

ЗАТВЕРДЖЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
04.10.2018 року № 1809  
Реєстраційне посвідчення  
№ UA/13286/01/01

ЗМІНИ ВНЕСЕНО  
Наказ Міністерства охорони  
здоров'я України  
09.08.2020 № 1789

**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;  $\alpha, \alpha$ -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; інші антинеопластичні засоби; моноклональні антитіла. Брентуксимабу ведотин. Код АТХ L01X C12.

**Фармакологічні властивості.**

*Фармакокінетика.*

**Механізм дії.** Брентуксимабу ведотин являє собою кон'югат антитіл з лікарським засобом, який доставляє антинеопластичного агента до CD30-позитивних пухлинних клітин, що призводить до їх 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 монOMETИЛ ауристатин Е (ММАЕ) – єдина активна сполука. Зв'язування ММАЕ 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 лімфому (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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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 даного лікарського засобу пацієнтам з рецидивною та рефрактерною формою класичної ЛХ та системної анапластичної великоклітинної лімфому, 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 у 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.

Фармакокінетику препарату Адцетрис® при застосуванні у комбінації з доксорубіцином, вінбластином та дакарбазином (AVD) оцінювали в одному дослідженні фази 3 у 661 пацієнта. Популяційний фармакокінетичний аналіз показав, що фармакокінетика препарату Адцетрис® при застосуванні у комбінації з AVD відповідала такій при монотерапії.

Після багаторазової внутрішньовенної інфузії 1,2 мг/кг брентуксимабу ведотину кожні два тижні максимальні концентрації препарату Адцетрис® у сироватці спостерігалися наприкінці інфузії, а елімінація демонструвала мультиекспоненціальне зниження  $t_{1/2z}$  приблизно з 4 до 5 днів. Максимальні плазмові концентрації ММАЕ спостерігалися приблизно через 2 дні після закінчення інфузії і демонстрували моноекспоненціальне зниження з  $t_{1/2z}$  приблизно з 3 до 4 днів.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Після багаторазової внутрішньовенної інфузії 1,2 мг/кг брентуксимабу ведотину кожні два тижні рівноважна залишкова концентрація препарату Адцетрис® і ММАЕ була досягнута до циклу 3. Як тільки було досягнуто рівноважного стану, фармакокінетичний час препарату Адцетрис® не змінювався. Накопичення препарату Адцетрис® (за оцінкою AUC14D між циклом 1 і циклом 3) становило 1,27 рази. Експозиція ММАЕ (за оцінкою AUC14D між циклом 1 і циклом 3) зменшувалася з часом приблизно на 50 %.

Розподіл. У ході досліджень *in vitro* зв'язування ММАЕ з білками плазми крові становило 68–82 %. Дуже малоймовірно, 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 центральний об'єм розподілу ММАЕ становив 7,37 л та 36,4 л відповідно.

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 являється 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 досягають у разі клінічного застосування. ММАЕ не інгібує інших ізоферментів.

ММАЕ не гальмував 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 групах 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 рази 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 рази 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 печінковою 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). Крім того, вивчалася популяційна фармакокінетика

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

брентуксимабу ведотину при застосуванні у комбінації з AVD, включаючи дані 661 пацієнта віком до 82 років (42 пацієнта  $\geq 65$  –  $<75$  та 17 пацієнтів  $\geq 75$  років). Досліджений вплив віку на фармакокінетику не був значущою коваріатою.

#### *Діти.*

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 (див. розділ «Фармакологічні властивості»). 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 багатоекспоненціальне 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 тенденцією, яка спостерігалась 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 даному 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  $\geq 12$ -річного віку. 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  $\geq 12$ -річного віку. 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  $\geq 12$  років (2 з 23) спостерігалась стійка позитивна реакція на антитіла до лікарського засобу.

#### **Клінічні характеристики.**

##### **Показання.**

Адцетрис® показаний для лікування дорослих пацієнтів з раніше нелікованою 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»).

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною формою CD30-позитивної лімфони Ходжкіна:

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

Лікування дорослих пацієнтів з рецидивною або рефрактерною системною анапластичною великоклітинною лімфомою.

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.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Одночасне застосування препарату Адцетрис® з блеоміцином призводить до розвитку легеневої токсичності.

***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-gp, 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-gp зростає ризик виникнення нейтропенії. У разі розвитку нейтропенії див. табл. 2 (розділ «Спосіб застосування та дози»).

