önceki tedavi basamağına kıyasla daha uzun progresyonsuz sağkalım (PS) ile ölçüldüğü üzere klinik faydada artış yaşadığını göstermiştir.

Başlangıçta B semptomları olan 17 hastanın (%29) 14'ünde (%82), brentuksimab vedotine başlandıktan sonraki 0,7 ay medyan sürede tüm B semptomlarında iyileşme olmuştur.

Çalışma SGN35-006 (Yeniden Tedavi Çalışması)

Daha önce brentuksimab vedotin ile tedaviye yanıt vermiş (tam remisyon veya kısmi remisyon) hastalarda yeniden tedavinin etkililiği faz 2, açık etiketli, çok merkezli bir çalışmada değerlendirilmiştir. Nüks eden 7 sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastası, her 3 haftada bir 30 dakika intravenöz yolla uygulanan 1,8 mg/kg'lık başlangıç dozunda ve bir hasta 1,2 mg/kg'lık başlangıç dozunda ADCETRIS almıştır. Medyan siklus sayısı 8,5'dir (aralık, 2 ila 30 siklus). 8 Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hastasından 3'ü iki kez yeniden tedavi edilerek toplamda tedavi deneyimi 11 olmuştur. Brentuksimab vedotin ile yeniden tedavi 6 tam remisyon (%55), 4 kısmi remisyon (%36) ve %91 OYO ile sonuçlanmıştır. Medyan yanıt süresi objektif yanıt (tam remisyon + kısmi remisyon) ve tam remisyon elde eden hastalarda sırasıyla 8,8 ve 12,3 aydır.

Kutanöz T-hücreli Lenfoma

Çalışma C25001

Brentuksimab vedotinin tek bir ajan olarak etkililiği ve güvenliliği, histolojik olarak doğrulanmış CD30+ CTCL olan 128 hastada gerçekleştirilen pivotal faz 3, açık etiketli, randomize, çok merkezli çalışmada değerlendirilmiştir. CD30 pozitifliği; bir immünohistokimya testine (Ventana anti-CD30 [Ber-H2]) dayalı membran, sitoplazmik ve/veya Golgi boyama paterni gösteren \geq %10 hedef lenfoid hücreleri olarak tanımlanmıştır. Mikozis fungoides [MF] veya primer kutanöz anaplastik büyük hücreli lenfoma [pcALCL] teşhisi konulmuş hastalar çalışma için uygun görülmüştür. Hastalar, bu hastalık türlerine göre sınıflandırılmıştır ve brentuksimab vedotin veya doktorun tercihiyle göre metotreksat veya beksaroten almak üzere 1:1 oranında randomize edilmiştir. pcALCL olan hastalara ya daha önce radyasyon tedavisi ya da önce 1 sistemik tedavi uygulanmıştır ve MF'li hastalara önce en az 1 sistemik tedavi uygulanmıştır. Eşlik eden sistemik ALCL, Sezary sendromu ve diğer non-Hodgkin lenfoma (lenfomatoid papüloz [LyP] hariç) teşhisi olan hastalar bu çalışmadan dışlanmıştır. Hastalar, 16 siklusa kadar her 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin veya 48 hafta boyunca doktorun tercihi ile tedavi edilmiştir. Medyan siklus sayısı, brentuksimab vedotin kolunda yaklaşık 12 siklus olmuştur. Doktorun tercihi kolunda medyan tedavi süresi (siklus sayısı), beksaroten alan hastalar için yaklaşık 16 hafta (5,5 siklus) ve metotreksat alan hastalar için 11 hafta (3 siklus) olmuştur. Tablo 11, tedavi başlangıcındaki hasta ve hastalık özelliklerinin bir özetini sunmaktadır.

