

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони

здоров'я України
14.11.2025 № 1957

Реєстраційне посвідчення
№ UA/13286/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу

АДЦЕТРИС®
(ADCETRIS®)

Склад:

діюча речовина: брентуксимабу ведотин;

1 флакон містить 50 мг брентуксимабу ведотину;

1 мл розведеного розчину містить 5 мг брентуксимабу ведотину;

допоміжні речовини: кислота лимонна, моногідрат; натрію цитрат, дигідрат; α, α -трегалози дигідрат; полісорбат 80.

Лікарська форма. Порошок для концентрату для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: білий або майже білий ліофілізований порошок або щільна маса.

Фармакотерапевтична група. Антинеопластичні засоби, моноклональні антитіла та кон'югати антитіло-лікарський засіб. Код ATX L01F X05.

Фармакологічні властивості.

Механізм дії. Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їхньої апоптотичної загибелі. Результати доклінічних досліджень свідчать, що біологічна активність брентуксимабу ведотину є результатом багатоступінчастого процесу. Зв'язування кон'югата з рецептором CD30 на оболонці клітини призводить до інтерналізації комплексу кон'югат-білок CD30 (ADC-CD30), який переміщується у лізосомний відділ клітини. Всередині клітини у процесі протеолітичного розщеплення виділяється монометил ауристатин Е (MMAE) – єдина активна сполука. Зв'язування MMAE з тубуліном призводить до розриву мікротубулярної сітки всередині клітини, індукує зупинку клітинного циклу та спричинює апоптоз (загибель) CD30-позитивної пухлинної клітини.

При класичній лімфомі Ходжкіна (ЛХ), системній анапластичній великоклітинній лімфомі та підтипах шкірної Т-клітинної лімфоми (включаючи грибоподібний мікоз та первинну анапластичну великоклітинну лімфому шкіри) на поверхні пухлинних клітин експресується антиген CD30. Експресія не залежить від стадії хвороби, лінії терапії або трансплантаційного статусу. Внаслідок цього CD30 є мішенню для терапевтичного втручання. Через направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотин здатний долати резистентність до хіміотерапії, оскільки CD30 постійно експресується у пацієнтів, рефрактерних до багатокомпонентної хіміотерапії, незалежно від попереднього трансплантаційного статусу. Направлений на CD30 механізм дії брентуксимабу ведотину, постійна експресія CD30 при класичній ЛХ, системній анапластичній великоклітинній лімфомі та CD30-позитивній шкірній Т-клітинній лімфомі, терапевтичні характеристики та клінічні дані щодо CD30-позитивних злоякісних захворювань після застосування кількох ліній терапії забезпечують біологічне підґрунтя для застосування цього

лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфоми, з попередньою аутологічною трансплантацією стовбурових клітин або без такої.

Не виключається і роль інших функцій, асоційованих з антитілом, в механізмі дії.

Фармакодинаміка.

Кардіоелектрофізіологія. У рамках першої фази непорівняльного відкритого багатоцентрового дослідження кардіологічної безпечності проаналізовано дані щодо 46 пацієнтів із 52 з CD30-позитивними злоякісними гематологічними пухлинами, які отримували брентуксимабу ведотин (1,8 мг/кг) кожні 3 тижні. Головною метою дослідження було оцінити вплив брентуксимабу ведотину на кардіо-вентрикулярну реполяризацію та проаналізувати відхилення інтервалу QTc від базових значень у різні моменти часу у 1 циклі.

Верхня межа 90 % довірчого інтервалу для середнього впливу на інтервал QTc становила < 10 мс у кожній часовій точці 1 та 3 циклів після початкового рівня. Ці дані свідчать про відсутність клінічно значущого подовження інтервалу QT у зв'язку з призначенням пацієнтам з CD30-позитивними злоякісними утвореннями брентуксимабу ведотину в дозі 1,8 мг/кг кожні 3 тижні.

Фармакокінетика.

Монотерапія

Фармакокінетичні характеристики брентуксимабу ведотину досліджували та оцінювали у ході 1-ї фази та шляхом проведення популяційного аналізу фармакокінетики за участю 314 пацієнтів. Під час клінічних досліджень брентуксимабу ведотин вводили внутрішньовенно.

Максимальні концентрації брентуксимабу ведотину спостерігались в основному в кінці введення інфузії або у вибіркові часові точки ближче до закінчення введення інфузії. Швидке зменшення концентрації у плазмі крові спостерігалось під час кінцевого періоду напіввиведення, який становить близько 4–6 днів. Концентрація препарату прямо пропорційно залежала від дози. Мінімальне накопичення або його відсутність було характерним при введенні багаторазових доз з інтервалом три тижні, що збігалось з кінцевим періодом напіввиведення. Типова максимальна концентрація та AUC препарату після одноразового введення 1,8 мг/кг у 1-й фазі дослідження становили близько 31,98 мкг/мл та 79,41 мкг/мл на день відповідно.

ММАЕ є головним метаболітом брентуксимабу ведотину. Середня максимальна концентрація, AUC та досягнення максимальної концентрації (T_{max}) ММАЕ після одноразового введення дози препарату 1,8 мг/кг у 1-й фазі дослідження становили близько 4,97 нг/мл, 37,03 нг/мл на день та 2,09 дня відповідно. Концентрація ММАЕ зменшилась після введення багаторазових доз брентуксимабу ведотину до 50–80 % концентрації першої дози та спостерігалась на тому ж рівні при введенні наступних доз. ММАЕ надалі головним чином метаболізується до в однаковій мірі потужного метаболіту, проте його експозиція на порядок нижча, ніж у ММАЕ. Тому наявність суттєвого впливу на системну дію ММАЕ малоімовірна. У першому циклі вища концентрація ММАЕ корелювала з абсолютним зменшенням кількості нейтрофілів.

Комбінована терапія

Фармакокінетичні характеристики препарату Адцетрис® при застосуванні в комбінації з AVD оцінювали в одному дослідженні фази 3 за даними 661 пацієнта. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що фармакокінетичні характеристики препарату Адцетрис® при введенні в комбінації з AVD відповідали таким при монотерапії.

Після багаторазових внутрішньовенних інфузій брентуксимабу ведотину у дозі 1,2 мг/кг з інтервалом два тижні максимальну концентрацію кон'югату в сироватці крові спостерігали ближче до завершення інфузії, а виведення відбувалось з мультиекспоненційним зниженням значення $t_{1/2z}$ протягом приблизно 4–5 днів. Максимальну концентрацію ММАЕ в плазмі крові спостерігали приблизно через 2 дні після завершення інфузії, виявлено моноекспоненційне зниження значення $t_{1/2z}$ протягом приблизно 3–4 днів.

Після багаторазових внутрішньовенних інфузій брентуксимабу ведотину у дозі 1,2 мг/кг з інтервалом два тижні мінімальна концентрація кон'югату та ММАЕ в стані динамічної рівноваги була досягнута в третьому циклі. Після досягнення стану динамічної рівноваги ФК характеристики кон'югату, вірогідно, не змінюються. Вміст кон'югату внаслідок накопичення (за результатами оцінки значення AUC_{14D} в період проведення циклів 1 та 3) збільшувався в 1,27 раза. Показники експозиції ММАЕ (за результатами оцінки значення AUC_{14D} в період проведення циклів 1 та 3) знижувались з часом приблизно на 50 %.

Фармакокінетичні характеристики препарату Адцетрис® при застосуванні в комбінації з СНР оцінювали в одному дослідженні фази 3 за даними 223 пацієнтів (SGN35-014). Після багаторазових внутрішньовенних інфузій препарату Адцетрис® у дозі 1,8 мг/кг кожні три тижні фармакокінетичні характеристики кон'югату та ММАЕ були подібними таким при монотерапії.

Розподіл. У ході досліджень *in vitro* зв'язування ММАЕ з білками плазми крові становило 68–82 %. Дуже мало ймовірно, що ММАЕ буде витіснити препарати з високим ступенем зв'язування з білками плазми крові або буде витіснитися такими препаратами. У ході досліджень *in vitro* ММАЕ виступав як субстрат та не інгібував глікопротеїн Р-gp при концентраціях, близьких до клінічних.

У пацієнтів середній об'єм розподілу в стабільному стані становив близько 6–10 л для кон'югата антитіл з лікарським засобом. За результатами популяційного аналізу фармакокінетики типовий передбачуваний об'єм розподілу (об'єм розподілу та максимальний об'єм розподілу) ММАЕ становив 35,5 л.

Метаболізм. Очікується, що брентуксимабу ведотин піддається катаболізму як білок до окремих амінокислот, які виводяться з організму або використовуються для нових білків. Дослідження *in vivo* на тваринах та за участю добровольців підтвердили, що лише незначна частина ММАЕ, вивільнена з брентуксимабу ведотину, піддається метаболізму. Рівень метаболітів ММАЕ не вимірювався у плазмі крові. За результатами *in vitro* принаймні один метаболіт ММАЕ є активним.

ММАЕ є субстратом ферменту CYP3A4 і, можливо, CYP2D6. За даними *in vitro*, метаболізм ММАЕ здійснюється головним чином шляхом окиснення ферментом CYP3A4/5. Дослідження *in vitro* мікросом печінки показало, що ММАЕ інгібує лише CYP3A4/5 при значно вищих концентраціях, ніж ті, що досягаються у разі клінічного застосування. ММАЕ не інгібує інших ізоферментів.