Застосування брентуксимабу ведотину у комбінації з рифампіцином, потужним інгібітором CYP3A4, не вплинуло на концентрацію брентуксимабу ведотину у плазмі крові. Незважаючи на обмежену кількість фармакокінетичних даних, 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 сироватки та плазми відповідно кон'югат антитіл (ADC) та ММАЕ після введення брентуксимабу ведотину в комбінації з AVD були подібні до такої при монотерапії.

Одночасне введення брентуксимабу ведотину не впливає на вміст AVD в плазмі крові.

Блеоміцин.

Не було проведено жодних офіційних досліджень лікарської взаємодії брентуксимабу ведотину та блеоміцину. У фазі I досліджень щодо визначення дози та безпеки (SGN35-009), неприйнятна легенева токсичність (у тому числі 2 летальні випадки) була відзначена у 11 з 25 пацієнтів (44 %), які отримували брентуксимабу ведотин при застосуванні у комбінації з доксорубіцином, блеоміцином, вінбластином та дакарбазином (ABVD). При застосуванні брентуксимабу ведотину у комбінації з AVD випадків легеневої токсичності або летальних випадків не повідомлялося. Тому одночасне застосування препарату Адцетрис® з блеоміцином протипоказане (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

***Особливості застосування.***

*Прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія.*

Лікування препаратом Адцетрис® 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 проходження декількох курсів хіміотерапії. ПМЛ – це рідкісне демієлінізуюче захворювання центральної нервової системи, яке виникає в результаті реактивації латентного вірусу JC та часто має летальний наслідок.

За пацієнтами необхідно уважно спостерігати з метою виявлення будь-яких нових чи загострення вже наявних неврологічних, когнітивних або поведінкових симптомів, що можуть свідчити про ПМЛ. Лікування препаратом Адцетрис® слід призупинити у разі підозри на ПМЛ. При підтвердженні діагнозу необхідна консультація невролога, проведення магнітно-резонансної томографії мозку з введенням гадолінію та аналіз спинномозкової рідини на ДНК вірусу JC методом полімеразної ланцюгової реакції або біопсії мозку для підтвердження діагнозу ПМЛ. Негативна полімеразна ланцюгова реакція не виключає можливості захворювання на ПМЛ. Слід провести додаткове обстеження, якщо неможливо встановити альтернативний діагноз. У разі підтвердження діагнозу ПМЛ слід остаточно припинити лікування препаратом Адцетрис®.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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

#### *Панкреатит.*

Спостерігався розвиток гострого панкреатиту у пацієнтів при застосуванні препарату Адцетрис®. Повідомлялося про летальні випадки.

Упродовж лікування пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря на випадок 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. При підтвердженні діагнозу гострого панкреатиту застосування препарату Адцетрис® слід припинити.

#### *Легенева токсичність.*

При застосуванні препарату Адцетрис® повідомлялось про випадки розвитку легеневої токсичності, включаючи пневмоніт, інтерстиціальні захворювання легень та гострий респіраторний дистрес-синдром (ГРДС), з летальними наслідками 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 препарату Адцетрис® під час діагностики та до симптоматичного покращення.

#### *Тяжкі та опортуністичні інфекції.*

У пацієнтів, яким вводили препарат Адцетрис®, зафіксовано випадки тяжких інфекцій, таких як пневмонія, стафілококова бактеріємія, сепсис/септичний шок (включаючи летальні випадки), оперізуючий 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 на випадок виникнення тяжких та опортуністичних інфекцій.

#### *Реакції на інфузію.*

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

Під час проведення та після завершення інфузії пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря. У разі анафілаксії введення препарату Адцетрис® слід негайно припинити та призначити тривалий 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 препарату Адцетрис® повідомлялось про випадки синдрому лізису пухлини (СЛП). Синдром лізису пухлини може виникнути у пацієнтів з високим пухлинним навантаженням, пухлини яких швидко збільшуються. Такі пацієнти повинні перебувати під пильним наглядом лікаря та отримувати лікування з використанням відповідних медичних практик. Лікування СЛП може передбачати проведення інтенсивної гідратації зі спостереженням за функцією нирок, корекцією електролітних порушень, лікуванням гіперурикемії та застосуванням підтримуючої терапії.

#### *Периферична нейропатія.*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є

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

У клінічних випробуваннях у більшості пацієнтів спостерігалось поліпшення 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. При виникненні нейтропенії 3 або 4 ступеня див. розділ «Спосіб застосування та дози».

#### *Фебрильна нейтропенія.*

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

У комбінованій терапії з AVD літній вік був фактором ризику розвитку фебрильної нейтропенії. При застосуванні препарату Адцетрис® у комбінації з AVD рекомендується первинна профілактика гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту (G-CSF) всім пацієнтам незалежно від віку, починаючи з першої дози.

