

NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

ADCETRIS 50 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 50 mg brentuximab vedotin.

Na reconstitutie bevat elke ml 5 mg brentuximab vedotin.

ADCETRIS is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat, bestaand uit een tegen CD30-gericht monoklonaal antilichaam (recombinant chimeer immunoglobuline G1 [IgG1], geproduceerd door middel van recombinante DNA-technologie in ovariumcellen van de Chinese hamster) dat covalent gebonden is aan het antimicrotubulaire middel monomethylauristatine E (MMAE).

Hulpstof(fen) met bekend effect:

Elke injectieflacon bevat ongeveer 13,2 mg natrium.

FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie.

Wit(te) tot gebroken wit(te) cake of poeder.

THERAPEUTISCHE INDICATIES

Hodgkinlymfoom

ADCETRIS is geïndiceerd voor volwassen patiënten met eerder onbehandeld CD30-positief hodgkinlymfoom (HL) Stadium IV in combinatie met doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD).

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30-positief HL die een verhoogd risico lopen op een recidief of progressie na autologe stamceltransplantatie (ASCT).

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair CD30-positief hodgkinlymfoom (HL):

1. na ASCT, of
2. na ten minste twee eerdere therapieën wanneer ASCT of combinatiechemotherapie geen behandeloptie is.

Systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom

ADCETRIS in combinatie met cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (CHP) is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met eerder onbehandeld systemisch anaplastisch grootcellig lymfoom (sALCL).

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met gerecidiveerd of refractair sALCL.

Cutaan T-cel lymfoom

ADCETRIS is geïndiceerd voor de behandeling van volwassen patiënten met CD30-positief cutaan T-cel lymfoom (CTCL) na ten minste 1 eerdere systemische therapie.

DOSERING EN WIJZE VAN TOEDIENING

ADCETRIS moet worden toegediend onder toezicht van een arts die ervaring heeft met het gebruik van anti-kankermiddelen.

Dosering

Eerder onbehandeld HL

De aanbevolen dosis in combinatie met chemotherapie (doxorubicine [A], vinblastine [V] en dacarbazine [D] [AVD]) is 1,2 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten op dag 1 en 15 van elke 28-daagse cyclus gedurende 6 cycli.

Primaire profylaxe met ondersteuning met groeifactoren (G-CSF), beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen voor alle volwassen patiënten met eerder onbehandeld HL die een combinatietherapie krijgen.

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van de chemotherapeutische middelen die in combinatie met ADCETRIS worden toegediend voor patiënten met eerder onbehandeld HL.

HL met verhoogd risico op een recidief of progressie

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De behandeling met ADCETRIS moet starten na herstel van ASCT, op basis van een klinisch oordeel. Deze patiënten dienen maximaal 16 cycli te krijgen.

Gerecidiveerd of refractair HL

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De aanbevolen startdosering voor de herbehandeling van patiënten die eerder reageerden op behandeling met ADCETRIS is 1,8 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, één keer om de 3 weken. Alternatief kan er ook gekozen worden om de behandeling te starten met de laatst getolereerde dosering.

De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Patiënten die stabiele ziekte of beter bereiken, dienen minimaal 8 cycli en maximaal 16 cycli (ongeveer 1 jaar) te krijgen.

Eerder onbehandeld sALCL

De aanbevolen dosis in combinatie met chemotherapie (cyclofosfamide [C], doxorubicine [H] en prednison [P]; [CHP]) is 1,8 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 3 weken gedurende 6 tot 8 cycli.

Primaire profylaxe met G-CSF, beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen voor alle volwassen patiënten met eerder onbehandeld sALCL die combinatietherapie krijgen.

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) van de chemotherapeutische middelen die in combinatie met ADCETRIS worden toegediend voor patiënten met eerder onbehandeld sALCL.

Gerecidiveerd of refractair sALCL

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

De aanbevolen startdosering voor de herbehandeling van patiënten die eerder reageerden op behandeling met ADCETRIS is 1,8 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 3 weken. Als alternatief kan er ook gekozen worden om de behandeling te starten met de laatst getolereerde dosering.

