

## 1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

## 2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 50 mg Brentuximabvedotin.

Nach Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält jeder ml 5 mg Brentuximabvedotin.

ADCETRIS ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat. Es besteht aus einem auf CD30 gerichteten monoklonalen Antikörper (rekombinantes chimäres Immunglobulin G1 [IgG1], das durch rekombinante DNA-Technologie in Ovarialzellen des Chinesischen Hamsters produziert wird) und dem Antimitotikum Monomethyl-Auristatin E (MMAE), der kovalent daran gebunden ist.

Sonstige Bestandteil(e) mit bekannter Wirkung:

Jede Durchstechflasche enthält etwa 13,2 mg Natrium.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

## 3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung.

Weißer bis cremefarbener Kuchen oder Pulver.

## 4. KLINISCHE ANGABEN

### 4.1 Anwendungsgebiete

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem CD30+ Hodgkin-Lymphom (HL):

1. nach einer autologen Stammzelltransplantation (ASCT) oder
2. nach mindestens zwei vorangegangenen Therapien, wenn eine autologe Stammzelltransplantation oder eine Kombinationschemotherapie nicht als Behandlungsoption in Frage kommt.

ADCETRIS wird angewendet bei der Behandlung von erwachsenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem systemischen anaplastischen großzelligen Lymphom (sALCL).

### 4.2 Dosierung und Art der Anwendung

Die Anwendung von Brentuximabvedotin sollte unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebsmedikamenten erfahrenen Arztes erfolgen.

#### Dosierung

Die empfohlene Dosierung beträgt 1,8 mg/kg, die als intravenöse Infusion über 30 Minuten alle 3 Wochen verabreicht wird.

Wenn das Gewicht des Patienten mehr als 100 kg beträgt, sollte für die Dosisberechnung der Wert von 100 kg verwendet werden (siehe Abschnitt 6.6).

Vor der Verabreichung jeder Dosis dieses Medikaments sollte ein komplettes Blutbild durchgeführt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und nach der Infusion (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Die Behandlung sollte bis zur Krankheitsprogression oder bis zum Auftreten inakzeptabler Toxizität fortgesetzt werden (siehe Abschnitt 4.4).

Patienten, bei denen eine Stabilisierung oder Besserung der Erkrankung erreicht wird, sollten mindestens 8 Zyklen und bis zu maximal 16 Zyklen (ca. 1 Jahr) erhalten (siehe Abschnitt 5.1).

#### Anpassung der Dosierung

##### Neutropenie

Wenn sich während der Behandlung eine Neutropenie entwickelt, sollte die Gabe der nächsten Dosis verzögert werden. Siehe Tabelle 1 für entsprechende Dosierungsempfehlungen (siehe auch Abschnitt 4.4).

##### Periphere Neuropathie

Die Tabelle 2 enthält Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich während der

Behandlung eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert (siehe Abschnitt 4.4).

##### Eingeschränkte Nierenfunktion

Es wurden keine formellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion durchgeführt. Es liegen noch keine Daten aus Studien für Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion vor. Patienten mit eingeschränkter Nierenfunktion sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### Eingeschränkte Leberfunktion

Es wurden keine formellen Studien an Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion durchgeführt. Es liegen noch keine Daten aus Studien für Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor. Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion sollten sorgfältig überwacht werden (siehe Abschnitt 5.2).

##### Ältere Patienten

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei älteren Patienten im Alter von 65 und älter ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Tabelle 1: Dosierungsempfehlungen bei Neutropenie

| Schweregrad der Neutropenie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE <sup>a</sup> ])  | Änderung des Dosierungsschemas  |
|---|---|
| Grad 1 (< LLN – 1500/mm <sup>3</sup> < LLN – 1,5 × 10 <sup>9</sup> /l) oder Grad 2 (< 1500 – 1000/mm <sup>3</sup> < 1,5 – 1,0 × 10 <sup>9</sup> /l) | Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten   |
| Grad 3 (< 1.000 – 500/mm <sup>3</sup> < 1,0 – 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l) oder Grad 4 (< 500/mm <sup>3</sup> < 0,5 × 10 <sup>9</sup> /l)              | Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 2 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung in unveränderter Dosierung und unveränderten Behandlungsintervallen fortführen <sup>b</sup> . Bei Patienten, die eine Neutropenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann in den folgenden Zyklen eine Unterstützung mit Wachstumsfaktor (G-CSF oder GM-CSF) in Betracht gezogen werden. |

<sup>a</sup> Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neutrophile/Granulozyten; LLN = unterer Grenzwert des Normbereichs.