#### *Синдром Стівенса – Джонсона та токсичний епідермальний некроліз.*

Були зареєстровані випадки синдрому Стівенса – Джонсона (СДС) та токсичного епідермального некролізу (ТЕН) при застосуванні препарату Адцетрис®. Були зареєстровані летальні випадки.

У разі виникнення СДС або ТЕН застосування препарату Адцетрис® слід припинити та призначити відповідне лікування.

#### *Ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту.*

У пацієнтів, яким застосовували препарат Адцетрис®, спостерігалися ускладнення з боку шлунково-кишкового тракту, включаючи непрохідність кишечника, ілеус, ентероколіт, нейтропенічний коліт, ерозію, виразку, перфорацію та кровотечу, з летальними наслідками 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 препаратом Адцетрис®. У разі розвитку гепатотоксичності слід відтермінувати лікування, змінити дозування або припинити застосування препарату Адцетрис®.

#### *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.

#### *Ниркова та печінкова недостатність.*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



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, невизначена через брак доказів високого рівня. У двох порівняльних дослідженнях 2-ї фази було продемонстровано активність препарату Адцетрис® при таких підтипах, як синдром Сезарі, лімфоматозний папулез та ТКЛШ змішаної гістології. Це дозволяє припустити, що дані з ефективності та безпеки можна екстраполювати на інші підтипи CD30+ ТКЛШ.

Тим не менше, препарат Адцетрис® 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.

Кожен флакон препарату містить приблизно 13,2 мг натрію, що еквівалентно 0,7 % рекомендованої ВООЗ максимальної добової дози 2 г натрію для дорослого.

#### Відстеження.

Для поліпшення відстеження біологічних лікарських засобів у відповідну медичну документацію слід чітко записувати 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 препаратом Адцетрис®.

##### Вагітність.

Даних стосовно застосування препарату Адцетрис® вагітним немає. Дослідження на тваринах показали репродуктивну токсичність.

Препарат Адцетрис® не слід застосовувати в період вагітності, окрім випадків, коли очікувана користь для матері 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 препаратом Адцетрис®.

##### Період годування груддю.

Даних стосовно проникнення брентуксимабу в 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 даним препаратом приймають з урахуванням потенційного ризику годування груддю для дитини та користі від терапії препаратом для жінки.

##### Фертильність.

За даними доклінічних досліджень, лікування брентуксимабом ведотином спричиняє токсичне ураження яєчок і може призвести до порушення фертильності чоловіків. Дослідження також показали, що ММАЕ має анеугенні властивості. Перед початком лікування даним препаратом чоловікам рекомендується заморозити зразки сперми для їх зберігання. Чоловікам не рекомендується зачинати дитину під час лікування даним препаратом та протягом 6 місяців після введення останньої дози.

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

Брентуксимабу ведотин може мати помірний вплив на здатність керувати автотранспортом або працювати з механізмами.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє





### ***Спосіб застосування та дози.***

Препарат Адцетрис® слід застосовувати лише під наглядом кваліфікованого лікаря, який має досвід проведення протипухлинної терапії.

#### **Раніше нелікована CD30-позитивна ЛХ.**

Рекомендована доза препарату Адцетрис® в поєднанні з хіміотерапією (доксорубіцин (A), вінбластин (V) та дакарбазин (D) (AVD)) становить 1,2 мг/кг. Препарат вводять протягом 30 хвилин шляхом внутрішньовенної інфузії у 1 та 15 день кожного 28-денного циклу 6 циклів (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Первинна профілактика гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту (G-CSF) рекомендована всім пацієнтам з раніше нелікованою ЛХ, які отримують комбіноване лікування, починаючи з першої дози (див. розділ «Особливості застосування»).

Перед застосуванням, необхідно уважно ознайомитись з інструкціями для медичного застосування хіміотерапевтичних препаратів, які вводяться одночасно з препаратом Адцетрис®.

#### **ЛХ з підвищеним ризиком рецидиву або прогресування.**

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг. Препарат вводять протягом 30 хвилин шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні.

Лікування препаратом Адцетрис® необхідно починати після одужання після аутологічної трансплантації стовбурових клітин на підставі клінічної оцінки. Такі пацієнти мають пройти до 16 циклів лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### **Рецидивна або рефрактерна ЛХ.**

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг. Препарат вводять протягом 30 хвилин шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні.

Рекомендована початкова доза для повторного курсу лікування для пацієнтів, які раніше відповіли на терапію препаратом Адцетрис®, становить 1,8 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Альтернативно, лікування можна розпочинати із останньої переносимої дози препарату Адцетрис®.

