

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

ADCETRİS 50 mg IV infüzyonluk çözelti konsantresi için toz içeren flakon
Steril

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.

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

Yardımcı maddeler:

Her bir flakon yaklaşık 13.2 mg sodyum içerir.

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

ADCETRİS,

- Otolog kök hücre nakline cevap alınamayan veya otolog kök hücre nakli sonrası nüks gelişen CD30 pozitif Hodgkin lenfoma hastalarının tedavisinde,
- En az 2 seri tedavi sonrası yanıt alınamayan veya nüks durumunda olan ve otolog kök hücre nakli ile çoklu ajan kemoterapisi için uygun olmayan CD30 pozitif Hodgkin lenfoma hastalarının tedavisinde,
- En az iki seri kombinasyon kemoterapisini takiben yanıt alınamayan veya kombinasyon kemoterapisi ve/veya otolog kök hücre nakli sonrası objektif yanıt alınmasını takiben nüks eden ve tedaviye cevapsızlık/nüks durumunda

dökümanante edilmiş CD30 pozitifliği olan Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma'da 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 ADCETRİS 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 hastalar en az 8 siklus ve en fazla 16 siklus (yaklaşık 1 yıl) tedavi almalıdır (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 2 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 nötropeni ağrı.

Uygulama şekli

Önerilen ADCETRİS 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. Veri mevcut değildir.

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

Geriyatrik popülasyon

65 yaş ve üzeri yaşlı hastalarda güvenilirlik ve etkililik saptanmamıştır. Veri mevcut değildir.

4.3 Kontrendikasyonlar

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

Bleomisin ve brentuksimab vedotinin kombine kullanımını 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 lökoensefalopatiye (PML) ve ölüm meydana gelebilir. Önceden çoklu kemoterapi rejimleri aldıktan sonra bu tedaviyi gören hastalarda PML bildirilmiştir. PML, 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 kanıtıyla 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 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, stafilokokal bakteremi, sepsis/septik şok (ölümle sonuçlanan vakalar dahil) ve herpes zoster gibi ciddi enfeksiyonlar ile Pneumocystis jiroveci pnömoni 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. Pivotal faz 2 (SG035-0003 ve SG035-0004) popülasyonunda, önceden mevcut olan periferik nöropati insidansı %24'dür. Tedaviyle ortaya çıkan nöropati popülasyonun %56'sında meydana gelmiştir. Son değerlendirme zamanında, hastaların çoğunda (%83) periferik nöropati semptomları iyileşmiş veya düzelmiştir. Periferik nöropati bildiren hastalar için brentuksimab vedotin tedavisi, %17'de bırakılmış, %13'de dozun azaltıldığı bildirilmiş ve hastaların %21'inde doz ertelenmiştir.

Brentuksimab vedotin ile tedavi edilen, nüks eden veya tedaviye dirençli Hodgkin Lenfoma veya Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hastalarında önceden mevcut olan periferik nöropati insidansı %48'dir. Tedaviyle ortaya çıkan nöropati popülasyonun %69'unda meydana gelmiştir. Son değerlendirme zamanında, yeniden tedavi edilen ve tedaviyle ortaya çıkan periferik nöropati yaşayan hastaların çoğunda (%80) periferik nöropati semptomları iyileşmiş veya düzelmiştir. Periferik nöropati yeniden tedavi edilen hastaların %21'inde bırakmaya ve %34'ünde doz modifikasyonuna neden olmuştur.

Faz 3 popülasyonunda son değerlendirme sırasında brentuksimab vedotin grubundaki hastaların büyük bir çoğunluğunda (%85) periferik nöropati semptomlarında iyileşme ya da gerilemesaptandı. Periferik nöropati bildiren hastaların %23'ünün brentuksimab vedotin tedavisini bıraktığı, %29'unun doz azaltımı bildirdiği ve %22'sinde doz ertelemeleri olduğu gözlemlendi.