ММАЕ не стимулював головні ізоензими CYP450 у первинних культурах гепатоцитів.

Виведення. Кон'югат антитіл з лікарським засобом піддається катаболізму і виводиться з організму. При цьому типовий кліренс становить близько 1,5 л/добу, період напіввиведення становить 4–6 днів. Виведення ММАЕ з організму обмежувалось швидкістю вивільнення ММАЕ з кон'югата. При цьому типовий кліренс ММАЕ становив близько 19,99 л/добу, а період напіввиведення становить 3–4 дні. Виведення препарату з організму досліджували за участю пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин у дозі 1,8 мг/кг. Близько 24 % загальної кількості ММАЕ, введеного у складі кон'югата під час інфузії брентуксимабу ведотину, було виявлено у сечі та калі через тиждень після введення. При цьому близько 72 % ММАЕ виявлено в калі. В сечі виявлено меншу кількість ММАЕ (28 %).

Фармакокінетика в окремих груп хворих

Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що базова концентрація альбуміну у плазмі крові значно впливає на кліренс ММАЕ. Аналіз встановив, що кліренс ММАЕ в два рази нижчий у пацієнтів з низькою концентрацією альбуміну у плазмі крові (< 3,0 г/дл) порівняно з таким у пацієнтів, у яких концентрація альбуміну у плазмі крові знаходиться у межах норми.

Печінкова недостатність. Проведені дослідження фармакокінетики брентуксимабу ведотину та ММАЕ після застосування лікарського засобу Адцетрис® у дозі 1,2 мг/кг у пацієнтів з легким (клас А за шкалою Чайлда – П'ю; 1 пацієнт), помірним (клас В за шкалою Чайлда – П'ю; 5 пацієнтів) та тяжким (клас С за шкалою Чайлда – П'ю; 1 пацієнт) ступенем печінкової недостатності. Експозиція ММАЕ збільшилася приблизно в 2,3 раза у пацієнтів з порушенням функцій печінки порівняно з пацієнтами з нормальною функцією печінки.

Ниркова недостатність. Проведені дослідження фармакокінетики брентуксимабу ведотину та ММАЕ після застосування препарату Адцетрис® у дозі 1,2 мг/кг у пацієнтів з легким (4 пацієнти), помірним (3 пацієнти) та тяжким (3 пацієнти) ступенем ниркової недостатності. Експозиція ММАЕ збільшилася приблизно в 1,9 раза у пацієнтів з тяжкою нирковою недостатністю (кліренс креатиніну < 30 мл/хв) порівняно з пацієнтами з нормальною функцією нирок.

Вказаний вплив на пацієнтів з легкою або помірною нирковою недостатністю не спостерігався.

Пацієнти літнього віку. Популяційну фармакокінетику брентуксимабу ведотину вивчали в декількох дослідженнях, включаючи дані 380 пацієнтів віком до 87 років (34 пацієнти у віці від 65 до 75 років та 17 пацієнтів віком понад 75 років). Додатково популяційну фармакокінетику брентуксимабу ведотину в комбінації з AVD оцінювали, враховуючи дані 661 пацієнта віком до 82 років (42 пацієнти у віці від 65 до 75 років та 17 пацієнтів віком понад 75 років). Досліджений вплив віку на фармакокінетику не був значущою коваріатою.

Діти

Монотерапія

C25002

У фазі 1/2 клінічного дослідження за участю 36 педіатричних пацієнтів (7–17 років) з рецидивною або рефрактерною формою ЛХ та системною анапластичною великоклітинною лімфомою (діти віком 7–11 років, $n = 12$, та підлітки віком від 12 до 17 років, $n = 24$) вивчали фармакокінетику кон'югата антитіла з лікарським засобом та монометилу ауристатину Е (брентуксимабу ведотину) після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії в дозі 1,4 мг/кг або 1,8 мг/кг кожні 3 тижні. Максимальна концентрація в плазмі (C_{max}) кон'югата антитіла з лікарським засобом, як правило, спостерігалась наприкінці інфузії або під час відбору проб, найближчих до кінця інфузії. Було показано багатоекспоненційне зниження концентрації кон'югата антитіла з лікарським засобом в сироватці крові в кінцевий період напіввиведення приблизно від 4 до 5 днів. Експозиція була приблизно дозозалежною з трендом, який спостерігався при нижчих рівнях кон'югата антитіла з лікарським засобом у пацієнтів молодшого віку з меншою масою тіла. Медіана AUC кон'югата антитіла з лікарським засобом у дітей та підлітків у цьому дослідженні була приблизно на 14 % і 3 % нижчою відповідно, ніж у дорослих пацієнтів, тоді як експозиція монометилу ауристатину Е була на 53 % нижчою та на 13 % вищою відповідно, ніж у дорослих пацієнтів. Медіана максимальної концентрації в плазмі (C_{max}) та площа під фармакокінетичною кривою (AUC) кон'югата антитіла з лікарським засобом після одноразової дози 1,8 мг/кг становили 29,8 мкг/мл та 67,9 мкг*добу/мл відповідно у пацієнтів віком < 12 років і 34,4 мкг/мл та 77,8 мкг*добу/мл відповідно у хворих ≥ 12 років. Медіана максимальної концентрації в плазмі (C_{max}), площа під фармакокінетичною кривою (AUC) та час досягнення максимальної концентрації (T_{max}) монометилу ауристатину Е після одноразової дози 1,8 мг/кг становили 3,73 нг/мл, 17,3 нг*добу/мл та 1,92 доби відповідно у хворих віком < 12 років і 6,33 нг/мл, 42,3 нг*добу/мл і 1,82 доби відповідно у пацієнтів ≥ 12 років. Спостерігалася тенденція до збільшення кліренсу брентуксимабу ведотину у пацієнтів дитячого віку, підтверджена позитивними результатами дослідження антитіл до лікарського засобу. У жодного пацієнта у віці < 12 років (0 із 11) не спостерігалась, а у 2 пацієнтів у віці ≥ 12 років (2 з 23) спостерігалась стійка позитивна реакція на антитіла до лікарського засобу.

Комбінована терапія

C25004

Фармакокінетику ADC брентуксимабу ведотину та ММАЕ після 30-хвилинної внутрішньовенної інфузії препарату брентуксимабу ведотину у дозі 48 мг/м² кожні 2 тижні в комбінації з доксорубіцином, вінбластином та дакарбазином (AVD) оцінювали в клінічних дослідженнях фази 1/2 у 59 дітей (віком 6–17 років) із вперше діагностованою CD30+ класичною лімфомою Ходжкіна (діти віком 6–11 років, $n = 11$, та підлітки віком 12–17 років, $n = 48$). C_{max} ADC була зафіксована у сироватці крові приблизно наприкінці інфузії та знижувалася мультиекспоненційно з

Handwritten signature and initials.

кінцевим періодом напіввиведення приблизно 4 доби. $C_{\max}$ ММАЕ була зафіксована у плазмі приблизно через 2 доби після введення препарату брентуксимабу ведотину з періодом напіввиведення приблизно 2 доби. Середнє геометричне значення $C_{\max}$ та AUC для ADC після одноразової дози 48 мг/м^2 становило $22,5 \text{ мкг/мл}$ та $46,7 \text{ мкг*добу/мл}$ відповідно. Середнє геометричне значення $C_{\max}$ та AUC для ММАЕ після одноразової дози 48 мг/м^2 становило $4,9 \text{ нг/мл}$ та $27,2 \text{ нг*добу/мл}$ відповідно. Подібні експозиції ADC були досягнуті після дозування брентуксимабу ведотину, проведеного на основі площі поверхні тіла, 48 мг/м^2 в комбінації з AVD у дитячих вікових групах (< 12 років, $12\text{--}16$ років та > 16 років).

Клінічні характеристики.

Показання.

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна IV стадії у комбінації з доксорубіцином, вінбластином і дакарбазином (AVD) (див. розділи «Спосіб застосування та дози» та «Фармакодинаміка»).

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною лімфомою Ходжкіна за наявності підвищеного ризику рецидиву або прогресування захворювання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфоми Ходжкіна:

- після аутологічної трансплантації стовбурових клітин;
- після принаймні двох попередніх ліній терапії, якщо аутологічна трансплантація стовбурових клітин або поліхіміотерапія не розглядається як лікувальна опція.

Адцетрис® в комбінації з циклофосфамідом, доксорубіцином та преднізоном (CHP) показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL).

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомою шкіри після щонайменше 1 курсу попередньої системної терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Протипоказання.

Гіперчутливість до активної речовини або інших компонентів препарату.

Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»).