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

Пацієнти, що досягли стабілізації захворювання або кращої відповіді на лікування, мають пройти мінімум 8 максимум 16 циклів лікування (приблизно протягом одного року) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

#### **Рецидивна або рефрактерна системна анапластична великоклітинна лімфома.**

Рекомендована доза становить 1,8 мг/кг. Препарат вводять протягом 30 хвилин шляхом внутрішньовенної інфузії кожні 3 тижні.

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

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

Пацієнти, що досягли стабілізації захворювання або кращої відповіді на лікування, мають пройти мінімум 8 максимум 16 циклів лікування (приблизно протягом одного року) (див. розділ «Фармакодинаміка»).

Пацієнти з CD30-позитивною Т-клітинною лімфомаю мають пройти до 16 циклів лікування (див. розділ «Фармакодинаміка»).

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

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

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



*Нейтропенія.* У разі розвитку нейтропенії під час лікування слід відстрочити введення дози. Рекомендації щодо корекції дози при нейтропенії наведені у Таблиці 1.

Таблиця 1

	<u>Монотерапія</u>	<u>Комбінована терапія</u>
		Примітка: Первинна профілактика гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором рекомендується всім пацієнтам, які отримують комбіноване лікування, починаючи з першої дози.
Ступінь тяжкості нейтропенії (прояви та симптоми [витяг із Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ <sup>а</sup> ])	Корекція режиму дозування	Корекція режиму дозування
Ступінь 1 ( $< \text{НМН} - 1500/\text{мм}^3$ , $< \text{НМН} - 1,5 \times 10^9/\text{л}$ ) або Ступінь 2 ( $< 1500-1000/\text{мм}^3$ , $< 1,5-1,0 \times 10^9/\text{л}$ )	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування
Ступінь 3 ( $< 1000-500/\text{мм}^3$ , $< 1,0-0,5 \times 10^9/\text{л}$ ) або Ступінь 4 ( $< 500/\text{мм}^3$ , $< 0,5 \times 10^9/\text{л}$ )	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 <sup>б</sup> . Використовувати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор у наступних циклах лікування пацієнтів з нейтропенією 3 або 4 ступеня.	Використовувати гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор або гранулоцитарно-макрофагальний колонієстимулюючий фактор у наступних циклах лікування пацієнтів з нейтропенією 3 або 4 ступеня.

<sup>а</sup> 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.

<sup>б</sup> Пацієнти з лімфопенією 3 або 4 ступеня можуть продовжувати лікування без перерви.

*Периферична нейропатія.* Рекомендації щодо корекції дози у разі виникнення або загострення периферичної сенсорної або моторної нейропатії наведені у Таблиці 2.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Таблиця 2

	Монотерапія	Комбінована терапія
Тяжкість периферичної сенсорної або моторної нейропатії (прояви та симптоми [витяг із Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ <sup>a)</sup> ])	Корекція режиму дозування	Корекція режиму дозування
Ступінь 1 (парестезія та/або втрата рефлексів без втрати функції)	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування	Продовжувати лікування без корекції режиму дозування
Ступінь 2 (погіршення функції без впливу на здатність здійснювати повсякденну діяльність)	Відкласти введення дози на час, необхідний для того, щоб показники токсичності знизилися до ступеня 1 або базового рівня. Знизити дозу з 1,2 мг/кг до максимуму 120 мг та продовжити лікування з інтервалом 3 тижні.	Зменшувати дозу 0,9 мг/кг до максимуму 90 мг кожні 2 тижні
Ступінь 3 (обмеження можливості здійснювати повсякденну діяльність)	Відкласти введення дози на час, необхідний для того, щоб показники токсичності знизилися до ступеня 1 або базового рівня. Знизити дозу 1,2 мг/кг та продовжити лікування з інтервалом 3 тижні.	Відкласти введення дози препарату Адцетрис <sup>®</sup> на час, необхідний для того, щоб показники токсичності знизилися до ступеня 2. Знизити дозу 0,9 мг/кг та продовжити лікування з інтервалом 2 тижні.
Ступінь 4 (сенсорна нейропатія з втратою працездатності або моторна нейропатія, яка становить загрозу життю або призводить до паралічу)	Припинити лікування	Припинити лікування

<sup>a)</sup> Ступені тяжкості нейропатії наведено відповідно до Загальних термінологічних критеріїв для небажаних явищ (версія 3), розроблених Національним інститутом раку; див. моторна нейропатія, сенсорна нейропатія, нейропатичні болі.