De behandeling moet worden voortgezet totdat ziekteprogressie of onaanvaardbare toxiciteit optreedt.

Patiënten die stabiele ziekte of beter bereiken, dienen minimaal 8 cycli en maximaal 16 cycli (ongeveer 1 jaar) te krijgen.

CTCL

De aanbevolen dosis is 1,8 mg/kg eenmaal per 3 weken, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten.

Patiënten met CTCL dienen maximaal 16 cycli te krijgen.

Algemeen

Als de patiënt meer dan 100 kg weegt, moet bij de dosisberekening een gewicht van 100 kg worden gebruikt.

Het volledige bloedbeeld dient vóór de toediening van elke dosis van deze behandeling gecontroleerd te worden.

Patiënten moeten tijdens en na de infusie worden gecontroleerd.

Dosisaanpassingen

Neutropenie

Indien tijdens de behandeling neutropenie ontstaat, is uitstel van de dosis aangewezen. Zie Tabel 1 en Tabel 2 voor passende dosisaanbevelingen voor respectievelijk monotherapie en combinatietherapie.

Tabel 1: Dosisaanbevelingen bij neutropenie met monotherapie

Graad van ernst van neutropenie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE ^a])	Aanpassing van doseringsschema
Graad 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l)	Zet dosis en schema onveranderd voort.
Graad 3 (< 1000-500/mm ³ < 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Geef de dosis niet totdat de toxiciteit verminderd is tot ≤ Graad 2 of uitgangsniveau en hervat de behandeling dan met dezelfde dosis en hetzelfde schema ^b . Overweeg in volgende cycli G-CSF of GM-CSF bij patiënten die neutropenie Graad 3 of Graad 4 ontwikkelen.

a. Gradering op basis van v3.0 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI); zie neutrofielen/granulocyten; LLN = ondergrens van normaal

b. Patiënten die lymfopenie Graad 3 of Graad 4 ontwikkelen, kunnen de behandeling zonder onderbreking voortzetten.

Tabel 2: Dosisaanbevelingen bij neutropenie tijdens combinatietherapie

Graad van ernst van neutropenie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE ^a])	Aanpassing van doseringsschema
Graad 1 (< LLN-1500/mm ³ < LLN-1,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 2 (< 1500-1000/mm ³ < 1,5-1,0 x 10 ⁹ /l) Graad 3 (< 1000-500/mm ³ 1,0-0,5 x 10 ⁹ /l) of Graad 4 (< 500/mm ³ < 0,5 x 10 ⁹ /l)	Primaire profylaxe met G-CSF, beginnend met de eerste dosis, wordt aanbevolen bij alle volwassen patiënten die combinatietherapie krijgen. Zet dosis en schema onveranderd voort.

a. Gradering op basis van v4.03 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI); zie neutrofielen/granulocyten; LLN = ondergrens van normaal

Perifere neuropathie

Als tijdens de behandeling perifere sensorische of motorische neuropathie ontstaat of verergert, raadpleeg dan Tabel 3 en 4 voor passende dosisaanbevelingen voor respectievelijk monotherapie en combinatietherapie.

Tabel 3: Dosisaanbevelingen bij nieuwe of verergerende perifere sensorische of motorische neuropathie met monotherapie

Ernst van perifere sensorische of motorische neuropathie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE ^a])	Aanpassing van dosis en schema
Graad 1 (paresthesie en/of verlies van reflexen, zonder functieverlies)	Zet dosis en schema onveranderd voort.
Graad 2 (wel functiebeperking, maar geen beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Geef de dosis niet totdat de toxiciteit verminderd is tot ≤ Graad 1 of uitgangsniveau en hervat de behandeling dan met een lagere dosis van 1,2 mg/kg tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken.
Graad 3 (beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Geef de dosis niet totdat de toxiciteit verminderd is tot ≤ Graad 1 of uitgangsniveau en hervat de behandeling dan met een lagere dosis van 1,2 mg/kg tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken.
Graad 4 (invaliderende sensorische neuropathie of levensbedreigende dan wel tot paralyse leidende motorische neuropathie)	Staak de behandeling.

a. Gradering gebaseerd op v3.0 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het *National Cancer Institute* (NCI); zie neuropathie: motorisch; neuropathie: sensorisch; en neuropathische pijn.