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами, які метаболізуються за допомогою ферменту CYP3A4 (взаємодія з інгібіторами /індукторами CYP3A4)

Одночасне застосування брентуксимабу ведотину з кетоконазолом, потужним інгібітором CYP3A4 та глікопротеїну P-гр, призвело до посилення дії антимікротубульного агента ММАЕ приблизно на 73 % і не вплинуло на концентрацію брентуксимабу ведотину у плазмі крові. Таким чином, при одночасному застосуванні брентуксимабу ведотину з потужними інгібіторами CYP3A4 та P-гр зростає ризик виникнення нейтропенії. Рекомендації щодо дозування у разі розвитку нейтропенії див. у табл. 1 та 2 (розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування брентуксимабу ведотину у комбінації з рифампіцином, потужним індуктором CYP3A4, не вплинуло на концентрацію брентуксимабу ведотину у плазмі крові. Незважаючи на обмежену кількість фармакокінетичних даних, можна стверджувати, що сумісне застосування

препарату з рифампіцином призводить до зниження концентрації метаболітів ММАЕ, які можна дослідити, у плазмі крові.

Одночасне застосування мідазоламу (субстрат CYP3A4) та брентуксимабу ведотину не вплинуло на метаболізм мідазоламу. Тому не очікується, що брентуксимабу ведотин буде впливати на дію лікарських засобів, які метаболізуються за участю ізоферментів CYP3A4.

Доксорубіцин, вінбластин і дакарбазин (AVD)

Фармакокінетичні характеристики кон'югат антитіл до лікарського засобу (ADC) та ММАЕ в сироватці та плазмі відповідно після введення брентуксимабу ведотину в комбінації з AVD були подібні до таких при монотерапії.

Одночасне застосування брентуксимабу ведотину не впливає на показники експозиції AVD в плазмі крові.

Циклофосамід, доксорубіцин та преднізон (CHP)

Фармакокінетичні характеристики ADC та ММАЕ в сироватці та плазмі крові відповідно після застосування брентуксимабу ведотину в комбінації з CHP були подібними до таких при монотерапії.

Одночасне застосування брентуксимабу ведотину не впливає на показники експозиції CHP в плазмі крові.

Блеоміцин

Офіційних досліджень взаємодії брентуксимабу ведотину та блеоміцину (Б) не проводили. У фазі I досліджень підбору дози та оцінки безпеки (SGN35-009) неприйнятна легенева токсичність (у тому числі 2 летальні випадки) спостерігалась у 11 з 25 пацієнтів (44 %), які отримували брентуксимабу ведотин плюс ABVD (А – доксорубіцин, В - блеоміцин, V – вінбластин, D - дакарбазин). Не повідомлялось про легеневу токсичність або летальні випадки при застосуванні брентуксимабу ведотину + AVD. Тому одночасне застосування препарату Адцетрис® та блеоміцину протипоказане (див. розділ «Протипоказання»).

Особливості застосування.

Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія

Лікування брентуксимабу ведотином може спричинити реактивацію вірусу JC (вірус Джона Канінгема), який спричиняє розвиток прогресуючої мультифокальної лейкоенцефалопатії (ПМЛ) та може призвести до летальних наслідків. Виникнення ПМЛ спостерігалось у пацієнтів, які отримували цей препарат після багаторазового попереднього проходження курсів хіміотерапії. ПМЛ – це рідкісне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке виникає в результаті реактивації латентного вірусу JC та часто має летальний наслідок.

За станом пацієнтів необхідно уважно спостерігати з метою виявлення будь-яких нових чи загострення вже наявних неврологічних, когнітивних або поведінкових проявів або симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. Лікування брентуксимабу ведотином слід призупинити у разі підозри на ПМЛ. Для підтвердження діагнозу ПМЛ необхідна консультація невролога, проведення магнітно-резонансної томографії мозку з введенням гадолінію та аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу JC методом полімеразної ланцюгової реакції або отримання підтвердження наявності вірусу JC в матеріалі після біопсії мозку. Негативний результат полімеразної ланцюгової реакції щодо вірусу JC не виключає можливості захворювання на ПМЛ. Слід провести додаткове обстеження, якщо неможливо встановити альтернативний діагноз. У разі підтвердження діагнозу ПМЛ слід остаточно припинити лікування брентуксимабу ведотином.

Лікар повинен приділити особливу увагу симптомам, що вказують на ПМЛ, на які пацієнт може не звертати уваги (наприклад, неврологічні, когнітивні або психічні симптоми).

Панкреатит

Спостерігався розвиток гострого панкреатиту у пацієнтів при застосуванні брентуксимабу ведотину. Повідомлялося про летальні випадки.

Jul

[Signature]

Упродовж лікування пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря щодо виникнення болю в животі, який щойно з'явився або посилюється, що може бути ознакою розвитку гострого панкреатиту.

Оцінка стану пацієнта може включати фізикальне обстеження, лабораторне визначення рівнів амілази і ліпази у сироватці крові, візуалізацію органів черевної порожнини, наприклад, за допомогою ультразвуку та інші відповідні діагностичні дослідження. Лікування брентуксимабу ведотином слід призупинити у разі будь-якої підозри на гострий панкреатит. При підтвердженні діагнозу гострого панкреатиту застосування брентуксимабу ведотину слід припинити.

Легенева токсичність

При застосуванні брентуксимабу ведотину повідомлялось про випадки розвитку легеневої токсичності, включаючи пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легень та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), з летальним наслідком у деяких випадках. Незважаючи на те, що не було встановлено причинно-наслідкового зв'язку із застосуванням препарату, не можна виключати ризик розвитку легеневої токсичності. У разі виникнення нових або посилення наявних легневих симптомів (наприклад, кашель, задишка) необхідно провести негайну діагностичну оцінку та лікування пацієнтів. Слід розглянути можливість призупинення застосування брентуксимабу ведотину під час діагностики та до симптоматичного покращення.

Тяжкі та опортуністичні інфекції

У пацієнтів, яким вводили брентуксимабу ведотин, зафіксовано випадки тяжких інфекцій, таких як пневмонія, стафілококова бактеріємія, сепсис/септичний шок (включаючи летальні випадки), оперізувальний лишай, реактивація цитомегаловірусної інфекції та випадки опортуністичних інфекцій, таких як пневмоцистна пневмонія та кандидоз ротової порожнини. Упродовж лікування пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря щодо виникнення тяжких та опортуністичних інфекцій.

Реакції на інфузію

Спостерігалися реакції як під час проведення інфузії, так і після її завершення, в тому числі випадки анафілаксії.

Під час проведення та після завершення інфузії пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря. У разі виникнення анафілаксії введення брентуксимабу ведотину слід негайно припинити та призначити необхідний курс медикаментозного лікування.

У разі виникнення реакції на інфузію введення препарату слід призупинити та провести відповідні медичні процедури. Після зникнення симптомів інфузію можна відновити, вводячи препарат повільніше. Якщо у пацієнтів раніше спостерігались реакції на інфузії, перед наступним введенням препарату необхідно провести премедикацію, яка передбачає застосування парацетамолу, антигістамінних засобів та кортикостероїдів.

Реакції на інфузію проявляються частіше та сильніше у пацієнтів, які мають антитіла до брентуксимабу ведотину (див. розділ «Побічні реакції»).

Синдром лізису пухлини

При застосуванні брентуксимабу ведотину повідомлялось про випадки синдрому лізису пухлини (СЛП). У зоні ризику виникнення синдрому лізису пухлини пацієнти з високим пухлинним навантаженням, пухлини яких швидко збільшуються. Такі пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря та отримувати лікування з використанням провідних медичних практик. Лікування СЛП може передбачати проведення інтенсивної гідратації, спостереження за функцією нирок, корекцію електролітних порушень, лікування гіперурикемії та застосування підтримуючої терапії.

Периферична нейропатія

Лікування брентуксимабу ведотином може спричинити периферичну нейропатію (сенсорну та моторну). Периферична нейропатія, зазвичай спричинена кумулятивною дією препарату, є оборотною в більшості випадків.

Jul

У клінічних випробуваннях у більшості пацієнтів спостерігалось послаблення або зникнення симптомів (див. розділ «Побічні реакції»). Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря з метою своєчасного виявлення симптомів нейропатії, таких як гіпестезія, гіперестезія, парестезія, дискомфорт, печіння, нейропатичний біль або слабкість. У разі виникнення або загострення периферичної нейропатії необхідно призупинити лікування та зменшити дозу або повністю припинити лікування (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Гематотоксичність

Брентуксимабу ведотин може спричинити анемію 3 або 4 ступеня тяжкості, тромбоцитопенію та тривалу нейтропенію (більше 1 тижня) 3 або 4 ступеня тяжкості. Перед кожним введенням дози препарату необхідно проводити розгорнутий аналіз крові. Рекомендації у разі виникнення нейтропенії 3 або 4 ступеня див. у розділі «Спосіб застосування та дози».

Фебрильна нейтропенія

Лікування брентуксимабу ведотином може супроводжуватися фебрильною нейтропенією (пропасниця невідомого походження без клінічного або мікробіологічного підтвердження інфекції, абсолютна кількість нейтрофілів $< 1,0 \times 10^9/\text{л}$, температура $\geq 38,5^\circ\text{C}$). Перед кожним введенням дози препарату необхідно проводити розгорнутий аналіз крові. У разі виникнення фебрильної нейтропенії пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря щодо розвитку пропасниці та отримувати лікування з використанням провідних медичних практик.