#### **Окремі групи пацієнтів.**

##### **Ниркова недостатність.**

Стан пацієнтів із нирковою недостатністю має бути під постійним контролем щодо розвитку побічних реакцій (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

**Комбінована терапія.** Немає досвіду клінічних досліджень застосування препарату Адцетрис<sup>®</sup> у комбінації з хіміотерапією пацієнтам з порушенням функції нирок, коли креатинін у сироватці становить  $\geq 2,0$  мг/дл та/або кліренс креатиніну або розрахований кліренс креатиніну  $\leq 40$  мл/хв. Застосування препарату Адцетрис<sup>®</sup> у комбінації з хіміотерапією слід уникати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

*Монотерапія.* Рекомендована початкова доза для пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня становить 1,2 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні. Стан пацієнтів із нирковою недостатністю має бути під постійним контролем щодо розвитку побічних реакцій.

Печінкова недостатність.

Стан пацієнтів із печінковою недостатністю має бути під постійним контролем щодо розвитку побічних реакцій (див. розділ «Фармакокінетичні властивості»).

Рекомендована початкова доза для пацієнтів з легкою печінковою недостатністю становить 0,9 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні.

Немає досвіду клінічних досліджень застосування препарату Адцетрис® у комбінації з хіміотерапією пацієнтам з порушенням функції печінки, коли загальний білірубін перевищує верхню межу норми в 1,5 рази (за винятком синдрому Жильбера) або показник аспартатамінотрансферази (АСТ) або аланінамінотрансферази (АЛТ) перевищує верхню межу норми в 3 рази або в 5 разів, якщо перевищення норм показників АЛТ і АСТ обґрунтовується присутністю ЛХ в печінці. Застосування препарату Адцетрис® у комбінації з хіміотерапією слід уникати пацієнтам з тяжкими порушеннями функції нирок.

*Монотерапія.* Рекомендована початкова доза для пацієнтів з нирковою недостатністю тяжкого ступеня становить 1,2 мг/кг у вигляді внутрішньовенної інфузії протягом 30 хвилин кожні 3 тижні.

Пацієнти літнього віку. Рекомендації з дозування для пацієнтів віком понад 65 років ті самі, що й для дорослих пацієнтів (див. розділи «Побічні реакції», «Фармакодинамічні властивості», «Фармакокінетичні властивості»).

Діти. Безпека та ефективність препарату Адцетрис® для дітей віком до 18 років не встановлені. Наразі доступні дані щодо застосування препарату дітям, (див. розділи «Фармакокінетика», «Фармакодинаміка», «Побічні реакції»), але рекомендацій щодо дозування препарату Адцетрис® для дітей зробити не можна.

Під час проведення доклінічних досліджень спостерігалися випадки виснаження вилочкової залози.

Розрахунок дозування.

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

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

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:

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє





Таблиця 3

Приклади розрахунків для пацієнтів з масою тіла від 60 до 120 кг, які отримують рекомендовану дозу 1,8 мг/кг препарату Адцетрис®

Маса тіла пацієнта (кг)	Загальна доза = маса тіла пацієнта, помножена на рекомендовану дозу (1,8 мг/кг <sup>а</sup> )	Загальний об'єм для розведення <sup>б</sup> = загальна доза, розділена на концентрацію розведеного вмісту флакона (5 мг/мл)	Необхідна кількість флаконів = загальний об'єм для розведення, розділений на загальний об'єм флакона (10 мл/флакон)
60 кг	108 мг	21,6 мл	2,16 фл.
80 кг	144 мг	28,8 мл	2,88 фл.
100 кг	180 мг	36 мл	3,6 фл.
120 кг <sup>в</sup>	180 мг <sup>г</sup>	36 мл	3,6 фл.

<sup>а</sup> При зменшеній дозі використовувати 1,2 мг/кг для розрахунку.

<sup>б</sup> Для розведення у розчині 150 мл та внутрішньовенного введення протягом 30 хвилин кожні 3 тижні.

<sup>в</sup> Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг.

<sup>г</sup> Максимальна рекомендована доза становить 180 мг.

Таблиця 4

Приклади розрахунків для пацієнтів з масою тіла від 60 до 120 кг, які отримують рекомендовану дозу 1,2 мг/кг препарату Адцетрис® як комбіновану терапію або коли необхідна знижена доза препарату Адцетрис®

Маса тіла пацієнта (кг)	Загальна доза = маса тіла пацієнта, помножена на рекомендовану дозу (1,2 мг/кг <sup>а</sup> )	Загальний об'єм для розведення <sup>б</sup> = загальна доза, розділена на концентрацію розведеного вмісту флакона (5 мг/мл)	Необхідна кількість флаконів = загальний об'єм для розведення, розділений на загальний об'єм флакона (10 мл/флакон)
60 кг	72 мг	14,4 мл	1,44 фл.
80 кг	96 мг	19,2 мл	1,92 фл.
100 кг	120 мг	24 мл	2,4 фл.
120 кг <sup>в</sup>	120 мг <sup>г</sup>	24 мл	2,4 фл.