<sup>b</sup> Bei Patienten, die eine Lymphopenie Grad 3 oder Grad 4 entwickeln, kann die Behandlung ohne Unterbrechung fortgesetzt werden.

Tabelle 2: Dosierungsempfehlungen für den Fall, dass sich eine periphere sensorische oder motorische Neuropathie entwickelt oder verschlechtert

| Schweregrad der peripheren sensorischen oder motorischen Neuropathie (Anzeichen und Symptome [verkürzte Beschreibung nach CTCAE <sup>a</sup> ])    | Änderung der Dosis und des Zeitplans  |
|--|---|
| Grad 1 (Parästhesie und/oder verminderte Reflexe, ohne Funktionsverlust)   | Dosis und Behandlungsintervalle beibehalten   |
| Grad 2 (Beeinträchtigung der Funktion, jedoch keine Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten) oder Grad 3 (Beeinträchtigung der Alltagsaktivitäten) | Die Verabreichung der Dosis verzögern, bis die Toxizität wieder auf ≤ Grad 1 oder den Ausgangswert zurückgegangen ist, danach die Behandlung mit einer reduzierten Dosierung von 1,2 mg/kg alle 3 Wochen fortsetzen |
| Grad 4 (sensorische Neuropathie, die stark behindernd ist, oder motorische Neuropathie, die lebensbedrohlich ist oder zu einer Lähmung führt)      | Behandlung abbrechen  |

<sup>a</sup> Die Einteilung basiert auf den Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) V3.0 des National Cancer Institute (NCI), siehe Neuropathie: motorisch; Neuropathie: sensorische; und neuropathische Schmerzen.

### Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit bei Kindern (unter 18 Jahren) ist bisher noch nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

In präklinischen Studien wurde eine Verkleinerung des Thymus beobachtet (siehe Abschnitt 5.3).

### Art der Anwendung

Die empfohlene Dosis ADCETRIS wird über 30 Minuten infundiert.

Für Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

Brentuximabvedotin darf nicht als intravenöse Stoßtherapie oder als Bolus verabreicht werden. Brentuximabvedotin muss durch eine dafür reservierte intravenöse Leitung verabreicht werden und darf nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden (siehe Abschnitt 6.2).

### **4.3 Gegenanzeigen**

Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.

Die kombinierte Anwendung von Bleomycin und Brentuximabvedotin verursacht pulmonale Toxizität.

### **4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung**

#### Progressive multifokale Leukenzephalopathie

Bei mit Brentuximabvedotin behandelten Patienten kann eine Reaktivierung des John Cunningham Virus (JCV) auftreten, die zu einer progressiven multifokalen Leukenzephalopathie (PML) und zum Tod führen kann. PML wurde bei Patienten berichtet, die diese Behandlung erhielten, nachdem sie zuvor mehrere andere Chemotherapien erhalten hatten. PML ist eine seltene demyelinisierende Erkrankung des zentralen Nervensystems, die durch die Reaktivierung von latenter JCV verursacht wird und oft tödlich verläuft.

Die Patienten sollten genau auf neue oder sich verschlechternde neurologische und kognitive Anzeichen oder Symptome für Verhaltensveränderungen, die möglicherweise auf eine PML hinweisen, überwacht werden. Die Verabreichung von Brentuximabvedotin sollte bei jedem Verdacht auf PML unterbrochen werden. Möglichkeiten zur Abklärung des PML-Verdachts schließen neurologische Untersuchung, Gadolinium-Kontrast-MRT des Gehirns und Liquor-PCR-Untersuchung auf JCV-DNA oder Gehirnbioptie mit Nachweis von JCV ein. Eine negative JCV-PCR schließt PML nicht aus. Zusätzliche Nachuntersuchungen können gerechtfertigt sein, wenn keine alternative Diagnose gestellt werden kann. Die Verabreichung der Brentuximabvedotin Dosis muss dauerhaft eingestellt werden, wenn die Diagnose PML bestätigt wird.

Der Arzt sollte insbesondere auf Symptome achten, die auf eine PML hinweisen, und die der Patient möglicherweise nicht bemerkt (z. B. kognitive, neurologische oder psychiatrische Symptome).

### Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen

Bei Patienten, die mit Brentuximabvedotin behandelt wurden, wurden schwere Infektionen wie Lungenentzündung, Staphylokokken-Bakteriämie, und Herpes zoster, sowie opportunistische Infektionen wie Pneumocystis-jiroveci Pneumonie und orale Candidiasis berichtet. Die Patienten sollten während der Behandlung sorgfältig darauf überwacht werden, ob sich eine mögliche schwere und opportunistische Infektion entwickelt.

### Infusionsbedingte Reaktionen

Es wurden Fälle von infusionsbedingten Sofort- und Spät-Reaktionen (IRR) sowie Anaphylaxie berichtet.

Die Patienten sollten während und nach der Infusion sorgfältig überwacht werden. Wenn eine anaphylaktische Reaktion auftritt, muss die Gabe von Brentuximabvedotin sofort und endgültig abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

Wenn eine infusionsbedingte Reaktion auftritt, muss die Infusion unterbrochen werden und geeignete medizinische Maßnahmen eingeleitet werden. Die Infusion kann nach Abklingen der Symptome wieder mit einer langsameren Geschwindigkeit begonnen werden. Patienten, bei denen bereits eine infusionsbedingte Reaktion aufgetreten war, sollten für die nachfolgenden Infusionen entsprechend prämediziert werden. Die Prämedikation kann Paracetamol, ein Antihistaminikum und ein Kortikosteroid enthalten.

Bei Patienten mit Antikörper gegen Brentuximabvedotin treten infusionsbedingte Reaktionen häufiger und in schwerer Ausprägung auf (siehe Abschnitt 4.8).

### Tumorlysesyndrom

Unter Behandlung mit Brentuximabvedotin wurden Fälle von Tumorlyse-Syndrom (TLS) berichtet. Bei Patienten mit rasch proliferierenden Tumoren und hoher Tumormasse besteht das Risiko eines Tumorlyse-Syndroms. Diese Patienten sollten engmaschig überwacht und entsprechend medizinisch behandelt werden. Die Behandlung von TLS kann eine forcierte Hydrierung, Überwachung der Nierenfunktion, Korrektur von Elektrolytstörungen, anti-hyperurikämische Therapie und eine unterstützende Behandlung umfassen.

### Periphere Neuropathie

Eine Behandlung mit Brentuximabvedotin kann eine vorwiegend sensorische periphere Neuropathie verursachen. Fälle von motorischer peripherer Neuropathie wurden ebenfalls berichtet. Eine durch Brentuximabvedotin ausgelöste periphere Neuropathie ist typischerweise eine Folge kumulativer Exposition zu diesem Arzneimittel und ist in den meisten Fällen reversibel. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei einer Mehrzahl (62%) der Patienten der Phase 2 Studien die Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, kam es bei 9% zu einem Ab-

bruch der Behandlung mit Brentuximabvedotin, bei 8% zu einer Dosisreduktion und bei 13% der Patienten wurde die Dosierung verzögert. Die Patienten sollten auf Anzeichen einer Neuropathie, wie Hypästhesie, Hyperästhesie, Parästhesie, Unwohlsein, ein brennendes Gefühl, neuropathische Schmerzen oder Schwäche überwacht werden. Bei Patienten mit neu auftretender oder sich verschlechternder peripherer Neuropathie kann ein Aufschub der Verabreichung und eine Dosisreduktion von Brentuximabvedotin oder ein Absetzen der Behandlung erforderlich werden (siehe Abschnitt 4.2).

### Hämatologische Toxizität

Unter Brentuximabvedotin können Grad 3- oder Grad 4-Anämie, Thrombozytopenie, und anhaltende ( $\geq 1$  Woche) Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie auftreten. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Wenn sich eine Grad 3- oder Grad 4-Neutropenie entwickelt, siehe Abschnitt 4.2.

### Febrile Neutropenie

Unter Behandlung mit Brentuximabvedotin wurden Fälle von febriler Neutropenie (Fieber unbekannter Ursache, ohne klinisch oder mikrobiologisch dokumentierte Infektion mit  $< 1,0 \times 10^9/l$  neutrophile Granulozyten, Fieber  $\geq 38,5^\circ\text{C}$ ; Ref. CTCAE v3) berichtet. Vor der Verabreichung jeder Dosis sollte ein komplettes Blutbild erstellt werden. Die Patienten sollten engmaschig auf Fieber überwacht werden, und wenn sich eine febrile Neutropenie entwickelt, entsprechend dem besten medizinischen Verfahren behandelt werden.