При проведенні комбінованої терапії з AVD чи СНР літній вік пацієнта є фактором ризику розвитку фебрильної нейтропенії. При застосуванні брентуксимабу ведотину в комбінації з AVD чи СНР рекомендовано проводити первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту (Г-КСФ) всім дорослим пацієнтам незалежно від віку, починаючи з першої дози.

Тяжкі побічні реакції з боку шкіри (SCARs)

При застосуванні препарату Адцетрис® повідомлялося про випадки тяжких побічних реакцій з боку шкіри, включно із синдромом Стівенса — Джонсона (SJS), токсичним епідермальним некролізом (TEN) та реакцією на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS). Повідомлялося про летальні випадки у пацієнтів із SJS та TEN. У разі виникнення SJS, TEN або DRESS застосування лікарського засобу Адцетрис® слід припинити та призначити відповідне лікування.

Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту

У пацієнтів, яким застосовували брентуксимабу ведотин, спостерігалися ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи непрохідність кишечника, ілеус, ентероколіт, нейтропенічний коліт, ерозію, виразку, перфорацію та кровотечу, з летальним наслідком у деяких випадках. У разі появи ускладнень з боку шлунково-кишкового тракту або погіршення симптомів необхідно негайно провести діагностичне дослідження та призначити відповідне лікування.

Гепатотоксичність

Повідомлялося про розвиток гепатотоксичності, яка проявляється підвищенням рівнів аланінамінотрансферази (АЛТ) та аспартатамінотрансферази (АСТ).

Також повідомлялось про тяжкі випадки гепатотоксичності, включаючи летальні наслідки. Наявні захворювання печінки, супутні захворювання та сумісне застосування лікарських засобів також підвищують ризик розвитку гепатотоксичності. Слід проводити моніторинг функції печінки до початку лікування препаратом, а також під час лікування брентуксимабу ведотином. У разі розвитку гепатотоксичності слід відтермінувати лікування, змінити дозування або припинити застосування брентуксимабу ведотину.

Гіперглікемія

Відомі випадки розвитку гіперглікемії під час проведення клінічних досліджень за участю пацієнтів з підвищеним індексом маси тіла, з цукровим діабетом в анамнезі або без такого. Однак необхідно уважно слідкувати за рівнем глюкози в сироватці крові, якщо пацієнт страждає на гіперглікемію. Слід призначити відповідні антидіабетичні препарати.

Екстравазація у місці інфузії

Були випадки екстравазації під час внутрішньовенної інфузії препарату. З огляду на можливість екстравазації рекомендується уважно спостерігати за місцем інфузії стосовно можливої появи інфільтрації під час введення препарату.

Ниркова та печінкова недостатність

Недостатньо інформації про лікування препаратом пацієнтів з нирковою або печінковою недостатністю. Згідно з наявними даними, на кліренс ММАЕ може впливати ниркова недостатність тяжкого ступеня, печінкова недостатність, а також низька концентрація альбуміну у плазмі крові.

CD30-позитивна Т-клітинна лімфома шкіри

Ступінь ефекту лікування підтипів CD30-позитивної Т-клітинної лімфоми шкіри (ТКЛШ), окрім грибоподібного мікозу та первинної анапластичної великоклітинної лімфоми шкіри, не визначений через брак доказів високого рівня. У двох порівняльних дослідженнях 2-ї фази було продемонстровано активність брентуксимабу ведотину при таких підтипах, як синдром Сезарі, лімфоматоїдний папулоз та ТКЛШ змішаної гістології. Це дає змогу припустити, що дані з ефективності та безпеки застосування можна екстраполювати на інші підтипи CD30+ ТКЛШ.

Однак брентуксимабу ведотин слід з обережністю застосовувати іншим пацієнтам із CD30+ ТКЛШ та тільки після ретельної оцінки потенційного ризику та користі від терапії препаратом, беручи до уваги індивідуальні особливості.

Вміст натрію в допоміжних речовинах

Лікарський засіб Адцетрис® містить 13,2 мг натрію на флакон, що еквівалентно 0,7 % максимального щоденного споживання 2 г натрію для дорослої людини, рекомендованого ВООЗ.

Відстеження

Для покращення відстеження біологічних лікарських засобів слід реєструвати назву та номер серії введеного препарату.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Жінки репродуктивного віку

Жінкам репродуктивного віку слід застосовувати два незалежні ефективні засоби контрацепції у період лікування і протягом 6 місяців після завершення лікування.

Вагітність

Даних стосовно застосування брентуксимабу ведотину вагітним немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Брентуксимабу ведотин не слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь для вагітної перевищує потенційний ризик для плода. У разі необхідності застосування препарату у період вагітності пацієнтку слід проінформувати про потенційний ризик для плода.

Див. розділ «Фертильність» нижче щодо застережень для жінок, партнери-чоловіки яких лікуються брентуксимабу ведотином.

Період годування груддю

Даних стосовно проникнення брентуксимабу ведотину або його метаболітів у грудне молоко людини немає. Тому не можна виключати ризик для немовлят, які знаходяться на грудному годуванні.

Рішення про припинення годування груддю або припинення/утримання від лікування цим препаратом приймають з урахуванням потенційного ризику, пов'язаного з годуванням груддю, для дитини та користі від терапії препаратом для жінки.

Фертильність

За даними доклінічних досліджень, лікування брентуксимабу ведотином спричиняє токсичне ураження яєчок і може призвести до порушення фертильності чоловіків. Дослідження також показали, що ММАЕ має анеугенні властивості. Перед початком лікування цим препаратом чоловікам

рекомендується заморозити зразки сперми для їх зберігання. Чоловікам не рекомендується зачинати дитину під час лікування цим препаратом та протягом 6 місяців після введення останньої дози.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Брентуксимабу ведотин може мати незначний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з іншими механізмами (див. розділ «Побічні реакції»).

Спосіб застосування та дози.

Брентуксимабу ведотин слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

Дозування

Раніше не лікована ЛХ

Рекомендована доза в комбінації з хіміотерапією (доксорубіцин (A), вінбластин (V) та дакарбазин (D) (AVD)) становить 1,2 мг/кг, яку слід вводити шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин в день 1 та 15 кожного 28-денного циклу загалом протягом 6 циклів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Первинна профілактика стимулюючим фактором росту (G-CSF) рекомендована всім дорослим пацієнтам з раніше не лікованою ЛХ, які отримують комбіноване лікування, починаючи з першої дози препарату Адцетрис® (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід уважно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування хіміотерапевтичних препаратів, які застосовують одночасно з препаратом Адцетрис® пацієнтам з раніше не лікованою ЛХ.

ЛХ з підвищеним ризиком рецидиву або прогресування

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні.

Терапію із застосуванням препарату Адцетрис® слід починати після одужання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин (АТСК) на підставі клінічної оцінки. Такі пацієнти повинні отримувати до 16 циклів терапії (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Рецидивна або рефрактерна ЛХ

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні.

Рекомендована початкова доза для повторного лікування пацієнтів, у яких раніше була відповідь на терапію препаратом Адцетрис®, становить 1,8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні. Альтернативно терапію можна розпочинати із останньої переносимої дози (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Лікування слід продовжувати до прогресування хвороби або розвитку неприпустимої токсичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти, які досягли стабілізації захворювання або кращої відповіді, повинні отримати від мінімум 8 циклів до максимум 16 циклів лікування (приблизно протягом одного року) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Раніше не лікована системна анапластична великоклітинна лімфома (sALCL)

Рекомендована доза в комбінації з хіміотерапією (циклофосфамід [C], доксорубіцин [H] та преднізон [P] [CHP]) становить 1,8 мг/кг, яку слід вводити у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні протягом 6–8 циклів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Попередня профілактика із застосуванням Г-КСФ рекомендована усім дорослим пацієнтам з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL), які отримують комбіновану терапію, починаючи з першої дози препарату Адцетрис® (див. розділ «Особливості застосування»).

Слід ознайомитись з короткою характеристикою хімотерапевтичних препаратів, які застосовують в комбінації з препаратом Адцетрис® пацієнтам з раніше не лікованою системною анапластичною великоклітинною лімфомою (sALCL).

Рецидивна чи рефрактерна системна анапластична великоклітинна лімфома (sALCL)

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні.

Рекомендована початкова доза для повторного лікування пацієнтів, у яких раніше була відповідь на терапію препаратом Адцетрис®, становить 1,8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні. Альтернативно терапію можна розпочинати із останньої переносимої дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Лікування слід продовжувати до прогресування хвороби або розвитку неприпустимої токсичності (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти, які досягли стабілізації захворювання або кращої відповіді, повинні отримати від мінімум 8 циклів до максимум 16 циклів лікування (приблизно протягом одного року) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

ТКЛШ

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг, яку вводять шляхом внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин кожні 3 тижні.

Пацієнти з ТКЛШ повинні отримати до 16 циклів лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Загальні

Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед кожним введенням дози препарату слід проводити розгорнутий аналіз крові (див. розділ «Особливості застосування»).

Пацієнти повинні перебувати під наглядом лікаря під час та після введення препарату (див. розділ «Особливості застосування»).