Tablo 11: Faz 3 CTCL Çalışmasında Başlangıçtaki Hasta ve Hastalık Özelliklerinin Özeti (ITT (tedavi amaçlı) Popülasyon)

<u>Hasta özellikleri</u>	<u>Brentuksimab vedotin</u> <u>N = 64</u>	<u>Doktorun tedavi tercihi</u> <u>(metotreksat veya</u> <u>beksaroten)</u> <u>N = 64</u>
<u>Medyan yaş (aralık)</u>	<u>62 yaş (22-83)</u>	<u>58,5 yaş (22-83)</u>
<u>\geq65 yaş ve üstü hastalar n</u>	<u>28 (%44)</u>	<u>24 (%38)</u>
<u>(%)</u>	<u>33E (%52)/31K (%48)</u>	<u>37E (%58)/27K (%42)</u>
<u>Cinsiyet n (%)</u>		
<u>ECOG durumu n (%)</u>		
<u>0</u>	<u>43 (67)</u>	<u>46 (72)</u>
<u>1</u>	<u>18 (28)</u>	<u>16 (25)</u>
<u>2</u>	<u>3 (5)</u>	<u>2 (3)</u>
<u>Hastalığa ilişkin özellikler</u>		

<u>Önceki tedavilerin medyan sayısı (aralık)</u>	<u>4 (0-13)</u>	<u>3-5 (1-15)</u>
<u>Deriye yönelik tedavilerin medyan sayısı (aralık)</u>	<u>1 (0-6)</u>	<u>1 (0-9)</u>
<u>Sistemik tedavilerin medyan sayısı (aralık)</u>	<u>2 (0-11)</u>	<u>2 (1-8)</u>
<u>MF, n (%)</u>	<u>48 (75)</u>	<u>49 (77)</u>
<u>Erken (IA-IIA)</u>	<u>15 (31)</u>	<u>18 (37)</u>
<u>İlerlemiş (IIB-IVB^a)</u>	<u>32 (67)</u>	<u>30 (61)</u>
<u>pcALCL, n (%)</u>	<u>16 (25)</u>	<u>15 (23)</u>
<u>Sadece deri</u>	<u>9 (56)</u>	<u>11 (73)</u>
<u>Ekstra kutanöz hastalık</u>	<u>7 (44)</u>	<u>4 (27)</u>

^a Her bir kolda bir hasta için yetersiz aşamalandırma verileri mevcut olmuştur ve tabloya dahil edilmemiştir.

ITT (tedavi amaçlı) popülasyonunda en yaygın daha önceki deriye yönelik tedaviler radyoterapi (%64), fototerapi (%48) ve topikal steroidler (%17) olmuştur. ITT popülasyonunda en yaygın daha önceki sistemik tedaviler kemoterapi (%71), immünoterapi (%43) ve beksaroten (%38) olmuştur.

Birincil sonlanım noktası; deri değerlendirmeleri (araştırmacıya göre değerlendirildiği üzere modifiye edilmiş şiddet ağırlıklı değerlendirme aracı [mSWAT]), nodal ve viseral radyografik değerlendirme ve sirküle eden Sézary hücrelerinin tespitinden oluşan Global Yanıt Skoru'nun (GRS) bağımsız bir incelemesi ile belirlendiği üzere en az 4 ay süren objektif yanıt oranı (ORR4) (ilk yanıtтан son yanıtа kadar süre \geq 4 ay) olmuştur (Olsen 2011). Tablo 12'de ORR4 ve diğer önemli ikincil sonlanım noktalarına ilişkin sonuçlar yer almaktadır.

Tablo 12: 3 haftada bir kez 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilen CTCL hastalarında etkililik sonuçları