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 tedaviyle 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 hemorajı 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)

Yardımcı maddelerde sodyum içeriği

Bu tıbbi ürün her dozunda en fazla 2.1 mmol (ya da 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 edilebilecek 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.

4.6 Gebelik ve laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: C

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 kullanmalıdır.

Gebelik dönemi:

Gebe kadınlarda brentuksimab vedotin kullanımına ilişkin veri bulunmamaktadır. Hayvanlar ile yürütülen çalışmalar üreme toksisitesi göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

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.

Erkek partnerleri brentuksimab vedotin ile tedavi edilen kadınlara tavsiye ile ilgili, aşağıdaki fertilité bölümüne bakınız.

Laktasyon dönemi:

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

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik dışı çalışmalarda brentuksimab vedotin tedavisi, testiküler toksisite ile sonuçlanmıştır ve erkek fertilitasını değiştirebilir. MMAE'nin anöjenik özellikleri olduğu gösterilmiştir (bkz. bölüm 5.3). Bu nedenle, bu ilaç ile tedavi edilen erkeklerin tedaviden önce spermlerini dondurmaları ve sperm bankasında saklamaları tavsiye edilir. 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 vedotin'in 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.

ADCETRIS relaps ya da dirençli Hodgkin lenfoma veya sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma bulunan hastalarla yapılan iki ayrı faz 2 çalışmasında 160 hastaya monoterapi olarak uygulandı. Medyan kür sayısı relaps ya da tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma hastalarında 9, relaps ya da tedaviye dirençli sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastalarında ise 7 idi. ADCETRIS ayrıca otolog kök hücre nakli sonrasında relaps ya da progresyon riskinde artış olan Hodgkin lenfoma hastalarıyla yapılan randomize, plasebo-kontrollü bir faz 3 çalışmasında, 329 hastanın 167'sine monoterapi olarak uygulandı. Her iki grupta da alınan medyan kür sayısı 15 idi.

Bu ilaçla tedavi edilen olgularda ciddi infeksiyon ve fırsatçı infeksiyonlar çok yaygındı (Bkz. Bölüm 4.4). Faz 2 ve faz 3 popülasyonunda en sık bildirilen fırsatçı infeksiyonlar *herpes zoster* ve *herpes simplex* oldu.

Pivot faz 2 ve faz 3 popülasyonunda gözlenen ciddi advers ilaç reaksiyonları şunlardı: pnömoni, akut solunum sıkıntısı sendromu, baş ağrısı, nötropeni, trombositopeni, konstipasyon, diyare, kusma, bulantı, pireksi, periferik motor nöropatisi, periferik duyu nöropatisi, hiperglisemi, demiyelinizan polinöropati, tümör lizis sendromu ve Stevens-Johnson sendromu.

Pivot faz 2 ve faz 3 popülasyonunda en sık gözlenen (\geq %20) advers reaksiyonlar şunlardı: periferik duyu nöropatisi, halsizlik, bulantı, diyare, üst solunum yolu infeksiyonu, nötropeni ve öksürük. Bunlara ek olarak, faz 2 çalışmalarında \geq %20 oranında gözlenen advers olaylar olarak ayrıca kusma ve pireksi, faz 3 popülasyonunda ise periferik motor nöropatisi gözlemlendi.

Advers reaksiyonlar faz 2 popülasyonunda brentuksimab vedotin alan hastaların %23'ünün, faz 3 popülasyonunda ise %32'sinin tedaviyi bırakmasına neden oldu. Faz 2 ya da faz 3 popülasyonunda iki ya da fazla hastada tedavinin bırakılmasına neden olan advers reaksiyonlar periferik duyu nöropatisi, periferik motor nöropatisi, demiyelinizan polinöropati, tekrarlayan Hodgkin hastalığı, kusma ve akut solunum sıkıntısı sendromu idi. Ayrıca parestezi de faz 2 ya da faz 3 popülasyonunda iki veya daha fazla sayıda hastanın çalışmayı bırakmasına neden oldu.