Коригування дози

Нейтропенія

У разі розвитку нейтропенії під час лікування слід відтермінувати введення дози. Рекомендації щодо відповідного дозування при монотерапії та комбінованій терапії наведено у таблиці 1 та таблиці 2 відповідно (див. також розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 1

Рекомендації щодо дозування при розвитку нейтропенії на фоні монотерапії

Ступінь тяжкості нейтропенії (прояви та симптоми [витяг із Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ ^{a)}])	Корекція режиму дозування
Ступінь 1 (< нижня межа норми – 1500/мм ³ , < нижня межа норми – 1,5 × 10 ⁹ /л) або Ступінь 2 (< 1500–1000/мм ³ , < 1,5–1,0 × 10 ⁹ /л)	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування
Ступінь 3 (< 1 000–500/мм ³ , < 1,0–0,5 × 10 ⁹ /л) або Ступінь 4 (< 500/мм ³ , < 0,5 × 10 ⁹ /л)	Відкласти введення дози на час, необхідний для того, щоб показники токсичності знизилися до ступеня 2 або базового рівня. Продовжити лікування відповідно до попередньо призначеного режиму дозування ^{b)} . Врахувати підтримку фактором росту (гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор або

	гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор) у наступних циклах лікування пацієнтів з нейтропенією 3 або 4 ступеня.
--	---

^a Ступені тяжкості нейтропенії наведено відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ (версія 3), розроблених Національним інститутом раку; див. Нейтрофіли/гранулоцити; НМН – нижня межа норми.

^b Пацієнти з лімфопенією 3 або 4 ступеня можуть продовжувати лікування без перерви.

Таблиця 2

Рекомендації щодо дозування при розвитку нейтропенії на фоні комбінованої терапії

Ступінь тяжкості нейтропенії (ознаки та симптоми [витяг із Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ ^a])	Корекція режиму дозування
Ступінь 1 ($< \text{НМН} - 1500/\text{мм}^3$ $< \text{НМН} - 1,5 \times 10^9/\text{л}$) чи Ступінь 2 ($< 1500-1000/\text{мм}^3$ $< 1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$) Ступінь 3 ($< 1000-500/\text{мм}^3$ $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$) або Ступінь 4 ($< 500/\text{мм}^3$ $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$)	Первинна профілактика гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту рекомендована усім дорослим пацієнтам, які отримують комбіновану терапію, починаючи з першої дози препарату Адцетрис [®] . Продовжувати терапію такою ж дозою та за тією ж схемою лікування.

^a Ступені тяжкості нейтропенії наведено відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ (версія 3), розроблених Національним інститутом раку; див. Нейтрофіли/гранулоцити; НМН – нижня межа норми.

Периферична нейропатія

Рекомендації щодо дозування при проведенні монотерапії чи комбінованої терапії у разі появи чи загострення периферичної сенсорної або моторної нейропатії наведено в таблиці 3 та в таблиці 4 відповідно (див. розділ «Особливості застосування»).

Таблиця 3

Рекомендації щодо дозування у разі розвитку чи загострення периферичної сенсорної або моторної нейропатії при монотерапії

Тяжкість периферичної сенсорної або моторної нейропатії (ознаки та симптоми [витяг із СТСАЕ ^a])	Корекція дози та режиму застосування
Ступінь 1 (парестезія та/або втрата рефлексів без втрати функцій)	Продовжувати терапію такою ж дозою та за тією ж схемою лікування.
Ступінь 2 (погіршення функції без впливу на здатність здійснювати повсякденну діяльність)	Відкласти введення наступної дози до зниження показників токсичності до ≤ 1 ступеня або рівня до початку лікування, надалі продовжувати терапію зниженою дозою від 1,2 мг/кг до максимально 120 мг кожні 3 тижні.
Ступінь 3 (обмеження можливості здійснювати повсякденну діяльність)	Відкласти введення наступної дози до зниження показників токсичності до ≤ 1 ступеня або рівня до початку лікування, надалі продовжувати терапію зниженою дозою від 1,2 мг/кг до максимально 120 мг кожні 3 тижні.
Ступінь 4 (сенсорна нейропатія з втратою працездатності або моторна нейропатія, яка є загрозливою для життя або призводить до паралічу)	Припинити лікування.

^a Оцінка ґрунтується на Загальних термінологічних критеріях оцінки небажаних явищ (СТСАС), ред. 3.0. Національного інституту раку (NCI); див. нейропатія моторна; нейропатія сенсорна; нейропатичний біль.

Таблиця 4

Рекомендації щодо дозування у разі розвитку вперше чи загострення периферичної сенсорної або моторної нейропатії при отриманні комбінованої терапії

Тяжкість периферичної сенсорної або моторної нейропатії (ознаки та симптоми [витяг із СТСАС ^a])	Комбінована терапія з AVD	Комбінована терапія з СНР
	Корекція дози та режиму застосування	Корекція дози та режиму застосування
Ступінь 1 (парестезія та/або втрата рефлексів без втрати функцій)	Продовжувати терапію такою ж дозою та за тією ж схемою лікування.	Продовжувати терапію такою ж дозою та за тією ж схемою лікування.
Ступінь 2 (погіршення функції без впливу на здатність здійснювати повсякденну діяльність)	Вводити у зниженій дозі по 0,9 мг/кг, але не більше 90 мг, кожні 2 тижні.	<u>Сенсорна нейропатія:</u> продовжувати терапію такою ж дозою. <u>Моторна нейропатія:</u> вводити у зниженій дозі по 1,2 мг/кг, але не більше 120 мг, кожні 3 тижні.
Ступінь 3 (обмеження можливості здійснювати повсякденну діяльність)	Відтермінувати подальше введення препарату Адцетрис [®] , доки токсичність не знизиться до ≤ 2 ступеня, надалі вводити у зниженій дозі по 0,9 мг/кг, але не більше 90 мг, кожні два тижні.	<u>Сенсорна нейропатія:</u> вводити у зниженій дозі по 1,2 мг/кг, але не більше 120 мг, кожні 3 тижні. <u>Моторна нейропатія:</u> скасувати подальшу терапію.
Ступінь 4 (сенсорна нейропатія із втратою працездатності або моторна нейропатія, яка є загрозливою для життя або призводить до паралічу)	Припинити лікування.	Припинити лікування.

^a Оцінка ґрунтується на Загальних термінологічних критеріях оцінки небажаних явищ (СТСАС), ред. 4.03, Національного інституту раку (NCI); див. нейропатія моторна; нейропатія сенсорна; нейропатичний біль.

Окремі групи пацієнтів

Порушення функції нирок та печінки

Комбінована терапія

Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушенням функції нирок щодо розвитку побічних реакцій. Відсутній досвід застосування препарату Адцетрис[®] в клінічних дослідженнях в комбінації з хіміотерапією для лікування пацієнтів з порушенням функції нирок і рівнем креатиніну в сироватці крові $\geq 2,0$ мг/дл та/або з кліренсом креатиніну чи розрахованим кліренсом креатиніну ≤ 40 мл/хв. Слід уникати застосування препарату Адцетрис[®] в комбінації з хіміотерапією пацієнтам з тяжким порушенням функції нирок.

Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушенням функції печінки щодо розвитку побічних реакцій. Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості, які отримують препарат Адцетрис[®] в комбінації з AVD, становить 0,9 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 2 тижні. Рекомендована

початкова доза для пацієнтів з порушенням функції печінки легкого ступеня тяжкості, які отримують препарат Адцетрис® в комбінації з СНР, становить 1,2 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Відсутній досвід застосування препарату Адцетрис® в клінічних дослідженнях в комбінації з хіміотерапією для лікування пацієнтів з порушенням функції печінки, у яких рівень загального білірубіну в $> 1,5$ раза перевищує верхню межу норму (ВМН) (якщо причиною не є синдром Гілберта) або рівень аспартатамінотрансферази (АСТ) чи аланінамінотрансферази (АЛТ) в > 3 рази вищий за ВМН або > 5 разів вищий за ВМН, якщо таке підвищення не спричинене ЛХ печінки. Слід уникати застосування препарату Адцетрис® в комбінації з хіміотерапією пацієнтам з помірним та тяжким порушенням функції печінки.

Монотерапія

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з тяжкою формою порушення функції нирок становить 1,2 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушенням функції нирок щодо розвитку побічних реакцій (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з порушенням функції печінки становить 1,2 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Необхідний ретельний моніторинг стану пацієнтів з порушенням функції печінки щодо розвитку побічних реакцій (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Пацієнти літнього віку

Рекомендації щодо режиму дозування для пацієнтів віком від 65 років такі самі, як для дорослих. Наявні наразі дані наведено в розділах «Фармакокінетика», «Фармакодинаміка», «Побічні реакції».

Пацієнти дитячого віку

Безпека та ефективність застосування препарату Адцетрис® дітям та підліткам (віком до 18 років) не встановлені (див. розділи «Побічні реакції» та «Фармакологічні властивості»).

В доклінічних дослідженнях спостерігали випадки виснаження вилочкової залози.

Спосіб застосування.

Рекомендовану дозу препарату Адцетрис® вводити протягом 30 хвилин.

Необхідно розглянути процедури правильного застосування та поведіння з використаними протипухлинними препаратами.

Необхідно дотримуватися належної асептики під час використання цього лікарського засобу.