Tabel 4: Dosisaanbevelingen bij nieuwe of verergerende perifere sensorische of motorische neuropathie tijdens combinatietherapie

	Combinatietherapie met AVD	Combinatietherapie met CHP
--	----------------------------	----------------------------

Ernst van perifere sensorische of motorische neuropathie (tekenen en symptomen [verkorte beschrijving van de CTCAE ^a])	Aanpassing van dosis en schema	Aanpassing van dosis en schema
Graad 1 (paresthesie en/of verlies van reflexen, zonder functieverlies)	Zet dosis en schema onveranderd voort.	Zet dosis en schema onveranderd voort.
Graad 2 (wel functiebeperking, maar geen beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Verlaag de dosis tot 0,9 mg/kg tot een maximum van 90 mg eenmaal per 2 weken.	<u>Sensorische neuropathie</u> : Zet behandeling voort met zelfde dosisniveau. <u>Motorische neuropathie</u> : Verlaag de dosis tot 1,2 mg/kg, tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken.
Graad 3 (beperking in activiteiten van het dagelijks leven)	Geef de behandeling met ADCETRIS niet totdat de toxiciteit verminderd is tot ≤ Graad 2 en hervat de behandeling dan met een lagere dosis tot 0,9 mg/kg tot een maximum van 90 mg eenmaal per 2 weken.	<u>Sensorische neuropathie</u> : Verlaag de dosis tot 1,2 mg/kg tot een maximum van 120 mg eenmaal per 3 weken. <u>Motorische neuropathie</u> : Staak de behandeling.
Graad 4 (invaliderende sensorische neuropathie of levensbedreigende dan wel tot paralyse leidende motorische neuropathie)	Staak de behandeling.	Staak de behandeling.

a. Gradering gebaseerd op v4.03 van de 'Common Terminology Criteria for Adverse Events' (CTCAE) van het National Cancer Institute (NCI); zie neuropathie: motorisch; neuropathie: sensorisch; en neuropathische pijn.

Speciale patiëntpopulaties

Nier- en leverfunctiestoornissen

Combinatietherapie

Patiënten met een nierfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd. Er is geen bewijs uit klinisch onderzoek met ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met nierfunctiestoornissen, waarbij de serumcreatinine $\geq 2,0$ mg/dl is en/of creatinineklaring of berekende creatinineklaring ≤ 40 ml/minuut. Het gebruik van ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met ernstige nierfunctiestoornissen dient te worden vermeden. Patiënten met een leverfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd. De aanbevolen startdosis voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis die ADCETRIS in combinatie met AVD krijgen is 0,9 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 2 weken. De aanbevolen startdosis voor patiënten met een lichte leverfunctiestoornis die ADCETRIS in combinatie met CHP krijgen is 1,2 mg/kg, toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, eenmaal per 3 weken. Er is geen bewijs uit klinisch onderzoek met ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met een leverfunctiestoornis, waarbij het totale bilirubine $> 1,5$ keer de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) bedraagt (uitgezonderd als dit wordt veroorzaakt door het Gilbert-syndroom), of aspartaataminotransferase (ASAT) of alanineaminotransferase (ALAT) > 3 keer de ULN is of > 5 keer de ULN als de verhoging van deze waarden redelijkerwijs kan worden toegeschreven aan de aanwezigheid van HL in de lever. Het gebruik van ADCETRIS in combinatie met chemotherapie bij patiënten met matige en ernstige leverfunctiestoornissen dient te worden vermeden.

Monotherapie

De aanbevolen startdosis bij patiënten met een ernstige nierfunctiestoornis is 1,2 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, één keer in de 3 weken. Patiënten met een nierfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd.

De aanbevolen startdosis bij patiënten met een leverfunctiestoornis is 1,2 mg/kg toegediend als intraveneuze infusie gedurende 30 minuten, één keer in de 3 weken. Patiënten met een leverfunctiestoornis moeten nauwlettend op bijwerkingen worden gecontroleerd.