Otolog kök hücre nakli olmayan, Faz 1 doz artırma ve klinik farmakoloji çalışmalarında (n=15 hasta) ve Tanımlı Hasta Programı'nda (T) (n=26 hasta) üç haftada bir önerilen doz 1.8 mg/kg ile tedavi edilen, nükseden veya tedaviye dirençli Hodgkin Lenfoma hastalarındaki güvenlilik verileri (bkz. bölüm 5.1), pivotal klinik çalışmalardaki güvenlilik profili ile uyumludur.

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).

Sistem organ sınıfı	Advers reaksiyonlar
Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar	
Çok yaygın:	Enfeksiyon ^a , üst solunum yolu enfeksiyonu
Yaygın:	Sepsis/septik şok, herpes zoster, pnömoni, herpes simplex
Yaygın olmayan:	Oral kandidiyaz, Pneumocystis jiroveci pnömonisi, stafilokokal bakteremi
Sıklığı bilinmeyen:	Progresif multifokal lökoensefalopati
Kan ve lenf sistemi hastalıkları	
Çok yaygın:	Nötropeni
Yaygın:	Anemi, trombositopeni
Sıklığı bilinmeyen:	Febril nötropeni
Bağışıklık sistemi hastalıkları	
Sıklığı bilinmeyen:	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, demiyelinizan polinöropati
Solunum, göğüs bozuklukları ve mediastinal hastalıklar	
Çok yaygın:	Öksürük, dispne
Gastrointestinal hastalıklar	
Çok yaygın:	İshal, bulantı, 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:	Saç dökülmesi, kaşıntı
Yaygın:	Döküntü
Seyrek:	Stevens-Johnson sendromu/toksik epidermal nekroliz

Kas-iskelet, bağ doku ve kemik hastalıkları	
Çok yaygın:	Kas ağrısı, eklem ağrısı,
Yaygın:	Sırt ve bel ağrısı
Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin hastalıklar	
Çok yaygın:	Yorgunluk, titreme, yüksek ateş, infüzyona bağlı reaksiyonlar ^b
Araştırmalar	
Çok yaygın:	Kilo kaybı

Tablo 3: ADCETRİS kullanımında advers reaksiyonlar

- ^a Enfeksiyonlar ve Enfestasyonlar SOC’u altında bildirilen tercih edilen terimler sepsis/septik şok, üst solunum yolu enfeksiyonu, herpes zoster ve pnömoniyi içermektedir.
- ^b İnfüzyona bağlı reaksiyonlar ile ilgili tercih edilen terimler başağrısı, döküntü, sırt ve bel ağrısı, kusma, titreme, bulantı, dispne, kaşıntı ve öksürüktür.

Seçili advers olayların tanımı

Nötropeni faz 2 popülasyonunda hastaların %14’ünde, faz 3 popülasyonunda ise %22’sinde doz ertelemelerineneden olmuştur.

Bu tedavi ile şiddetli ve uzun süreli (≥ 1 hafta) nötropeni ortaya çıkabilir ve bu da hastalarda ciddi enfeksiyonlar gelişme riskini artırır. Bu faz 2 popülasyonunda, 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 nötropenisi olan hastaların yarısından azında zamansal ilişkili enfeksiyonlar belirlenmiş ve zamansal ilişkili enfeksiyonların büyük kısmı Derece 1 veya Derece 2 olmuştur.

Faz 3 popülasyonunda brentuksimab vedotin grubundaki hastaların %22’sinde Derece 3, %7’sinde ise Derece 4 nötropeni bildirildi. Hastaların hiç birinde nötropeni nedeniyle doz azaltımına gidilmedi veya nötropeni nedeniyle tedaviyi bırakan olmadı.

Faz 3 popülasyonunda brentuksimab vedotin grubundaki hastaların %9’unda ciddi enfeksiyonlar bildirildi. Brentuksimab vedotin grubunda bakteriyemi, sepsis ya da septik şok olayı bildirilmedi.