Інструкція з розведення

Вміст кожного флакона для одноразового використання необхідно розвести у 10,5 мл води для ін'єкцій до остаточної концентрації 5 мг/мл. Для забезпечення досягнення належної концентрації кожен флакон містить 10 % надлишку препарату, тобто 55 мг препарату Адцетрис® на флакон та 11 мл загального об'єму після розведення.

1. Струмінь води для ін'єкцій слід спрямовувати на стінку флакона, а не безпосередньо на порошок.
2. Обережно перемішати вміст флакона для розчинення порошку. **Флакон не струшувати.**
3. Розведений розчин повинен бути прозорим або не опалесцентним, безбарвним, з рН 6,6.
4. Перед застосуванням розчин слід візуально перевірити на наявність твердих часток та/або забарвлення. При зміні кольору, помутнінні або наявності твердих часток розчин не слід застосовувати.

Інструкція щодо приготування розчину для інфузій

Набрати потрібну дозу препарату Адцетрис® із флакона чи флаконів та ввести її в інфузійний пакет з 9 мг/мл (0,9 %) розчином хлориду натрію для досягнення кінцевої концентрації препарату Адцетрис® 0,4–1,2 мг/мл. Рекомендований об'єм розчинника – 150 мл. Також розведений препарат Адцетрис® можна розбавляти у 5 % розчині декстрази або лактатному розчині Рінгера для ін'єкцій.

Обережно переверніть пакет для інфузій, щоб змішати розведений розчин препарату Адцетрис®.

Не струшувати.

Після забору розчину залишки речовини у флаконі необхідно утилізувати відповідно до вимог місцевого законодавства.

Не слід додавати будь-які інші лікарські засоби до розчину для інфузій препарату Адцетрис® або до системи для внутрішньовенного вливання. Систему після введення слід добре промити 9 мг/мл (0,9 %) розчином натрію хлориду, 5 % розчином декстрози або лактатним розчином Рінгера для ін'єкцій.

Одразу після розведення ввести розчин препарату Адцетрис® із рекомендованою швидкістю. Можливе тимчасове зберігання розведеного розчину (не більше 24 годин з моменту приготування). Забороняється вводити брентуксимабу ведотин внутрішньовенно струминою. Брентуксимабу ведотин вводити за допомогою окремої внутрішньовенної крапельниці без додавання інших лікарських препаратів.

Флакон з лікарським засобом Адцетрис® призначений для одноразового використання.

При утилізації протиракових препаратів слід дотримуватися відповідних затверджених процедур.

При використанні цього препарату необхідно суворо дотримуватись асептичних умов.

Розрахунок дозування

Загальну дозу препарату Адцетрис® (мл) для подальшого розведення розраховувати таким чином:

$$\frac{\text{доза препарату Адцетрис® (мг/кг)} \times \text{маса тіла пацієнта (кг)}}{\text{концентрація розведеного вмісту флакона (5 мг/мл)}} = \text{Загальна доза препарату Адцетрис® (мл) для подальшого розведення}$$

Примітка. Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг. Максимальна рекомендована доза становить 180 мг.

Кількість флаконів препарату Адцетрис® розраховувати таким чином:

$$\frac{\text{Загальна доза препарату Адцетрис® (мл) для подальшого розведення}}{\text{Загальний об'єм флакона (10 мл/флакон)}} = \text{Необхідна кількість флаконів препарату Адцетрис®}$$

Таблиця 5

Зразок розрахунку для пацієнтів з масою тіла 60–120 кг, рекомендована доза препарату Адцетрис® для яких становить 1,8 мг/кг, 1,2 мг/кг або 0,9 мг/кг^{a, b}

Рекомендована доза	Маса тіла пацієнта (кг)	Загальна доза = маса тіла пацієнта, помножена на рекомендовану дозу	Загальний об'єм для розведення ^c = загальна доза, розділена на концентрацію у флаконі з відновленим розчином [5 мг/мл]	Кількість необхідних флаконів = загальний об'єм для розведення, розділений на загальний об'єм у флаконі [10 мг/флакон]
1,8 мг/кг (максимум 180 мг)	60 кг	108 мг	21,6 мл	2,16 флакона
	80 кг	144 мг	28,8 мл	2,88 флакона
	100 кг	180 мг	36 мл	3,6 флакона
	120 кг ^d	180 мг	36 мл	3,6 флакона
1,2 мг/кг (максимум 120 мг)	60 кг	72 мг	14,4 мл	1,44 флакона
	80 кг	96 мг	19,2 мл	1,92 флакона
	100 кг	120 мг	24 мл	2,4 флакона
	120 кг ^d	120 мг	24 мл	2,4 флакона
0,9 мг/кг	60 кг	54 мг	10,8 мл	1,08 флакона

(максимум 90 мг)	80 кг	72 мг	14,4 мл	1,44 флакона
	100 кг	90 мг	18 мл	1,8 флакона
	120 кг ^d	90 мг	18 мл	1,8 флакона

^a У таблиці наведено приклади розрахунків для дорослих пацієнтів.

^b Для дітей, які були включені у клінічні дослідження (6–17 років), дозу розраховували на основі площі поверхні тіла як 48 мг/м² кожні два тижні при одночасному застосуванні з AVD протягом 28-денного циклу або 72 мг/м² кожні три тижні як монотерапію (див. розділ «Фармакологічні властивості» щодо інформації про клінічні дослідження за участю дітей).

^c Розвести у розчині 150 мл та ввести у вигляді внутрішньовенної інфузії тривалістю понад 30 хвилин.

^d Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг.

Утилізація

Флакон з препаратом Адцетрис® призначений виключно для одноразового використання.

Будь-який невикористаний препарат або відходи слід утилізувати з дотриманням вимог національного нормативного законодавства.

Діти.

Безпека та ефективність застосування лікарського засобу Адцетрис® дітям (віком до 18 років) не встановлені.

Передозування.

Відомого антидоту на випадок передозування брентуксимабу ведотини немає. У разі передозування за пацієнтом слід ретельно спостерігати щодо виникнення побічних реакцій, особливо нейтропенії, та проводити підтримуюче лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Побічні реакції.

Профіль безпеки брентуксимабу ведотину базується на наявних даних клінічних досліджень, даних програми адресної допомоги пацієнтам та поточних постмаркетингових даних. Частоту побічних реакцій, описаних нижче, було визначено на основі даних, отриманих під час клінічних досліджень.

Монотерапія

В об'єднаному наборі даних застосування брентуксимабу ведотину як монотерапії в дослідженнях за участю пацієнтів з ЛХ, системною анапластичною великоклітинною лімфомою та Т-клітинною лімфомою шкіри (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями ($\geq 10\%$) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, нейтропенія, інфекція верхніх дихальних шляхів, артралгія, висипання, кашель, блювання, свербіж, периферична моторна нейропатія, реакції, пов'язані з інфузією, закреп, диспное, міалгія, зниження маси тіла та біль у животі.

Серйозні побічні лікарські реакції виникли у 12 % пацієнтів. Частота унікальних серйозних побічних реакцій на препарат становила $\leq 1\%$.

Побічні реакції призвели до припинення лікування у 24 % пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин.

Дані з безпеки у пацієнтів, які повторно отримали брентуксимабу ведотин (SGN35-006), відповідали тим, що були отримані під час 2-ї фази комбінованих пілотних досліджень, за винятком периферичної моторної нейропатії, щодо якої була відзначена більш висока частота виникнення (28 % проти 9 % в базових дослідженнях фази 2) і яка в основному належала до 2-го ступеня тяжкості. В пацієнтів також спостерігалась вища частота виникнення артралгії, анемії 3-го ступеня та болю в спині в порівнянні з пацієнтами, які брали участь в 2-ій фазі комбінованих базових досліджень.

Дані щодо безпеки препарату, отримані в ході непорівняльного дослідження 4-ї фази (60 пацієнтів), 1-ї фази (збільшення дози) та клінічних фармакологічних досліджень (15 пацієнтів), а також в ході програми адресної допомоги (26 пацієнтів) за участю пацієнтів з рецидивною або рефрактерною ЛХ, яким не проводили аутологічну трансплантацію стовбурових клітин, але які

отримували препарат у рекомендованій дозі 1,8 мг/кг кожні три тижні, збігаються з профілем безпеки в базових клінічних дослідженнях.

Комбінована терапія

Для отримання інформації щодо безпеки хіміотерапевтичних препаратів (доксорубіцин, вінбластин та дакарбазин [AVD] чи циклофосфамід, доксорубіцин та преднізон [CHP]), які застосовують в комбінації з брентуксимабу ведотином, слід ознайомитись з відповідними короткими характеристиками цих лікарських засобів.

В дослідженнях застосування брентуксимабу ведотину в комбінованій терапії у 662 пацієнтів з раніше не лікованою прогресуючою ЛХ (C25003) та 223 пацієнтів з раніше не лікованою CD30-позитивною периферичною Т-клітинною лімфомою (ПТКЛ) (SGN35-014) найчастішими побічними реакціями ($\geq 10\%$) були: інфекції, нейтропенія, периферична сенсорна нейропатія, нудота, закреп, блювання, діарея, втомлюваність, пірексія, алопеція, анемія, зниження маси тіла, стоматит, фебрильна нейтропенія, біль у животі, зниження апетиту, безсоння, біль у кістках, висип, кашель, задишка, артралгія, міалгія, біль в спині, периферична моторна нейропатія, інфекції верхніх дихальних шляхів та запаморочення.