	<u>Brentuksimab vedotin (N=64)</u>	<u>Doktorun tedavi tercihi (metotreksat veya beksaroten) N=64</u>
<u>BİK başına en az 4 ay süren objektif yanıt oranı</u>		
<u>N (%)</u>	<u>36 (56,3)</u>	<u>8 (12,5)</u>
<u>Yüzde farkı (%95 güven aralığı)</u>	<u>43,8 (29,1, 58,4)</u>	
<u>p-değeri</u>	<u><0,001</u>	
<u>BİK başına tam yanıt (tam remisyon)</u>		
<u>N (%)</u>	<u>10 (15,6)</u>	<u>1 (1,6)</u>
<u>Yüzde farkı (%95 güven aralığı)</u>	<u>14,1 (-4,0, 31,5)</u>	
<u>Ayarlanmış p-değeri^a</u>	<u>0,0046</u>	
<u>BİK başına progresyonsuz sağkalım (PFS)</u>		
<u>Medyan (ay)</u>	<u>16,7</u>	<u>3,5</u>
<u>Tehlike oranı</u>	<u>0,270</u>	
<u>%95 güven aralığı</u>	<u>(0,17, 0,43)</u>	
<u>Ayarlanmış p- değeri^a</u>	<u><0,001</u>	

^a Ağırlıklı Holm prosedüründen hesaplanmıştır.

BİK başına ORR4'ün önceden belirlenen alt grup analizi; hastaların CTCL alt tipi, doktorun tedavi tercihi, baseline ECOG durumu, yaş, cinsiyet ve coğrafi bölge ile gerçekleştirilmiştir. Analizler, doktorun tercih ettiği tedaviyi alan hastalar ile karşılaştırıldığında brentuksimab vedotin alan hasta faydasına karşın sürekli bir trend göstermiştir. ORR4; MF ve pcALCL için doktorun tercih kolunda %10,2 ve %20'lik orana karşın brentuksimab vedotinkolunda sırasıyla %50 ve %75 olmuştur.

Tedavi kolları arasında yaşam kalitesi bakımından önemli bir fark gözlemlenmemiştir (EuroQol beş boyutlu anket [EQ-5D] ve Kanser Tedavisinin Fonksiyonel Değerlendirmesi-Genel [FACT-G]).

ADCETRIS'in etkililiği ve güvenliliği; CD30 ifade seviyesi göz önünde bulundurulmaksızın, tekrarlayan CD30+ CTCL'si olan 108 hasta (MF ve pcALCL ve SS, Lyp ve mikst CTCL histolojisi bulunan hastalar dahil) üzerinde yapılan ek, açık etiketli iki çalışmada değerlendirilmiştir. Hastalar, 16 sıklusa kadar 3 haftada bir 30 dakika boyunca intravenöz olarak ADCETRIS 1,8 mg/kg ile tedavi edilmiştir. Bu çalışmaların güvenlilik ve etkililik sonuçları, C25001 çalışmasındaki sonuçlar ile tutarlı olmuştur. MF için genel yanıt oranları; %54-66; pcALCL, %67; SS, %50; LyP, %92; ve mikst CTCL histolojisi, %82-85 şeklindedir.

Pediyatrik Popülasyon

Brentuksimab vedotinin güvenliği, farmakokinetiği ve anti-tümör aktivitesi nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma ve sALCL (7-11 yaşlarında çocuk n=12 ve 12-17 yaşlarında adolesan n=24) olan 36 pediyatrik hastada (7-17 yaşlarında) faz 1/2 açık etiketli, tek ajanlı, çok merkezli doz eskalasyon (C25002) çalışmasında değerlendirilmiştir. Faz 1 çalışmasında güvenlik profili değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 4.8), tolere edilen maksimum pediyatrik doz (MTD) ve/veya önerilen faz 2 dozu ve brentuksimab vedotinin farmakokinetiği değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.2.). Faz 1'de nükseden veya tedaviye dirençli 3 HL hastası 1,4 mg/kg dozunda tedavi edilmiş ve 9 hasta (nükseden veya tedaviye dirençli 7 HL hastası ve 2 sALCL hastası) 1,8 mg/kg dozunda tedavi edilmiştir. MTD'ye ulaşılmamıştır. Önerilen faz 2 doz 1,8 mg/kg olarak belirlenmiştir. Çalışma boyunca nükseden veya tedaviye dirençli toplam 16 HL hastası ile nükseden veya tedaviye dirençli ve 10'u ilk kez nüks görülen olmak üzere 17 sALCL hastası 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilmiştir. Bağımsız İnceleme Kuruluşu (BİK) tarafından en iyi toplam yanıt oranı(ORR) önerilen faz 2 dozunda her iki çalışma için de analiz edilmiştir. Önerilen faz 2 dozunu alan 33 hastanın 32'si yanıt için değerlendirilebilir niteliktedir. Nükseden veya tedaviye dirençli HL hastalarının %47'sinde, nükseden veya tedaviye dirençli sALCL hastalarının %53'ünde ve ilk kez nüks görülen sALCL hastalarının %60'ında toplam yanıt oranı yanıt için değerlendirilebilir niteliktedir. Brentuksimab vedotin tedavisi sonrasında 8 HL hastası ve 9 sALCL hastası tedavilerine kök hücre nakli ile devam etmiştir.