Periferik duyu nöropatisi faz 2 popülasyonunda %13, faz 3 popülasyonunda ise %16 oranında doz ertelemesine neden oldu. Buna ek olarak, periferik motor nöropatisi ve üst solunum yolu enfeksiyonunun her ikisi de faz 3 popülasyonunda hastaların %6’sında doz ertelemesine neden oldu.

Periferik duyu nöropatisi faz 2 popülasyonunda hastaların %9’unda, faz 3 popülasyonunda ise hastaların %22’sinde doz azaltımına neden oldu. Buna ek olarak, periferik motor nöropatisi de faz 3 popülasyonunda hastaların %6’sında doz azaltımına neden oldu. Faz 2 popülasyonunda hastaların yüzde doksanı (%90), faz 3 popülasyonunda ise yüzde altmış sekizi (%68) tedavi sırasında önerilen 1.8 mg/kg’lık dozu kullanmaya devam etti.

Faz 2 popülasyonunda periferik nöropati deneyimleyen hastalar arasında tedavi sonu ile son değerlendirme arasındaki medyan süre yaklaşık 48.9 haftadır. Son değerlendirmenin yapıldığı zamanda periferik nöropati deneyimleyen 89 hastanın %83’ünün periferik nöropati semptomlarında iyileşme ya da düzelme olmuştur. Tüm olaylarda iyileşme ya da düzelmenin ilk başladığı tarihten itibaren geçen medyan süre 16 haftadır (aralık: 0.3 hafta ila 106.6 hafta).

Faz 3 popülasyonunda periferik nöropati yaşayan hastalar arasında tedavinin sonundan son değerlendirmeye kadar olan medyan takip süresi yaklaşık 98 haftaydı. Son değerlendirme sırasında brentuksimab vedotin grubunda periferik nöropati yaşamış olan hastaların %85'i periferik nöropati semptomlarında gerileme veya iyileşme yaşadı. Toplamda brentuksimab vedotin grubundaki periferik nöropati olaylarının gerileme ya da iyileşme süresi 23.4 haftaydı (aralık, 0.1 - 138.3 hafta).

Faz 2 popülasyonunda hastaların %11'inde, faz 3 popülasyonunda ise %15'inde infüzyonla ilişkili reaksiyonlar bildirildi. Faz 2 popülasyonunda ya da faz 3 popülasyonunda infüzyonla ilişkili en sık karşılaşılan advers olaylar hafif ve orta şiddetteydi (Derece 1 veya Derece 2) ve başağrısı, döküntü, sırt ağrısı, kusma, titreme, bulantı, dispne, kaşıntı ve öksürüğü içermektedir.

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

Febril nötropeni bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.2). Faz 1 doz artırma çalışmasına alınan bir hasta, 3.6 mg/kg brentuksimab vedotin tek dozunu aldıktan sonra Derece 5 febril nötropeni yaşamıştır.

İmmünojenisite

İki ayrı pivot faz 2 çalışmasında yer alan relaps ya da tedaviye dirençli Hodgkin lenfoma veya sistemik anaplastik büyük hücreli lenfoma hastaları duyarlı bir elektrokimyasal immunoassay yöntemi kullanarak 3 haftada bir brentuksimab vedotin antikoru açısından test edildi. Faz 3 çalışmasında otolog kök hücre nakli sonrasında relaps veya progresyon riskinde artış olan Hodgkin lenfoma hastaları da test edildi. Faz 2 çalışmalarındaki hastaların yaklaşık %7'sinde ve faz 3 çalışmasının brentuksimab vedotin grubundaki hastaların %6'sında sürekli pozitif anti-ilaç antikoru (ADA) gelişti. Faz 2 ve Faz 3 çalışmalarında 2'şer hasta tedavinin bırakılmasına neden olan infüzyonla ilişkili reaksiyonlarla tutarlı advers reaksiyonlar yaşadı.