Серйозні побічні реакції спостерігали у 34 % пацієнтів, які отримували брентуксимабу ведотин в комбінованій терапії. Серйозними побічними реакціями, які спостерігали у $\geq 3\%$, були фебрильна нейтропенія (15 %), пірексія (5 %) та нейтропенія (3 %).

Побічні реакції були причиною припинення лікування у 10 % пацієнтів. Побічними реакціями, які стали причиною припинення лікування у $\geq 2\%$ пацієнтів, були периферична сенсорна нейропатія та периферична нейропатія.

Перелік побічних реакцій у вигляді таблиці

Побічні реакції на лікарський засіб Адцетрис® розподілено за класами систем органів згідно з MedDRA (див. таблицю 6). В межах кожного класу систем органів побічні реакції зазначено відповідно до частоти виникнення, яку класифікують за такими категоріями: дуже часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, $< 1/100$), рідко ($\geq 1/10000$, $< 1/1000$), дуже рідко ($< 1/10000$), невідомо (частоту не визначено за наявними даними).

Таблиця 6

Побічні реакції на лікарський засіб Адцетрис®

Клас систем органів	Побічні реакції (монотерапія)	Побічні реакції (комбінована терапія)
Інфекції та паразитарні захворювання		
Дуже часто	Інфекція ^a , інфекція верхніх дихальних шляхів	Інфекція ^a , інфекція верхніх дихальних шляхів
Часто	Оперізуючий герпес, пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини	Пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис/ септичний шок, оперізуючий герпес
Нечасто	Пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jiroveci</i> , стафілококова бактеріємія, цитомегаловірусна інфекція або її реактивація, сепсис/септичний шок	Простий герпес, пневмонія, спричинена <i>Pneumocystis jiroveci</i>
Невідомо	Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	-
З боку органів кровотворення та лімфатичної системи		
Дуже часто	Нейтропенія	Нейтропенія ^a , анемія, фебрильна нейтропенія
Часто	Анемія, тромбоцитопенія	Тромбоцитопенія
Нечасто	Фебрильна нейтропенія	-
Порушення з боку імунної системи		

Нечасто	Анафілактична реакція	Анафілактична реакція
Метаболізм та порушення травлення		
Дуже часто		Зниження апетиту
Часто	Гіперглікемія	Гіперглікемія
Нечасто	Синдром лізису пухлини	Синдром лізису пухлини
Психічні розлади		
Дуже часто		Безсоння
Порушення з боку нервової системи		
Дуже часто	Периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія	Периферична сенсорна нейропатія ^a , периферична моторна нейропатія ^a , запаморочення
Часто	Запаморочення	
Нечасто	Демієлінізуюча полінейропатія	
Порушення з боку органів дихання, грудної клітки та середостіння		
Дуже часто	Кашель, задишка	Кашель, задишка
Порушення з боку шлунково-кишкового тракту		
Дуже часто	Нудота, діарея, блювання, закріп, біль в животі	Нудота, закріп, блювання, діарея, біль в животі, стоматит
Нечасто	Гострий панкреатит	Гострий панкреатит
Порушення з боку печінки та жовчовивідних шляхів		
Часто	Підвищення рівня аланінамінотрансферази / аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ)	Підвищення рівня аланінамінотрансферази / аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ)
Порушення з боку шкіри і підшкірних тканин		
Дуже часто	Висипання ^a , свербіж	Алопеція, висипання ^a
Часто	Алопеція	Свербіж
Нечасто	Синдром Стівенса – Джонсона / токсичний епідермальний некроліз	Синдром Стівенса – Джонсона ^b
Невідомо	Реакція на лікарський засіб з еозинофілією та системними симптомами (DRESS)	
Порушення з боку скелетно-м'язової системи та сполучних тканин		
Дуже часто	Артралгія, міалгія	Кістковий біль, артралгія, міалгія, біль в спині
Часто	Біль в спині	-
Загальні порушення та реакції у місці введення		
Дуже часто	Втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією ^a	Втомлюваність, пірексія
Часто	Озноб	Реакції, пов'язані з інфузією ^a , озноб
Невідомо	Екстравазація в місці інфузії ^c	-
Дослідження		
Дуже часто	Зменшення маси тіла	Зменшення маси тіла

^a Являє собою поєднання термінів переважного вжитку.

^b Про токсичний епідермальний некроліз не повідомлялося у разі застосування комбінованої терапії.

^c Екстравазація може призвести до появи супутніх реакцій, включаючи почервоніння шкіри, біль, набряк, утворення пухирів, лущення шкіри або целюліт у місці інфузії або навколо нього.

Inf

C

Опис окремих побічних реакцій

Нейтропенія та фебрильна нейтропенія

Монотерапія

У клінічних випробуваннях нейтропенія призводила до відтермінування введення дози у 13 % пацієнтів. Нейтропенія 3-го ступеня була зареєстрована у 13 %, а нейтропенія 4-го ступеня – у 5 % пацієнтів. Один пацієнт потребував зниження дози, а 1 пацієнт припинив лікування через нейтропенію.

Під час лікування цим препаратом можлива тяжка та тривала нейтропенія (≥ 1 тижня), що збільшує ризик розвитку серйозних інфекційних захворювань. Фебрильна нейтропенія була зареєстрована у < 1 % пацієнтів (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Під час фази 2 пілотного дослідження (SG035-0003 та SG035-0004) медіана тривалості нейтропенії 3-го і 4-го ступеня тяжкості обмежувалась 1 тижнем. У 2 % пацієнтів виникла нейтропенія 4-го ступеня тяжкості, яка тривала ≥ 7 днів. Під час фази 2 базового дослідження у менш ніж половини пацієнтів з нейтропенією 3-го і 4-го ступеня тяжкості виникли тимчасові асоційовані інфекції, у більшості випадків – 1-го або 2-го ступеня тяжкості.

Комбінована терапія

В клінічних дослідженнях застосування брентуксимабу ведотину в комбінованій терапії нейтропенія була причиною відтермінування введення дози у 19 % пацієнтів. Про нейтропенію 3 ступеня тяжкості повідомлялось у 17 %, а нейтропенію 4 ступеня тяжкості – у 41 % пацієнтів. Двом відсоткам пацієнтів було необхідним зниження дози та < 1 % – відміна одного чи більше досліджуваних лікарських засобів внаслідок нейтропенії.

Про фебрильну нейтропенію повідомлялось у 20 % пацієнтів, яким не була здійснена первинна профілактика препаратом Г-КСФ (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частота фебрильної нейтропенії становила 13 % у пацієнтів, яким була здійснена первинна профілактика препаратом Г-КСФ.

Серйозні інфекції та опортуністичні інфекції

Монотерапія

У клінічних випробуваннях серйозні інфекції та опортуністичні інфекції виникли у 10 % пацієнтів, сепсис або септичний шок — менш ніж у 1 % пацієнтів. Найчастішими опортуністичними інфекціями були оперізуючий герпес та простий герпес.

Комбінована терапія

В клінічних дослідженнях застосування брентуксимабу ведотину в комбінованій терапії серйозні інфекції, включно з опортуністичними інфекціями, виникали у 15 % пацієнтів; сепсис, нейтропенічний сепсис, септичний шок чи бактеріємія спостерігались у 4 % пацієнтів. Найчастішими опортуністичними інфекціями були герпесні вірусні інфекції.

Периферична нейропатія

Монотерапія

У клінічних випробуваннях нейропатія, що виникла після початку лікування, спостерігалась у 57 % популяції, периферична моторна нейропатія — у 13 % пацієнтів. Периферична нейропатія призвела до припинення лікування у 15 %, зниження дози у 15 % і відтермінування введення дози у 16 % пацієнтів. У пацієнтів з периферичною нейропатією, медіана початку периферичної нейропатії становила 12 тижнів. Медіана тривалості лікування пацієнтів, які припинили його через периферичну нейропатію, становила 11 циклів.

У пацієнтів, у яких виникла периферична нейропатія в базових дослідженнях фази 2 (SG035-0003 та SG035-0004) та рандомізованих дослідженнях фази 3 (SGN35-005 та C25001), медіана періоду спостереження від кінця лікування до останнього обстеження становила від 48,9 до 98 тижнів. На момент останнього обстеження у більшості пацієнтів (82–85 %), які мали периферичну нейропатію, симптоми периферичної нейропатії зникли або зменшились. Медіана часу з моменту

появи симптомів до їх повного зникнення або зменшення для усіх випадків становила від 16 до 23,4 тижня.

У пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою ЛХ або системної анапластичної великоклітинної лімфоми, які повторно отримали брентуксимабу ведотин (SGN35-006), у більшості випадків (80 %) під час останнього обстеження спостерігалось полегшення або зникнення симптомів периферичної нейропатії.

Комбінована терапія

В клінічних дослідженнях застосування брентуксимабу ведотину в комбінації з AVD нейропатію після початку терапії спостерігали у 67 % пацієнтів; периферична моторна нейропатія розвинулась у 11 % пацієнтів.