Avrupa İlaç Ajansı, Hodgkin lenfoma tedavisinde ve anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde pediyatrik popülasyonun bir veya birkaç alt kümesinde ADCETRIS ile çalışmaların sonuçlarının sunulma zorunluluğunu tehir etmiştir (pediyatrik kullanıma dair bilgi için bkz. bölüm 4.2).

Bu tıbbi ürün, "şartlı onay" adı verilen program kapsamında ruhsatlandırılmıştır. Bunun anlamı, bu tıbbi ürün hakkında daha fazla kanıtın beklenmekte olduğudur.

Avrupa İlaç Ajansı bu tıbbi ürüne dair yeni bilgileri en azından yılda bir değerlendirecek ve bu KÜB gerektikçe güncellenecektir.

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel özellikler

Brentuksimab vedotinin farmakokinetik özellikleri faz 1 çalışmalarda ve 314 hastanın verilerinin popülasyon farmakokinetiği analizinde değerlendirilmiştir. Tüm klinik çalışmalarda brentuksimab vedotin, intravenöz infüzyon şeklinde uygulanmıştır.

Brentuksimab vedotin antikor ilaç konjugatının (AİK) maksimum konsantrasyonları tipik olarak infüzyonun sonunda veya infüzyonun sonuna en yakın örnek alma zamanı noktasında gözlemlenmiştir. AİK serum konsantrasyonlarında, yaklaşık 4 ila 6 günlük terminal yarı ömür ile çok üslü bir düşüş gözlenmiştir. Maruziyetlerin yaklaşık olarak dozla oransal olduğu görülmüştür. Tahmini terminal yarı ömür ile uyumlu olarak, üç haftada bir tedavi programında AİK birikiminin minimal olduğu ya da birikim olmadığı gözlenmiştir. Faz 1 çalışmada tek 1,8 mg/kg sonrasında AİK'nin tipik C_{maks} ve EAA değerleri sırasıyla yaklaşık 31,98 mcg/mL ve 79,41 mcg/mL x gün bulunmuştur.

MMAE, brentuksimab vedotinin ana metabolitidir. Faz 1 çalışmada AİK'nin tek 1,8 mg/kg'ı sonrasında MMAE'nin medyan C_{maks} , EAA ve T_{maks} değerlerinin sırasıyla yaklaşık 4,97 ng/mL, 37,03 ng/mL x gün ve 2,09 gün olduğu belirlenmiştir. MMAE maruziyetleri çoklu brentuksimab vedotin dozlarından sonra düşmüş olup sonraki dozlarda ilk dozun maruziyetinin yaklaşık %50 ila %80'i gözlenmiştir. MMAE daha ileri metabolize olarak büyük ölçüde eşit derecede güçlü bir metabolite dönüşür; ancak maruziyet derecesi MMAE'den daha düşük düzeydedir. Bu nedenle MMAE'nin sistemik etkilerine önemli bir katkısı olması beklenmez.

İlk siklustaki daha yüksek MMAE maruziyeti, nötrofil sayısındaki mutlak düşüş ile ilişkili olmuştur.