Brentuksimab vedotin antikoru varlığı, serum brentuksimab vedotin düzeylerinde klinik açıdan anlamlı azalmalar ile korelasyon göstermemiştir ve brentuksimab vedotin etkililiğinde azalmaya neden olmamıştır. Brentuksimab vedotin antikoru varlığı her zaman bir infüzyona bağlı reaksiyon gelişimini öngörmemekle birlikte, geçici olarak ATA pozitif olan ve hiçbir zaman ADA pozitif olmayan ADA pozitif hastalara oranla istikrarlı olarak ADA pozitif seyreden hastalarda infüzyona bağlı reaksiyon insidansı daha yüksek gözlenmiştir.

Yeniden tedavi

ADCETRIS ile yeniden tedavi nüks eden veya tedaviye dirençli 21 Hodgkin Lenfoma ve 8 nüks eden Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hastasına uygulanmıştır. Medyan siklus sayısı 7'dir (aralık, 2 ila 37 siklus) (bkz., bölüm 5.1). ADCETRIS ile yeniden tedavi edilen hastalar için bildirilen advers reaksiyonların tipleri ve oranları, daha yüksek insidanslı(pivotal faz 2 çalışmalarda %9'a karşı %28) ve başlıca Derece 1 veya 2 periferik motor nöropati haricinde kombine pivotal faz 2 çalışmalarda gözlenenle uyumludur. Hastalarda aynı zamanda kombine pivotal faz 2 çalışmalarda gözlenen hastalara kıyasla eklem ağrısı, Derece 3 anemi ve sırt ağrısı insidansı daha yüksektir.

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 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 antikorlar

ATC kodu: L01XC12

Etki mekanizması

Brentuksimab vedotin, bir antineoplastik ajan veren antikor ilaç konjüгатıdır (ADC); bu antineoplastik ajan, CD30 eksprese eden tümör hücrelerinde selektif olarak apoptotik hücre ölümüne neden olur. Klinik dışı veriler, brentuksimab vedotinin biyolojik aktivitesinin çok adımlı bir süreçten kaynaklandığını göstermektedir. ADC'nin hücre yüzeyinde CD30'a bağlanması, ADC-CD30 kompleksinin internalizasyonu 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 networku bozar, hücre döngüsü durmasını indükler ve CD30 eksprese eden tümör hücrelerin hücre ölümüne neden olur.

Klasik Hodgkin Lenfoma ve Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma, CD30'u antijen olarak malign hücrelerinin yüzeyinde eksprese 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-direnci aşabilir çünkü çoklu ajanlı kemoterapiye dirençli olan hastalarda CD30, önceki nakil durumu fark etmeksizin sürekli olarak eksprese olur.

Brentuksimab vedotinin CD30 hedefli etki mekanizması, klasik Hodgkin Lenfoma ve Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma'daki CD30 salınımı ve bu iki CD30 pozitif malignitenin takip eden çoklu tedavi basamaklarından elde edilen klinik kanıtları ve tedavi spektrumları, önceden otolog kök hücre nakli olsun veya olmasın nükseden ve tedaviye dirençli klasik Hodgkin Lenfoma ve Sistemik Anaplastik Büyük Hücreli Lenfoma hastalarında kullanımı açısından biyolojik gerekçe oluşturmaktadır. Etki mekanizmasına antikorla ilişkili fonksiyonların katkısı dışlanmamıştır.

Farmakodinamik etkiler

Kardiyak elektrofizyoloji

Faz 1, tek kollu, açık etiketli, çok merkezli kardiyak güvenlik çalışması kapsamında 3 haftada bir 1.8 mg/kg brentuksimab vedotin ile tedavi edilen 52 hastadan CD30 eksprese eden hematolojik maligniteleri olan 46 hasta değerlendirilebilir olmuştur. Birincil amaç, brentuksimab vedotinin kardiyak ventriküler re-polarizasyon üzerindeki etkisi değerlendirmek olmuş ve önceden tanımlanmış olan birincil analiz, QTc değerinde başlangıçtan, Siklus 1'deki 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 eksprese 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 SG035-003

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, batın 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.