<sup>а</sup> При зменшеній дозі використовувати 0,9 мг/кг для розрахунку.

<sup>б</sup> Для розведення у розчині 150 мл та внутрішньовенного введення протягом 30 хвилин кожні 3 тижні.

<sup>в</sup> Якщо маса тіла пацієнта перевищує 100 кг, для розрахунку дози слід брати показник 100 кг.

<sup>г</sup> Максимальна рекомендована доза становить 120 мг.

#### Спосіб застосування.

Рекомендовану дозу препарату Адцетрис® вводити протягом 30 хвилин.

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

Необхідно дотримуватися належної асептики під час використання цього лікарського засобу

#### Інструкція з розведення.

Вміст кожного флакону для одноразового введення необхідно розвести у 10,5 мл води для ін'єкцій до остаточної концентрації 5 мг/мл. Для 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 ледь опалесцентним, безбарвним, з рН 6,6.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

4. Перед застосуванням розчин слід візуально перевірити на наявність твердих часток та/або забарвлення. При зміні кольору, помутнінні або наявності твердих часточок 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 декстрози 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.

Лікарський засіб Адцетрис® призначений для одноразового використання.

При утилізації протиракових препаратів слід дотримуватися відповідних затверджених процедур.

При використанні даного препарату необхідно суворо дотримуватись асептичних умов.

*Діти.*

Безпека та ефективність лікарського засобу для дітей віком до 18 років не встановлені.

***Передозування.***

Відомого антидоту на випадок передозування препаратом Адцетрис® немає. У разі передозування за пацієнтом слід ретельно спостерігати на предмет виникнення побічних реакцій, особливо нейтропенії, та проводити підтримуюче лікування.

***Побічні реакції.***

Профіль безпеки препарату Адцетрис® 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 препарату Адцетрис® у вигляді 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 та C25007) найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 10\%$ ) були інфекції, периферична сенсорна нейропатія, нудота, втомлюваність, діарея, пірексія, інфекція верхніх дихальних шляхів, нейтропенія, висипання, кашель, блювання, артралгія, периферична моторна нейропатія, реакції пов'язані з інфузією, свербіж, запор, диспное, зниження маси тіла, міалгія 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 препарат Адцетрис®.

Дані з безпеки у пацієнтів, які повторно отримали препарат Адцетрис® (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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

% 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 дослідженнях. 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 базових клінічних досліджень.

#### Комбінована терапія.

Для отримання інформації стосовно безпеки хіміотерапевтичних препаратів, що застосовуються у комбінації з препаратом Адцетрис® (доксорубіцин, вінбластин та дакарбазин) нововиявленим пацієнтам з ЛХ, необхідно уважно ознайомитись з їхніми інструкціями для медичного застосування.

У дослідженні комбінованої терапії препарату Адцетрис з AVD у 662 пацієнтів з раніше нелікованою прогресуючою ЛХ (C25003) найбільш поширеними побічними реакціями ( $\geq 10\%$ ) були: нейтропенія, нудота, запор, блювання, втомлюваність, периферична сенсорна невропатія, діарея, пірексія, алопеція, периферична моторна нейропатія, зниження маси тіла, біль у животі, анемія, стоматит, фебрильна нейтропенія, біль у кістках, безсоння, зниження апетиту, кашель, головний біль, артралгія, біль у спині, диспное, міалгія, інфекція верхніх дихальних шляхів, підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ). У разі застосування комбінованої терапії з препаратом Адцетрис® серйозні побічні реакції спостерігалися у 36 % пацієнтів. У  $\geq 3\%$  пацієнтів, серйозні побічні реакції включали фебрильну нейтропенію (17 %), пірексію (6 %) і нейтропенію (3 %).

Побічні реакції призвели до припинення лікування 13 % пацієнтів. Побічні реакції, які призвели до припинення лікування  $\geq 2\%$  пацієнтів, включали периферичну сенсорну нейропатію, периферичну нейропатію та периферичну моторну нейропатію.

Побічні реакції відповідно до частоти виникнення та класу систем органів 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 (частота не визначена за наявними даними).

У кожній групі за частотою побічні реакції представлено в таблиці 5 в порядку зменшення серйозності.