Периферична нейропатія була причиною відміни лікування у 7 % пацієнтів, зниження дози – у 21 % пацієнтів та відкладення введення наступної дози – у 1 % пацієнтів. У пацієнтів, у яких розвинулась периферична нейропатія, медіана часу до розвитку периферичної нейропатії становила 8 тижнів. Пацієнти, яким подальша терапія була скасована внаслідок периферичної нейропатії, отримали (медіана) 8 доз брентуксимабу ведотину + AVD (A + AVD) до відміни одного чи більше препаратів.

Для пацієнтів, у яких розвинулась периферична нейропатія, медіана тривалості періоду подальшого спостереження від завершення терапії до останнього обстеження становила приблизно 286 тижнів. Під час останнього обстеження у більшості пацієнтів (86 %), у яких розвинулась периферична нейропатія, спостерігали зникнення чи зниження інтенсивності симптомів периферичної нейропатії. Медіана часу від початку до зникнення або зниження інтенсивності явищ периферичної нейропатії становила 17 тижнів (діапазон від 0 до 283 тижнів).

В клінічних дослідженнях застосування брентуксимабу ведотину в комбінації з СНР нейропатія після початку терапії виникала у 52 % пацієнтів; периферична моторна нейропатія розвинулась у 9 % пацієнтів. Периферична нейропатія була причиною відміни лікування у 1 % пацієнтів, зниження дози – у 7 % пацієнтів та відкладення введення дози – менш ніж у 1 % пацієнтів. У пацієнтів, у яких розвинулась периферична нейропатія, медіана часу до розвитку периферичної нейропатії становила 9,1 тижня. Пацієнти, які припинили лікування з причини розвитку периферичної нейропатії, отримали (медіана) 5 доз брентуксимабу ведотину + СНР (A + СНР) до відміни одного чи більше препаратів.

Для пацієнтів, у яких розвинулась периферична нейропатія, медіана тривалості періоду подальшого спостереження від завершення терапії до останнього обстеження становила приблизно 177 тижнів. Під час останнього обстеження у 64 % пацієнтів, у яких розвинулась периферична нейропатія, спостерігали зникнення чи зниження інтенсивності симптомів периферичної нейропатії. Медіана часу від початку до зникнення або зниження інтенсивності явищ периферичної нейропатії становила 19,0 тижня (діапазон від 0 до 205 тижнів).

Реакції, пов'язані з інфузією

Монотерапія

Про реакції, пов'язані з інфузією, такі як головний біль, висипання, біль у спині, блювання, озноб, нудота, диспное, свербіж та кашель, повідомлялося у 12 % пацієнтів.

Повідомлялося про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»). Симптоми анафілактичних реакцій можуть включати, зокрема, кропив'янку, ангіоневротичний набряк, гіпотонію, бронхоспазм.

Комбінована терапія

Реакції, пов'язані з інфузією, такі як головний біль, висипання, біль у спині, блювання, озноб, нудота, задишка, свербіж, кашель, біль у місці введення та пірексія, були зареєстровані у 8 % пацієнтів. Повідомлялось про розвиток анафілактичних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»). Симптомами анафілактичних реакцій можуть бути, зокрема, кропив'янка, ангіоневротичний набряк, артеріальна гіпотензія та бронхоспазм.

Імуногенність

У клінічних випробуваннях пацієнтів періодично тестували на виявлення антитіл до брентуксимабу ведотину за допомогою чутливого електрохемілюмінесцентного імунологічного аналізу. Була відзначена більш висока частота виникнення реакцій, пов'язаних з інфузією, що спостерігалися у пацієнтів з антитілами до брентуксимабу ведотину, порівняно з пацієнтами, у яких результат аналізу був тимчасово позитивним або негативним.

Наявність антитіл до брентуксимабу ведотину не пов'язана із клінічно значущим зниженням рівня брентуксимабу ведотину у сироватці крові та не призвела до зниження ефективності дії брентуксимабу ведотину. Незважаючи на те, що наявність антитіл до брентуксимабу ведотину не обов'язково передбачає розвиток реакцій, пов'язаних з інфузією, у пацієнтів з постійно позитивним результатом аналізу на наявність антитіл до препарату спостерігалась більш висока частота таких реакцій порівняно з пацієнтами з тимчасово позитивним або негативним результатом.

Дослідження монотерапії, C25002

Відмічалась тенденція до збільшення кліренсу брентуксимабу ведотину у пацієнтів дитячого віку, які мали позитивні результати тесту на наявність антитіл до препарату. Жоден пацієнт < 12 років (0 з 11) та 2 пацієнти ≥ 12 років (2 з 23) мали постійно позитивний результат на наявність антитіл до препарату.

Дослідження комбінованого застосування, C25004

Частота позитивного результату аналізу на антитіла до лікарського засобу була низькою у дослідженні C25004: 4 пацієнти (віком ≥ 12 років) із 59 пацієнтів мали тимчасово позитивний результат аналізу на антитіла до лікарського засобу і жоден пацієнт не мав стійкого позитивного результату аналізу на антитіла до лікарського засобу. Зважаючи на невелику кількість пацієнтів із тимчасово позитивним результатом аналізу на антитіла до лікарського засобу, вплив антитіл до лікарського засобу на ефективність є безрезультатним.

Пацієнти дитячого віку

Дослідження монотерапії, C25002

Безпека застосування брентуксимабу ведотину була оцінена у дослідженні 1/2-ї фази у пацієнтів дитячого віку, віком від 7 до 17 років ($n = 36$), з рецидивною або рефрактерною формою ЛХ та системної апластичної великоклітинної лімфоми. У цьому дослідженні від 36 пацієнтів не було повідомлень про нові проблеми щодо безпеки застосування препарату.

Дослідження комбінованого застосування, C25004

Безпека застосування брентуксимабу ведотину в комбінації з хіміотерапією була оцінена у відкритому багатоцентровому дослідженні за участю 59 дітей віком від 6 до 17 років із попередньо не лікованою CD30-позитивною ЛХ. У цьому дослідженні не повідомлялося про нові проблеми щодо безпеки. Найбільш поширеною серйозною побічною реакцією, про яку повідомлялося в цьому дослідженні, була фебрильна нейтропенія (17%). Профілактику за допомогою Г-КСФ проводили за рішенням лікаря. Про випадки периферичної нейропатії (за стандартизованим запитом MedDRA) повідомлялося у 24 % дітей у цьому дослідженні.

Пацієнти літнього віку

Монотерапія

Профіль безпеки у пацієнтів літнього віку загалом збігається з таким у дорослих пацієнтів. Однак пацієнти літнього віку можуть бути більш чутливими до таких явищ, як пневмонія, нейтропенія та фебрильна нейтропенія.

Комбінована терапія

У пацієнтів літнього віку (≥ 60 років; $n = 186$ [21%]) частота небажаних явищ була однаковою в усіх терапевтичних групах. Кількість серйозних небажаних явищ та випадків зміни дозування (включно з відтермінуванням введення дози, зниженням дози та відміною препарату) у пацієнтів літнього віку, в порівнянні із загальною популяцією дослідження, була більшою. Літній вік був фактором ризику розвитку фебрильної нейтропенії у пацієнтів обох терапевтичних груп. У

Handwritten signature and initials.

пацієнтів літнього віку, які отримували первинну профілактику препаратом Г-КСФ, частота випадків нейтропенії та фебрильної нейтропенії була нижчою, ніж у пацієнтів, які не отримували первинної профілактики з введенням Г-КСФ.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це дає змогу проводити моніторинг співвідношення користь/ризик при застосуванні цього лікарського засобу. Медичним та фармацевтичним працівникам, а також пацієнтам або їхнім законним представникам слід повідомляти про усі випадки підозрюваних побічних реакцій та відсутності ефективності лікарського засобу через Автоматизовану інформаційну систему з фармаконагляду за посиланням: <https://aisf.dec.gov.ua>.

Термін придатності. 4 роки.

З мікробіологічної точки зору, розведений препарат необхідно використати негайно. Однак хімічна та фізична стабільність розведеного препарату зберігається протягом 24 годин при температурі 2–8 °C.

Умови зберігання. Зберігати при температурі 2–8 °C в оригінальній упаковці. Не заморожувати. Зберігати в недоступному для дітей місці!

Несумісність. Препарат не слід змішувати з іншими лікарськими засобами у зв'язку з відсутністю досліджень сумісності, за винятком 0,9 % розчину натрію хлориду, 5 % розчину декстрази або лактатного розчину Рінгера для ін'єкцій.

Упаковка. Порошок у флаконі. По 1 флакону у картонній коробці.

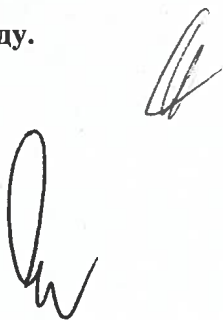
Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник. Такеда Австрія ГмБХ, Австрія/Takeda Austria GmbH, Austria.

Місцезнаходження виробника та його адреса місця провадження діяльності.

Ст. Петер-Штрассе 25, 4020 Лінц, Австрія/St. Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria.

Дата останнього перегляду.



Лекст узгоджено
Зуз Ковтун Т.О.
25.09.2023