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 küre 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 relaps öncesinde ektranodal tutulum

Tablo 6. Faz 3 Hodgkin Lenfoma Otolog Kök Hücre Nakli Sonrası 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)	97E(%59)/67F(%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 (%31)
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	IRF*’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 Sağkalım	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 Sağkalım (PFS) için katmanlandırılmış log-sıralama testi yapılmamıştır.			
* IRF = Bağımsız İnceleme Kurumu (Independent Review Facility)			

Önceden belirlenmiş IRF'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 yanısıra 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 IRF'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 şunlardır:

- < 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 IRF (bağımsız inceleme kurumu)'na Göre PSF ve OS ile İlgili Özet

IRF (bağımsız inceleme kurumu)'na Göre Progresyonsuz Sağlıkım						
	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 Sağlıkım						

	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])	

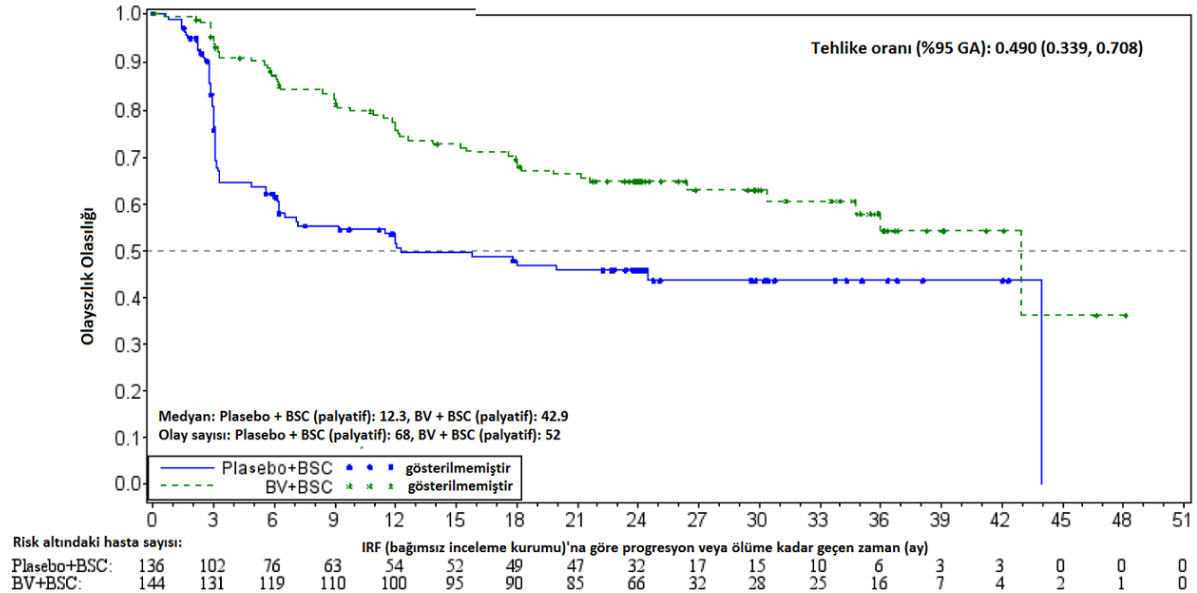
^a Önceden progresyon veya atlanan birden fazla değerlendirme ziyareti olmadan ölüm