Emilim

ADCETRIS intravenöz yolla uygulanır.

Dağılım

In vitro ortamda MMAE'nin insan serum plazma proteinine bağlanma oranı %68-%82 aralığında değişmiştir. MMAE'nin yüksek oranda proteine bağlanan ilaçların yerini değiştirmesi ya da bu ilaçlar tarafından yerinin değiştirilmesi olası değildir. *In vitro* koşullarda MMAE'nin klinik konsantrasyonlarda P-gp substratı olduğu ve P-gp inhibitörü olmadığı saptanmıştır.

İnsanda ortalama kararlı durum dağılım hacmi AİK için yaklaşık 6-10 L bulunmuştur. Popülasyon farmakokinetiği tahminlerine dayalı olarak, MMAE'nin tipik görünür dağılım hacmi (VM ve VMP) sırasıyla 7,37 L ve 36,4 L'dir.

Biyotransformasyon

AİK'nin protein olarak katabolize olması, komponent amino asitlerin geri dönüşmesi ya da elimine olması beklenir.

Hayvanlar ve insanlardaki *in vivo* veriler, brentuksimab vedotinden salınan MMAE'nin sadece küçük bir kısmının metabolize olduğunu göstermektedir. MMAE metabolitlerinin düzeyleri insan plazmasında ölçülmemiştir. *In vitro* ortamda MMAE'nin en az bir metabolitinin aktif olduğu gösterilmiştir.

MMAE, CYP3A4'ün ve olasılıkla CYP2D6'nin substratıdır. *In vitro* veriler MMAE metabolizmasının temelde CYP3A4/5 ile oksidasyon yoluyla oluştuğuna işaret etmektedir.

İnsan karaciğeri mikrozomlarının kullanıldığı *in vitro* çalışmalar ise MMAE'nin CYP3A4/5'i sadece klinik uygulama sırasında elde edilmiş olan konsantrasyonların çok üzerindeki konsantrasyonlarda inhibe ettiğini göstermektedir. MMAE diğer izoformları inhibe etmez.

MMAE, insan hepatositlerinin primer kültürlerinde başlıca CYP450 enzimlerinin herhangi birini indüklememiştir.

Eliminasyon

AİK katabolizma yoluyla ve sırasıyla 1,457 L/gün ve 4-6 günlük tipik olarak tahmini CL ve yarı ömür ile elimine olur.

MMAE'nin eliminasyonu, AİK'den salınma hızı ile sınırlanmıştır; MMAE'nin tipik görünür CL ve yarı ömür değerleri sırasıyla 19,99 L/gün ve 3-4 gün bulunmuştur.

1,8 mg/kg brentuksimab vedotin dozu alan hastalarda bir itrah çalışması gerçekleştirilmiştir. Brentuksimab vedotin infüzyonu sırasında AİK içeriği olarak uygulanan toplam MMAE'nin yaklaşık %24'ü bir haftalık sürede hem idrar hem de feçeste tespit edilmiştir. Tespit edilen MMAE'nin yaklaşık %72'i feçeste bulunmuştur. İdrarda daha düşük miktarda MMAE (%28) atılmıştır.

Özel Popülasyonlar

Popülasyon farmakokinetiği analizi, başlangıçtaki serum albümin konsantrasyonunun MMAE klirensi açısından önemli bir eşdeğişken olduğunu göstermiştir. Bu analiz, serum albümin konsantrasyonları normal aralık içerisinde olan hastalar ile karşılaştırıldığında serum albümin konsantrasyonları düşük (<3,0 g/dl) olanlarda MMAE klirensinin 2 kat daha düşük olduğuna işaret etmiştir.

Karaciğer yetmezliği:

Bir çalışmada hafif (Child-Pugh A; n=1), orta (Child-Pugh B; n=5) ve şiddetli (Child-Pugh C; n=1) karaciğer yetmezliği olan hastalara 1,2 mg/kg ADCETRIS uygulamasından sonra brentuksimab vedotin ve MMAE'nin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Hepatik fonksiyonu normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında karaciğer yetmezliği olan hastalarda MMAE maruziyeti yaklaşık 2,3 kat yükselmiştir (%90 GA 1,27-4,12 kat).