Ouderen

De dosisaanbevelingen voor patiënten van 65 jaar en ouder zijn hetzelfde als die in het algemeen gelden voor volwassenen. De informatie die momenteel beschikbaar is, staat beschreven in rubriek "Bijwerkingen" (en 5.1 en 5.2 in de volledige versie van de SKP).

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van ADCETRIS bij kinderen jonger dan 18 jaar zijn niet vastgesteld. De informatie die momenteel beschikbaar is, staat beschreven in rubriek "Bijwerkingen" (en 5.1 en 5.2 in de volledige versie van de SKP), maar er kan geen aanbeveling over de dosering worden gedaan.

Wijze van toediening

De aanbevolen dosis ADCETRIS wordt via een infuus gedurende 30 minuten toegediend.

Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6 in de volledige versie van de SKP.

ADCETRIS mag niet als intraveneuze 'push' of bolus worden toegediend. ADCETRIS moet door een speciaal hiervoor bestemde intraveneuze lijn worden toegediend en mag niet worden vermengd met andere geneesmiddelen.

CONTRA-INDICATIES

Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de hulpstoffen.

Gecombineerd gebruik van bleomycine en ADCETRIS veroorzaakt pulmonale toxiciteit.

BIJWERKINGEN

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

Het veiligheidsprofiel van ADCETRIS is gebaseerd op de beschikbare gegevens van klinische studies, het *Named Patient Program* (NPP) en de huidige ervaring na het op de markt brengen. De hieronder beschreven en in Tabel 5 weergegeven frequenties van bijwerkingen werden bepaald aan de hand van gegevens die uit klinische studies werden gegenereerd.

Monotherapie

In de gepoolde gegevensset van ADCETRIS als monotherapie in studies naar HL, sALCL en CTCL (SG035-0003, SG035-0004, SGN35-005, SGN35-006, C25001, C25006 en C25007) waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$): infecties, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, vermoeidheid, diarree, pyrexie, neutropenie, infectie van de bovenste luchtwegen, artralgie, huiduitslag, hoest, braken, pruritus, perifere motorische neuropathie, infusiegerelateerde reacties, obstipatie, dyspneu, myalgie, gewichtsverlies en buikpijn.

Bij 12% van de patiënten traden ernstige bijwerkingen op als reactie op het geneesmiddel. De frequentie van unieke ernstige bijwerkingen op het geneesmiddel was $\leq 1\%$.

Bijwerkingen leidden tot het staken van de behandeling bij 24% van de patiënten die ADCETRIS kregen.

De veiligheidsinformatie van patiënten, die opnieuw werden behandeld met ADCETRIS (SGN35-006), was consistent met die uit de gecombineerde pivotale fase 2-studies; met uitzondering van perifere motorische neuropathie, dat een hogere incidentie (28% vs. 9% in de pivotale fase 2-studies) had en hoofdzakelijk als Graad 2 geclassificeerd werd. Patiënten hadden ook een hogere incidentie artralgie, anemie Graad 3 en rugpijn in vergelijking met patiënten die in de gecombineerde pivotale fase 2-studies werden geobserveerd.

De veiligheidsinformatie van de patiënten met gerediveerd of refractair HL die geen autologe stamceltransplantatie gekregen hadden en die behandeld werden met de aanbevolen dosis van 1,8 mg/kg iedere drie weken uit een eenarmig fase 4-onderzoek (n = 60), de fase 1 dosisescalatie- en klinische farmacologiestudies (n = 15 patiënten) en uit het NPP (n = 26 patiënten), was consistent met het veiligheidsprofiel van de pivotale klinische studies.

Combinatietherapie

Raadpleeg de samenvatting van de productkenmerken (SPC) voor veiligheidsinformatie van de chemotherapeutische middelen (doxorubicine, vinblastine en dacarbazine (AVD) of cyclofosfamide, doxorubicine en prednison (CHP) die in combinatie met ADCETRIS worden toegediend.