^b Katmanlandırılmamış analizden elde edilen bulguları içerir

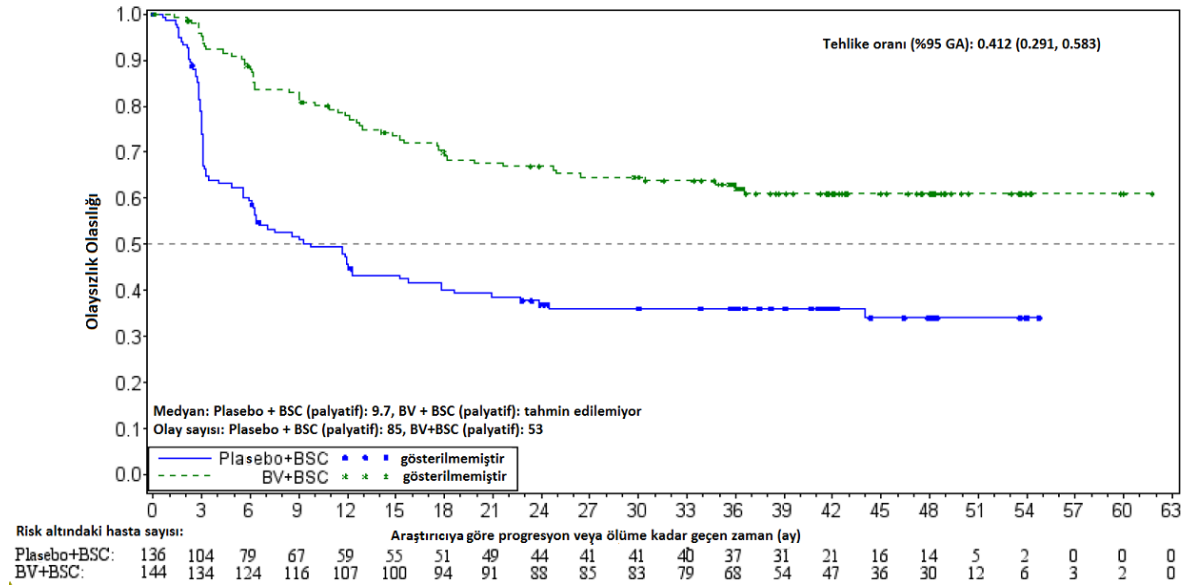
^c Olaylar herhangi bir nedenden dolayı ölümdür

İki veya daha fazla risk faktörü bulunan hastalarda yapılan güncellenmiş analiz (3 yıllık takip) sırasında IRF (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 IRF (bağımsız inceleme kurumu)'na Göre PFS'ye Ait Kaplan-Meier Grafiği



Şekil 2. ≥ 2 Risk Faktörü Bulunan Hastalarda Araştırmacıya Göre PFS'ye (progresyonsuz sağkalıma) 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 Lenfoma'lı 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 ADCETRİS almıştır. Medyan siklus sayısı 7'dir (aralık, 2 ila 37 siklus). Brentuksimab vedotin yeniden tedavisi ile %60'lık 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 eksprese eden hastalık	57 (%98)
Anaplastik lenfoma kinaz (ALK)-negatif hastalık	42 (%72)
Hastalık karakteristikleri	
Birinci basamak tedaviye primer dirençli ^b	72 (%71)
En yakın tarihli tedaviye dirençli	43 (%42)
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 remisyon olmaması veya progresyon olması.

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, batın 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 OYO %86 bulunmuş (ITT kümesindeki 58 hastanın 50'si) ve tümör küçülmesi hastaların %97'sinde elde edilmiştir. Tahmini 36 aylık genel sağkalım %63 olmuştur (ilk dozdan itibaren medyan gözlem zamanı [ölüme veya son iletişime kadar geçen süre] 33.4 ay). Araştırmacı değerlendirmeleri genellikle taramaların bağımsız incelemesi ile uyumlu olmuştur. Tedavi edilen hastalar arasında yanıt veren 9 hasta allojeneik kök hücre nakli (SCT) almaya devam etmiştir. Daha fazla etkilik sonucu için bkz. Tablo 10.