Böbrek yetmezliği

Bir çalışmada hafif (n=4), orta (n=3) ve şiddetli (n=3) böbrek yetmezliği olan hastalara 1,2 mg/kg ADCETRIS uygulamasından sonra brentuksimab vedotin ve MMAE'nin farmakokinetiği değerlendirilmiştir. Böbrek fonksiyonu normal olan hastalar ile karşılaştırıldığında şiddetli böbrek yetmezliği (kreatinin klirensi <30 mL/dk) olan hastalarda MMAE maruziyeti yaklaşık 1,9 kat yükselmiştir (%90 GA 0,85-4,21 kat). Hafif veya orta dereceli böbrek yetmezliği olan hastalarda herhangi bir etki gözlenmemiştir.

Geriyatrik popülasyon:

Brentuksimab vedotinin popülasyon farmakokinetiği; 87 yaşına kadar 380 hastadan alınan veriler dahil olmak üzere birçok çalışmada incelenmiştir (≥65-<75 yaşlarında 34 hasta ve ≥75 yaşlarında 17 hasta). Yaşın farmakokinetik üzerindeki etkisi incelenmiş ve önemli bir eşdeğişken faktör olmadığı bulunmuştur (bakınız, bölüm 4.2).

Pediyatrik popülasyon:

Faz 1/2 çalışmasında, brentuksimab vedotinin antikor ilaç konjugatı (AİK) ve antimikrotübül ajan monometil auristatin E (MMAE) farmakokinetiği her 3 haftada bir uygulanan 30

dakikalık 1,4 mg/kg veya 1,8 mg/kg brentuksimab vedotin infüzyonunu sonrasında 36 pediyatrik(7-17 yaşlarında) nükseden veya tedaviye dirençli HL ve sALCL hastasında (7-11 yaşlarında çocuk n=12 ve 12-17 yaşlarında adolesan n=24) değerlendirilmiştir (bkz. bölüm 5.1). AİK C_{maks} tipik olarak infüzyonun sonunda veya infüzyonun sonuna en yakın numune alma zamanında gözlenmiştir. AİK'nın serum konsantrasyonunda multi-eksponansiyonel düşüşünde terminal yarılanma ömrü yaklaşık olarak 4 veya 5. günde gözlenmiştir. Maruziyetlerin, çalışma popülasyonundaki düşük yaş /vücut ağırlığı olan hastaların AİK maruziyetleriyle yaklaşık olarak doz orantılı olduğu gözlenmiştir. Bu çalışmadaki çocuk ve ergenlerde medyan AİK EAA yetişkinlere göre yaklaşık olarak sırasıyla %14 ve %3 daha az olmuştur, bununla birlikte MMAE maruziyetleri sırasıyla yetişkinlere göre %53 daha az ve %13 daha fazla olmuştur. Tek doz 1,8 mg/kg dozu uygulaması sonrasında antikör ilaç konjugatı (AİK) için medyan C_{maks}, EAA ve T_{maks} 12 yaşından küçük hastalarda sırasıyla 29,8 µg/ml ve 67,9 µg*gün/mL ve 12 yaş ve üzerinde olan hastalarda sırasıyla 34,4 µg/mL ve 77,8 µg*gün/mL'dir. Tek doz 1,8 mg/kg dozu uygulaması sonrasında antimikrotübül ajan monometil auristatin E (MMAE) için medyan C_{maks}, EAA ve T_{maks} 12 yaşından küçük hastalarda sırasıyla 3,73 µg/ml ve 17,3 µg*gün/mL ve 1,92 gün olup 12 yaş ve üzerinde olan hastalarda sırasıyla 6,33 µg/mL ve 42,3 ng*gün/mL ve 1,82 gün'dür. AİA pozitif olduğu teyit edilen pediatrik hastalarda brentuksimab vedotinin klirensinde artma trendi görülmüştür. 12 yaşından küçük hastaların hiçbirinde (11 hastada 0 hasta) ve 12 yaşında ve daha büyük olan 2 hastada (23 hastada 2 hasta) anti ilaç antikoru (AİA) kalıcı olarak pozitif hale gelmiştir.