In de studies met ADCETRIS als combinatietherapie bij 662 patiënten met eerder onbehandeld gevorderd HL (C25003) en 223 patiënten met eerder onbehandeld CD30-positieve perifeer T-cel lymfoom (PTCL) (SGN35-014) waren de meest voorkomende bijwerkingen ($\geq 10\%$): infecties, neutropenie, perifere sensorische neuropathie, misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, vermoeidheid, pyrexie, alopecie, anemie, gewichtsverlies, stomatitis, febrile neutropenie, buikpijn, verminderde eetlust, insomnie, botpijn, uitslag, hoest, dyspneu, artralgie, myalgie, rugpijn, perifere motorische neuropathie, infectie van de bovenste luchtwegen en duizeligheid.

Bij patiënten die ADCETRIS in combinatietherapie kregen toegediend, traden bij 34% ernstige bijwerkingen op. De ernstige bijwerkingen die bij $\geq 3\%$ van de patiënten optraden, omvatten febrile neutropenie (15%), pyrexie (5%) en neutropenie (3%).

Bij 10% van de patiënten leidden bijwerkingen tot stopzetting van de behandeling. De bijwerkingen die tot stopzetting van de behandeling leidden bij $\geq 2\%$ van de patiënten, omvatten perifere sensorische neuropathie en perifere neuropathie.

Tabellarisch overzicht van bijwerkingen

De bijwerkingen van ADCETRIS staan vermeld per systeem/orgaanklasse en voorkeursterm volgens MedDRA (zie Tabel 5). Binnen elk systeem/elke orgaanklasse worden de bijwerkingen ingedeeld in de volgende frequentie categorieën: Zeer vaak ($\geq 1/10$); Vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$); Soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$); Zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$); Zeer zelden ($< 1/10.000$); niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen gerangschikt naar afnemende ernst.

Tabel 5: Bijwerkingen van ADCETRIS

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (monotherapie)	Bijwerkingen (combinatietherapie)
Infecties en parasitaire aandoeningen		
Zeer vaak:	Infectie ^a , infectie van de bovenste luchtwegen	Infectie ^a , infectie van de bovenste luchtwegen
Vaak:	Herpes zoster, pneumonie, herpex simplex, orale candidiasis	Pneumonie, orale candidiasis, sepsis/septische shock, herpes zoster
Soms:	Door Pneumocystis jiroveci veroorzaakte pneumonie, door stafylokokken veroorzaakte bacteriëmie, infectie of gereactiveerde infectie met het Cytomegalovirus, sepsis/septische shock	Herpes simplex, door Pneumocystis jiroveci veroorzaakte pneumonie
Frequentie niet bekend:	Progressieve multifocale leukoencefalopathie	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen		
Zeer vaak:	Neutropenie	Neutropenie ^a , anemie, febrile neutropenie
Vaak:	Anemie, trombocytopenie	Trombocytopenie
Soms:	Febrile neutropenie	
Immuunsysteemaandoeningen		
Soms:	Anafylactische reactie	Anafylactische reactie

Systeem/ orgaanklasse	Bijwerkingen (monotherapie)	Bijwerkingen (combinatietherapie)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen		
Zeer vaak:		Verminderde eetlust
Vaak:	Hyperglykemie	Hyperglykemie
Soms:	Tumorlyssyndroom	Tumorlyssyndroom
Psychische stoornissen		
Zeer vaak:		Insomnie
Zenuwstelselaandoeningen		
Zeer vaak:	Perifere sensorische neuropathie, perifere motorische neuropathie	Perifere sensorische neuropathie ^a , perifere motorische neuropathie ^a , duizeligheid
Vaak:	Duizeligheid	
Soms:	Demyeliniserende polyneuropathie	
Ademhalingsstelsel-, borstkas- en mediastinumaandoeningen		
Zeer vaak:	Hoest, dyspneu	Hoest, dyspneu
Maagdarmstelselaandoeningen		
Zeer vaak:	Misselijkheid, diarree, braken, obstipatie, buikpijn	Misselijkheid, obstipatie, braken, diarree, buikpijn, stomatitis
Soms:	Acute pancreatitis	Acute pancreatitis
Lever- en galaandoeningen		
Vaak:	Toegenomen alanineaminotransferase/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT)	Toegenomen alanineaminotransferase/aspartaataminotransferase (ALAT/ASAT)
Huid- en onderhuidaandoeningen		
Zeer vaak:	Huiduitslag ^a , pruritus	Alopecia, huiduitslag ^a
Vaak:	Alopecia	Pruritus
Soms:	Stevens-johnsonsyndroom/toxische epidermale necrolyse	Stevens-johnsonsyndroom ^b
Niet bekend:	Geneesmiddelreacties met eosinofilie en systemische symptomen (DRESS)	
Skeletspierstelsel- en bindweefselaandoeningen		
Zeer vaak:	Artralgie, myalgie	Botpijn, artralgie, myalgie, rugpijn
Vaak:	Rugpijn	
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen		
Zeer vaak:	Vermoeidheid, pyrexie, infusiegerelateerde reacties ^a	Vermoeidheid, pyrexie
Vaak:	Rillingen	Infusiegerelateerde reacties ^a , rillingen
Niet bekend:	Extravasatie op infusieplaats ^c	
Onderzoeken		
Zeer vaak:	Gewichtsverlies	Gewichtsverlies