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, NE ^b
Tam remisyon (CR)	Ulaşılmadı	13.0, NE
Genel sağkalım	Medyan	%95 GA
Medyan	Ulaşılmadı ^c	21.3, NE

^a. BİK'e göre objektif yanıt (OR) ulaşan hastalar için DOR aralığı 0.1+ ay ila 21.7+ ay ve ilk dozdan sonra medyan takip süresi 11.8 ay.

^b. Hesaplanamaz.

^c. Tahmini 36 aylık genel sağkalım %63 (ilk dozdan itibaren medyan gözlem zamanı [ölüme veya son iletişime kadar geçen süre] 33.4 ay).

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 tarihli 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 ADCETRİS 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) ve 4 kısmi remisyon (%36) ile sonuçlanmıştır. Medyan yanıt süresi objektif yanıt (tam remisyon + kısmi remisyon) ve tam remisyon elde eden hastalarda sırasıyla 8.8 ve 12.3 aydır.

Avrupa İlaç Ajansı, Hodgkin lenfoma tedavisinde ve anaplastik büyük hücreli lenfoma tedavisinde pediatrik popülasyonun pir veya birkaç altkümesinde ADCETRİS ile çalışmaların sonuçlarının sunulma zorunluluğunu tehir etmiştir (pediatrik 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 µg/ml ve 79.41 µg/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

İn 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. İn 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. İn vitro ortamda MMAE'nin en az bir metabolitinin aktif olduğu gösterilmiştir.

MMAE, CYP3A4'ün ve olasılıkla CYP2D6'nin substratıdır. İn 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 ADCETRİS 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 ADCETRİS 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.

Geriatrik popülasyon:

Brentuksimab vedotin klinik çalışmaları, 65 yaş ve üzeri hastaların, daha genç hastalardan farklı yanıt verip vermediklerini belirlemek için bu yaş grubundan yeterli sayıda gönüllü içermemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

Brentuksimab vedotin klinik çalışmaları, 18 yaşın altındaki hastalarda farmakokinetik profilin yetişkinlerdekinden farklı olup olmadığını belirlemek için bu yaş grubundan yeterli sayıda gönüllü içermemiştir.

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 mitotoik aparat üzerindeki farmakolojik etkisi (mikrotübül networku 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 deplesyonu 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

36 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 flakonu 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 ADCETRİS 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 ADCETRİS flakondan (flakonlardan) çekilmeli ve 0.4-1.2 mg/ml ADCETRİS 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 ADCETRİS ayrıca %5 enjeksiyonluk dekstroz veya enjeksiyonluk laktatlı Ringer ile seyreltilebilir.

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

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

Hazırlanan ADCETRİS 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 ADCETRİS 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 ADCETRİS dozunun (ml) belirlenmesi için hesaplama (bkz. bölüm 4.2):

ADCETRİS dozu (mg/kg) x hastanın beden ağırlığı (kg) = Ek seyreltme yapılacak toplam ADCETRİS dozu

Sulandırılan flakon konsantrasyonu (5 mg/ml)

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

Gereken toplam ADCETRİS flakonu sayısının belirlenmesi için hesaplama:

Uygulanacak toplam ADCETRİS dozu (ml) = Gereken ADCETRİS flakonu sayısı
Flakon başına toplam hacim (10 ml/flakon)

Tablo 11: 60 kg-120 kg aralığındaki beden ağırlıkları için önerilen 1.8 mg/kg ADCETRİS 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 toplam 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

a. Azaltılmış doz için hesaplamada 1.2 mg/kg kullanılır.

b. 150 ml seyreltici içinde seyreltilir ve 3 haftada bir 30 dakika süreyle intravenöz infüzyon yoluyla uygulanır.

c. Eğer hastanın beden ağırlığı 100 kg'ın üzerinde ise doz hesaplamasında 100 kg kullanılmalıdır.

d. Maksimum önerilen doz 180 mg'dır.

İmha

ADCETRİS sadece tek kullanım içindir.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller yerel gerekliliklere 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

.....