Таблиця 5

Системно-органний клас	Побічні реакції (монотерапія)	Побічні реакції (комбінована терапія)
<i>Інфекційні та паразитарні захворювання.</i>		
Дуже часто:	інфекція <sup>a</sup> , інфекція верхніх дихальних шляхів	інфекція <sup>a</sup> , інфекція верхніх дихальних шляхів
Часто:	оперізуючий герпес (Herpes zoster), пневмонія, простий герпес, кандидоз ротової порожнини	пневмонія, кандидоз ротової порожнини, сепсис/ септичний шок, простий герпес
Нечасто:	пневмоцистна пневмонія ( <i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i> ), стафілококова бактеріємія, цитомегаловірусна інфекція або її реактивація, сепсис/септичний шок	оперізуючий герпес, пневмоцистна пневмонія ( <i>Pneumocystis jiroveci pneumonia</i> )
Невідомо:	прогресуюча мультифокальна лейкоенцефалопатія	-
<i>З боку крові та лімфатичної системи.</i>		
Дуже часто:	нейтропенія	нейтропенія <sup>a</sup> , анемія, фебрильна нейтропенія

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Часто:	анемія, тромбоцитопенія	тромбоцитопенія
Нечасто:	фебрильна нейтропенія	-
<i>З боку імунної системи.</i>		
Нечасто:	анафілактичні реакції	анафілактичні реакції
<i>Метаболізм та порушення травлення.</i>		
Дуже часто:	-	зниження апетиту
Часто:	гіперглікемія	гіперглікемія
Нечасто:	синдром лізису пухлини	синдром лізису пухлини
<i>З боку нервової системи.</i>		
Дуже часто:	периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія	периферична сенсорна нейропатія, периферична моторна нейропатія <sup>а</sup> , запаморочення
Часто:	запаморочення	-
Нечасто:	демієлізуюча полінейропатія	-
<i>З боку органів дихання, грудної клітки та середостіння.</i>		
Дуже часто:	кашель, диспное	кашель, диспное
<i>З боку травного тракту.</i>		
Дуже часто:	нудота, діарея, блювання, запор, абдомінальний біль	нудота, блювання, діарея, запор, абдомінальний біль, стоматит
Нечасто:	гострий панкреатит	гострий панкреатит
<i>З боку печінки та жовчовивідних шляхів.</i>		
Дуже часто:	-	підвищення рівня аланінамінотрансферази (АЛТ)
Часто:	підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ)	підвищення рівнів аланінамінотрансферази та аспартатамінотрансферази (АЛТ/АСТ)
<i>З боку шкіри та підшкірних тканин.</i>		
Дуже часто:	висипання <sup>а</sup> , свербіж	алопеція, висипання <sup>а</sup>
Часто:	алопеція	свербіж
Нечасто:	синдром Стівенса – Джонсона/токсичний епідермальний некроліз	синдром Стівенса – Джонсона <sup>б</sup>
<i>З боку кістково-м'язової системи та сполучної тканини.</i>		
Дуже часто:	артралгія, міалгія	біль в кістках, артралгія, біль у спині, міалгія
Часто:	біль у спині	-
<i>Загальні порушення та реакції у місці введення.</i>		
Дуже часто:	втомлюваність, пірексія, реакції, пов'язані з інфузією	втомлюваність, пірексія
Часто:	озноб	реакції, пов'язані з інфузією <sup>а</sup> , озноб
<i>Дослідження.</i>		
Дуже часто:	зниження маси тіла	зниження маси тіла
<i>Психічні розлади.</i>		
Дуже часто:	-	безсоння

<sup>а</sup> Являє собою поєднання визначених термінів.

<sup>б</sup> Про токсичний епідермальний некроліз не повідомлялося у разі застосування комбінованої терапії

Опис окремих побічних реакцій.

*Нейтропенія та фебрильна нейтропенія.*

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Монотерапія.

У клінічних випробуваннях нейтропенія призводила до відтермінування введення дози у 14% пацієнтів. Нейтропенія 3-го ступеня була зареєстрована у 13%, а нейтропенія 4-го ступеня - у 5% пацієнтів. Жоден пацієнт не потребував зниження дози або припинення лікування через нейтропенію.

Під час лікування даним препаратом можлива тяжка та тривала нейтропенія ( $\geq 1$  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  $\geq 7$  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.

У клінічному дослідженні комбінованого застосування препарату Адцетрис® з AVD нейтропенія призвела до відтермінування введення препарату у 24 % пацієнтів. Нейтропенія 3-го ступеня була зареєстрована у 18 %, а нейтропенія 4-го класу — у 47 % пацієнтів. 2 % пацієнтів потребували зменшення дози і < 1 % припинили прийом одного або більше досліджуваних препаратів через нейтропенію.