a. Staat voor pooling van de voorkeurstermen.

b. In de setting met combinatietherapie werd geen toxische epidermale necrolyse gemeld.

c. Extravasatie kan leiden tot roodheid, pijn, zwelling, blaarvorming, huidexfoliatie of cellulitis op of rond de infusieplaats.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Neutropenie en febrile neutropenie

Monotherapie

In klinische studies resulteerde neutropenie bij 13% van de patiënten in uitstel van de dosis. Bij 13% werd neutropenie Graad 3 gemeld en neutropenie Graad 4 werd gemeld bij 5% van de patiënten. Bij 1 patiënt moest de dosis worden verlaagd en 1 patiënt stopte met de behandeling voor neutropenie.

Bij deze behandeling kan zich ernstige en aanhoudende (≥ 1 week) neutropenie voordoen, die het risico op het krijgen van ernstige infecties kan verhogen. Bij $< 1\%$ van de patiënten werd febrile neutropenie gemeld.

In de pivotale fase 2-populatie (SG035-0003 en SG035-0004) was de mediane duur van neutropenie Graad 3 of Graad 4 beperkt (1 week); 2% van de patiënten kreeg neutropenie Graad 4 die 7 dagen of langer duurde. Bij minder dan de helft van de patiënten uit de pivotale fase 2-populatie met neutropenie Graad 3 of Graad 4 was sprake van geassocieerde infecties, voor het merendeel Graad 1 of Graad 2.

Combinatietherapie

In klinische studies met ADCETRIS als combinatietherapie leidde neutropenie bij 19% van de patiënten tot uitstel van de dosis. Bij 17% werd neutropenie Graad 3 gemeld en neutropenie Graad 4 werd gemeld bij 41% van de patiënten. Bij 2% van de patiënten was dosisreductie en bij $< 1\%$ stopzetten van een of meerdere onderzoeksgeneesmiddelen nodig door neutropenie.

Bij 20% van de patiënten die geen primaire profylaxe met G-CSF kregen toegediend, werd febrile neutropenie gemeld. De frequentie van febrile neutropenie bedroeg 13% bij patiënten die primaire profylaxe met G-CSF kregen toegediend.

Ernstige infecties en opportunistische infecties

Monotherapie

In klinische studies traden ernstige infecties en opportunistische infecties op bij 10% van de patiënten. Sepsis of septische shock trad op bij < 1% van de patiënten. De meest gemelde opportunistische infecties waren herpes zoster en herpes simplex.

Combinatietherapie

In klinische studies met ADCETRIS als combinatietherapie traden ernstige infecties en opportunistische infecties op bij 15% van de patiënten. Sepsis, neutropenische sepsis, septische shock of bacteriëmie trad op bij 4% van de patiënten. De meest gemelde opportunistische infecties waren herpesvirusinfecties.

Perifere neuropathie

Monotherapie

Bij 57% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie; bij 13% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 15% van de patiënten, dosisreducties bij 15% en uitstel van de dosis bij 16%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 12 weken. De mediane behandelduur voor patiënten bij wie de behandeling is gestaakt vanwege perifere neuropathie, was 11 cycli.