5.3 Klinik öncesi güvenlilik verileri

Bir *in vivo* sıçan kemik iliği mikronükleus çalışmasında MMAE'nin anöjenik özellikleri olduğu gösterilmiştir. Bu sonuçlar, hücrelerde MMAE'nin mitotik aparat üzerindeki farmakolojik etkisi (mikrotübül ağını bozma) ile uyumlu olmuştur.

Brentuksimab vedotinin insanda erkek ve kadın fertilitesi üzerindeki etkileri çalışılmamıştır. Diğer yandan, sıçandaki tekrarlı tok toksisitesi çalışmalarının sonuçları brentuksimab vedotin için erkekte üreme fonksiyonlarını ve fertilitayı olumsuz etkileme potansiyeline işaret etmektedir. Testiküler atrofi ve dejenerasyon, 16 haftalık tedavisiz dönem sonrasında kısmen geri dönüşlü olmuştur.

Brentuksimab vedotin, gebe dişi sıçanlarda embriyo-fetal letaliteye neden olmuştur.

Klinik dışı çalışmalarda lenfoid depleksyonu ve timus ağırlığında azalma gözlenmiş olup bu bulgu, brentuksimab vedotin kaynaklı MMAE'nin yol açtığı, mikrotübüllerdeki farmakolojik bozulma ile uyumludur.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sitrik asit monohidrat
Sodyum sitrat dihidrat
α,α-Trehaloz dihidrat
Polisorbat 80

6.2 Geçimsizlikler

Geçimlilik çalışmaları bulunmadığından bu ürün, bölüm 6.6'da belirtilen dışında diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf ömrü

48 ay

Kullanıma hazırlama/sulandırma sonrasında mikrobiyolojik açıdan ürün hemen kullanılmalıdır. Bununla birlikte 2°C-8°C'de 24 saate kadar kimyasal ve fiziksel kullanım içi stabilite gösterilmiştir.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayınız.

Dondurmayınız.

Işıktan korumak için flakonun orijinal ambalajında saklayınız.

Tıbbi ürünün kullanıma hazırlanması ve seyreltilmesi sonrasındaki saklama koşulları için, bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

Bütül kauçuk tıpalı ve alüminyum/plastik geçme contalı, 50 mg toz içeren tip I cam flakon.

1 flakonluk ambalaj.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Genel önlemler

Anti-kanser ilaçlarının uygun saklanması ve imhasına ilişkin prosedürler göz önünde bulundurulmalıdır.

Bu tıbbi ürün ile tüm işlemler sırasında uygun aseptik teknik uygulanmalıdır.

Kullanıma hazırlama talimatları

Her bir tek kullanımlık flakon 10,5 mL enjeksiyonluk su ile 5 mg/mL son konsantrasyona seyreltilmelidir. Her bir flakonda, flakon başına 55 mg ADCETRIS ve toplam 11 mL sulandırılmış hacim sağlayan %10 fazlalık bulunur.

1. Akış doğrudan pastaya veya toza değil, flakonun çeperine yönlendirilir.
2. Çözünmeye yardımcı olmak için hafifçe kendi çevresinde döndürülür. ÇALKALANMAMALIDIR.
3. Flakondaki sulandırılmış çözelti berrak ila hafif opak, renksiz çözelti olup son pH değeri 6,6'dır.
4. Sulandırılmış çözelti yabancı partikül madde ve/veya renk bozukluğu açısından gözle incelenmelidir. Bunlardan herhangi biri gözleniyorsa, tıbbi ürün atılmalıdır

İnfüzyon çözeltisinin hazırlanması

Uygun miktarda sulandırılmış ADCETRIS flakondan (flakonlardan) çekilmeli ve 0,4-1,2 mg/mL ADCETRIS son konsantrasyonu elde etmek üzere sodyum klorür 9 mg/mL

(%0,9) enjeksiyonluk çözelti içeren bir infüzyon torbasına eklenmelidir. Önerilen seyrelti hacmi 150 mL'dir. Önceden sulandırılmış ADCETRIS ayrıca %5 enjeksiyonluk dekstroz veya enjeksiyonluk laktatlı Ringer ile seyreltilebilir.