Про фебрильну нейтропенію повідомлялось у 21 % пацієнтів, які не отримували первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту (G-CSF) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Частота фебрильної нейтропенії становила 11 % у пацієнтів, які отримували первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту.

*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.

У клінічному дослідженні комбінованого застосування препарату Адцетрис® з AVD серйозні інфекції, включаючи опортуністичні інфекції, спостерігалися у 15 % пацієнтів; сепсис, нейтропенічний сепсис, септичний шок або бактеріємія діагностовано у 4 % пацієнтів. Опортуністичними інфекціями, про які повідомлялося найчастіше, були герпесвірусні інфекції.

*Периферична нейропатія.*

Монотерапія.

У клінічних випробуваннях нейропатія, що виникла після початку лікування, спостерігалась у 59 % популяції, периферична моторна нейропатія — у 14 % пацієнтів. Периферична нейропатія призвела до припинення лікування у 15 %, зниження дози у 15 % і відтермінування введення дози у 17 % пацієнтів. У пацієнтів з периферичною нейропатією, медіана початку периферичної нейропатії становила 12 тижнів. Медіана тривалості лікування пацієнтів, які припинили його через периферичну нейропатію, становила 12 циклів.

Серед пацієнтів, у яких виникла периферична нейропатія в базових дослідженнях фази 2 (SG035-0003 та SG035-0004) та рандомізованих дослідженнях монотерапії 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 тижнів.

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

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє

Комбінована терапія.

У клінічних дослідженнях застосування препарату Адцетрис® у комбінованій терапії нейропатія, що виникла в наслідок лікування, спостерігалась у 67 % пацієнтів; периферична рухова нейропатія спостерігалась у 11 % пацієнтів. Периферична нейропатія призвела до припинення лікування у 7 %, зниження дози — у 21 % та відтермінування введення препарату у 1 % пацієнтів. Для пацієнтів, у яких відмічалась периферична нейропатія, медіана часу виникнення периферичної нейропатії становив 8 тижнів. Медіана отриманих доз препаратів пацієнтів, які припинили прийом через периферичну нейропатію, становила 8 доз препарату Адцетрис® + AVD (A + AVD) до припинення одного або декількох препаратів.

Для пацієнтів, у яких відмічалась периферична нейропатія, медіана часу спостереження за пацієнтом від кінця лікування до останньої оцінки становила приблизно 91 тиждень. Під час останньої оцінки, у більшості пацієнтів, які перенесли периферичну нейропатію (76 %), спостерігалась нормалізація стану або полегшення симптомів периферичної нейропатії. Медіана часу від моменту виникнення периферичної нейропатії до нормалізації стану або полегшення симптомів становила 10 тижнів (коливаючись від 0 до 139 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 13 % пацієнтів.

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

Комбінована терапія.

Реакції пов'язані з інфузією, такі як головний біль, висипання, біль у спині, блювання, озноб, нудота, диспное, свербіж, кашель, біль у місці введення та пірексія були зареєстровані у 9 % пацієнтів. Повідомлялося про анафілактичні реакції (див. розділ «Особливості застосування»). Симптоми анафілактичної реакції включають, але не обмежуються кропив'янкою, ангіоневротичним набряком, гіпотензією та бронхоспазмом.

*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 до пацієнтів з тимчасово позитивним або негативним результатом.

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.

*Пацієнти дитячого віку.*

Безпека застосування препарату Адцетрис® 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 системною апластичною великоклітинною лімфомаю. У цьому дослідженні з 36 пацієнтів не було повідомлень про нові проблеми з безпеки застосування препарату.

*Пацієнти літнього віку.*

Монотерапія.

Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного досьє



Профіль безпеки у пацієнтів літнього віку узгоджується з профілем безпеки у дорослих пацієнтів.  
Комбінована терапія.

У пацієнтів літнього віку ( $\geq 60$  років;  $n = 83$  [13 %]) частота побічних реакцій була однаковою для всіх груп лікування. Більш серйозні побічні реакції та зміни дозування (включаючи відтермінування введення препарату, зниження дози та припинення лікування) спостерігались у пацієнтів літнього віку порівняно з загальною популяцією досліджуваних. Літній вік був фактором ризику розвитку фебрильної нейтропенії у пацієнтів обох груп лікування. Літні пацієнти, які отримували первинну профілактику гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором росту (G-CSF) мали меншу частоту нейтропенії та фебрильної нейтропенії, ніж ті, хто не отримував первинної профілактики гранулоцитарним колонієстимулюючим фактором.

**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.**



Узгоджено з матеріалами  
реєстраційного дос'є