De mediane follow-up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie varieerde van 48,9 tot 98 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden in de pivotale fase 2-studies (SG035-0003 en SG035-0004) en gerandomiseerde fase 3-monotherapiestudies (SGN35-005 en C25001). Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (82-85%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verbeterd of verdwenen. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van alle bijwerkingen varieerde van 16 tot 23,4 weken. Bij de meerderheid van de patiënten (80%) met gerecidiveerd of refractair HL of sALCL die werden herbehandeld met ADCETRIS (SGN35-006), waren de symptomen van perifere neuropathie op het tijdstip van de laatste evaluatie verbeterd of verdwenen.

Combinatietherapie

Bij 67% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie met ADCETRIS als combinatietherapie met AVD; bij 11% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 7% van de patiënten, dosisreducties bij 21% en uitstel van de dosis bij 1%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 8 weken. Patiënten die vanwege perifere neuropathie met de behandeling moesten stoppen, kregen gemiddeld 8 doses ADCETRIS +AVD (A+AVD) voordat een of meer geneesmiddelen werden stopgezet.

De mediane follow-up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie was ongeveer 286 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden. Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (86%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verdwenen of verbeterd. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 17 weken (variërend van 0 weken tot 283 weken).

Bij 52% van de populatie ontwikkelde zich neuropathie tijdens de behandeling in de klinische studie met ADCETRIS als combinatietherapie met CHP; bij 9% van de patiënten kwam perifere motorische neuropathie voor. Perifere neuropathie leidde tot stopzetting van de behandeling bij 1% van de patiënten, dosisreducties bij 7% en uitstel van de dosis bij < 1%. Bij patiënten met perifere neuropathie bedroeg de mediane tijd tot het ontstaan van perifere neuropathie 9,1 weken. Patiënten die vanwege perifere neuropathie met de behandeling moesten stoppen, kregen gemiddeld 5 doses ADCETRIS + CHP (A + CHP) voordat een of meer geneesmiddelen werden stopgezet.

De mediane follow up tijd vanaf het einde van de behandeling tot de laatste evaluatie was ongeveer 177 weken bij patiënten die perifere neuropathie ontwikkelden. Op het tijdstip van de laatste evaluatie waren bij de meeste patiënten (64%) met perifere neuropathie de symptomen van perifere neuropathie verdwenen of verbeterd. De mediane tijd tussen het ontstaan en het verdwijnen of verbeteren van de bijwerkingen van perifere neuropathie bedroeg 19,0 weken (variërend van 0 weken tot 205 weken).

Infusiegerelateerde reacties

Monotherapie

IRR's, zoals hoofdpijn, huiduitslag, rugpijn, braken, rillingen, misselijkheid, dyspneu, pruritus en hoest, werden gemeld bij 12% van de patiënten. Anafylactische reacties werden gemeld. Tot de symptomen van een anafylactische reactie behoren onder meer, maar niet uitsluitend, urticaria, angio-oedeem, hypotensie en bronchospasmen.

Combinatietherapie

IRR's, zoals hoofdpijn, huiduitslag, rugpijn, braken, rillingen, misselijkheid, dyspneu, pruritus, hoest, pijn op de infusieplaats en pyrexie werden gemeld bij 8% van de patiënten. Anafylactische reacties werden gemeld. Tot de symptomen van een anafylactische reactie behoren onder meer, maar niet uitsluitend, urticaria, angio-oedeem, hypotensie en bronchospasmen.

Immunogeniciteit

In klinische studies werden patiënten periodiek getest op de aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin aan de hand van een gevoelige elektrochemiluminescentie-immunoassay. Er werd een hogere incidentie infusiegerelateerde reacties waargenomen bij patiënten met antistoffen tegen brentuximab vedotin in verhouding tot patiënten die tijdelijk positief of negatief testten.

De aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin stond niet in verband met een klinisch relevante afname van de serumspiegels van brentuximab vedotin en leidde niet tot een verminderde werkzaamheid van brentuximab vedotin. Hoewel de aanwezigheid van antistoffen tegen brentuximab vedotin niet automatisch het ontstaan van een infusiegerelateerde reactie (IRR) voorspelt, werd er wel een hogere incidentie van IRR's waargenomen bij blijvend ADA-positieve patiënten (AD = 'anti-drug antibodies' of antistoffen tegen het geneesmiddel) in verhouding tot tijdelijk ADA-positieve en nooit ADA-positieve patiënten.

Monotherapieonderzoek C25002

Bij ADA-positieve pediatrische patiënten bleek vaak sprake van een toegenomen klaring van brentuximab vedotin. Geen patiënten < 12 jaar (0 van 11) en 2 patiënten ≥ 12 jaar (2 van 23) werden blijvend ADA-positief.

Onderzoek naar gecombineerd gebruik C25004

ADA-positiviteit kwam weinig voor in onderzoek C25004: 4 patiënten (≥ 12 jaar) van de 59 patiënten werden tijdelijk ADA-positief en geen enkele patiënt werd blijvend ADA-positief. Vanwege het kleine aantal tijdelijk ADA-positieve patiënten is de impact van ADA op de werkzaamheid onvoldoende duidelijk.

Pediatrische patiënten

Monotherapieonderzoek C25002

De veiligheid werd geëvalueerd in een fase 1/2-onderzoek bij pediatrische patiënten tussen 7 en 17 jaar oud ($n = 36$) met gerecidiveerd of refractair (r/r) HL en sALCL. In dit onderzoek bij 36 patiënten werden geen nieuwe zorgen over de veiligheid gemeld.

Onderzoek naar gecombineerd gebruik C25004

De veiligheid werd geëvalueerd in een open-label, multicentrische studie bij 59 pediatrische patiënten tussen 6 en 17 jaar met eerder onbehandelde gevorderde klassieke CD30+ HL in combinatie met chemotherapie. In dit onderzoek werden geen nieuwe zorgen over de veiligheid gemeld. De bijwerking die in dit onderzoek het vaakst voorkwam, was febrile neutropenie (17%). Profylaxe met G-CSF werd overwogen naar het inzicht van de arts. Gevallen van perifere neuropathie (per gestandaardiseerde MedDRA-zoekopdracht) werden gemeld bij 24% van de pediatrische patiënten in dit onderzoek.

Ouderen

Monotherapie

Het veiligheidsprofiel bij oudere patiënten is in het algemeen in lijn met dat van volwassen patiënten. Oudere patiënten kunnen echter gevoeliger zijn voor bijwerkingen als pneumonie, neutropenie en febrile neutropenie.

Combinatietherapie

Bij oudere patiënten (in de leeftijd van ≥ 60 jaar; $n = 186$ [21%]) was de incidentie van bijwerkingen soortgelijk in de behandelarmen. In vergelijking met de totale studiepopulatie werden bij oudere patiënten meer ernstige bijwerkingen en dosisaanpassingen (waaronder uitstel, verlaging en stopzetting van de dosis) gemeld. Bij patiënten in beide armen was een hogere leeftijd een risicofactor voor febrile neutropenie. Oudere patiënten die G-CSF als primaire profylaxe kregen, hadden een lagere incidentie van neutropenie en febrile neutropenie dan de patiënten die geen G-CSF als primaire profylaxe kregen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem:

Federaal Agentschap voor Geneesmiddelen en Gezondheidsproducten

Afdeling Vigilantie

Galileelaan 5/03 1210 BRUSSEL	Postbus 97 1000 BRUSSEL Madou
----------------------------------	-------------------------------------

Website: www.eenbijwerkingmelden.be

e-mail: adr@fagg.be

AARD EN INHOUD VAN DE VERPAKKING

Glazen type I-injectieflacon met een butylrubber stop en een aluminium/plastic flip-off verzegeling; bevat 50 mg poeder. Verpakking bevat 1 injectieflacon.

HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

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

NUMMER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/12/794/001

AFLEVERINGSWIJZE

Geneesmiddel op medisch voorschrift

DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

11/2022

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau
<http://www.ema.europa.eu>.