ADCETRIS içeren çözeltinin karıştırılması için torba hafifçe ters çevrilir. ÇALKALANMAMALIDIR.

Seyreltilecek hacim çekildikten sonra flakonda kalmış kısım varsa, yerel gerekliliklere göre bertaraf edilmelidir.

Hazırlanan ADCETRIS infüzyon çözeltisine veya intravenöz infüzyon setine başka bir tıbbi ürün eklenmemelidir. Uygulama sonrasında infüzyon hattı sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti, %5 enjeksiyonluk dekstroz veya enjeksiyonluk laktatlı Ringer ile yıkanmalıdır.

Seyreltikten sonra ADCETRIS çözeltisi derhal, önerilen infüzyon hızıyla infüze edilir.

Kullanıma hazırlama ile infüzyon arasında çözeltinin toplam saklama süresi 24 saati geçmemelidir.

Doz miktarının belirlenmesi:

Ek seyreltme yapılacak toplam ADCETRIS dozunun (mL) belirlenmesi için hesaplama (bkz. bölüm 4.2):

$$\frac{\text{ADCETRIS dozu (mg/kg)} \times \text{hastanın beden ağırlığı (kg)}}{\text{Sulandırılan flakon konsantrasyonu (5 mg/mL)}} = \text{Ek seyreltme yapılacak toplam ADCETRIS dozu}$$

Not: Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır. Maksimum önerilen doz 180 mg'dır.

Gereken toplam ADCETRIS flakonu sayısının belirlenmesi için hesaplama:

$$\frac{\text{Uygulanacak toplam ADCETRIS dozu (mL)}}{\text{Flakon başına toplam hacim (10 mL/flakon)}} = \text{Gereken ADCETRIS flakonu sayısı}$$

Tablo 13: 60 kg-120 kg aralığındaki beden ağırlıkları için önerilen 1,8 mg/kg ADCETRIS dozunu alan hastalarda örnek hesaplamalar

Hasta ağırlığı (kg)	Toplam doz = hasta ağırlığı x önerilen doz [1,8 mg/kg ^a]	Seyreltilecek hacim ^b = toplam doz / sulandırılan konsantrasyonu [5 mg/mL]	toplam flakon	Gereken flakon sayısı = Seyreltilecek hacim / flakon başına toplam hacim [10 mL/flakon]
60 kg	108 mg	21,6 ml		2,16 flakon
80 kg	144 mg	28,8 ml		2,88 flakon
100 kg	180 mg	36 ml		3,6 flakon
120 kg ^c	180 mg ^d	36 ml		3,6 flakon

- Azaltılmış doz için hesaplamada 1,2 mg/kg kullanılır.
- 150 mL seyreltici içinde seyreltilir ve 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.
- Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır.
- Maksimum önerilen doz 180 mg'dır.

İmha

ADCETRIS sadece tek kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller yerel gerekliliklere uygun olarak imha edilmelidir

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıklarının Kontrolü Yönetmelikleri”ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Takeda İlaç Sağlık Sanayi Ticaret Limited Şirketi
Poligon Cad. Buyaka 2 Sit.1. Blok No.8 A/10-11
Ümraniye, İstanbul
Tel: 0216 633 78 00
Faks: 0216 633 78 78

8. RUHSAT NUMARASI

2016/805

9. İLK RUHSAT TARİHİ / RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 22.11.2016

Ruhsat yenilenme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