### Stevens-Johnson-Syndrom

Unter Behandlung mit Brentuximabvedotin wurden Fälle von Stevens-Johnson-Syndrom berichtet. Wenn ein Stevens-Johnson-Syndrom auftritt, muss die Behandlung mit Brentuximabvedotin abgebrochen und eine geeignete medizinische Behandlung eingeleitet werden.

### Hyperglykämie

In klinischen Studien wurden bei Patienten mit erhöhtem Body Mass Index (BMI) mit oder ohne Diabetes mellitus in der Anamnese über Fälle von Hyperglykämie berichtet. Allerdings sollten bei jedem Patienten, bei dem ein hyperglykämisches Ereignis auftritt, die Glukosewerte im Serum eng überwacht werden. Bei Bedarf sollte eine antidiabetische Behandlung verabreicht werden.

### Eingeschränkte Nieren- und Leberfunktion

Es liegen nur begrenzte Erfahrungen bei Patienten mit eingeschränkter Nieren- und Leberfunktion vor. Eine Analyse der Populations-Pharmakokinetik (PK) ergab, dass die MMAE-Clearance möglicherweise bei mittelschweren und schweren Nierenfunktionsstörungen und durch niedrige Serum-Albumin-Konzentrationen beeinträchtigt werden könnte (siehe Abschnitt 5.2).

### Natriumgehalt der sonstigen Bestandteile

Eine Dosis enthält maximal 2,1 mmol (47 mg) Natrium. Dies ist zu berücksichtigen bei Personen unter Natrium kontrollierter (natriumarmer/-kochsalzreicher) Diät.

#### 4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Wechselwirkungen mit Arzneimitteln, die über den CYP3A4-Stoffwechselweg (CYP-3A4-Inhibitoren/Induktoren) metabolisiert werden

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin mit Ketoconazol, einem starken CYP-3A4- und P-gp-Inhibitor, erhöhte die Exposition von dem Antimikrotubuli-Wirkstoff MMAE um rund 73 %, und beeinflusste die Plasma-Exposition von Brentuximabvedotin nicht. Daher kann die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin zusammen mit starken CYP3A4- und P-gp-Inhibitoren dazu führen, dass die Häufigkeit von Neutropenie zunimmt. Wenn sich eine Neutropenie entwickelt, siehe Tabelle 1: Dosisierungsempfehlungen für Neutropenie (siehe Abschnitt 4.2).

Die gleichzeitige Gabe von Brentuximabvedotin mit Rifampicin, einem starken CYP-3A4-Induktor, änderte nichts an der Plasma-Exposition von Brentuximabvedotin, reduzierte jedoch Exposition von MMAE um ca. 31%.

Die gleichzeitige Gabe von Midazolam, einem CYP3A4-Substrat, zusammen mit Brentuximabvedotin beeinflusste den Metabolismus von Midazolam nicht. Daher ist nicht zu erwarten, dass Brentuximabvedotin die Exposition von Arzneimitteln, die über CYP3A4-Enzyme metabolisiert werden, beeinflusst.

#### 4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen in gebärfähigem Alter

Frauen im gebärfähigen Alter sollen während und bis zu 30 Tage nach der Behandlung mit Brentuximabvedotin zwei zuverlässige Verhütungsmethoden anwenden.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Erfahrungen mit der Anwendung von Brentuximabvedotin bei Schwangeren vor. Tierexperimentelle Studien haben eine Reproduktionstoxizität gezeigt (siehe Abschnitt 5.3).

Brentuximabvedotin darf während der Schwangerschaft nicht angewendet werden, es sei denn, der potentielle Nutzen für die Mutter ist deutlich größer als das mögliche Risiko für den Fötus. Wenn eine schwangere Frau behandelt werden muss, muss sie deutlich über das potenzielle Risiko für den Fötus hingewiesen werden.

Der Abschnitt Fertilität weiter unten enthält Hinweise zur Beratung von Frauen, deren männliche Partner mit Brentuximabvedotin behandelt werden.

Stillzeit

Es gibt nur ungenügende Informationen darüber, ob Brentuximabvedotin oder seine Metabolite in die Muttermilch übergehen.

Ein Risiko für das Neugeborene/Kind kann nicht ausgeschlossen werden.

Es sollte eine Entscheidung darüber getroffen werden, ob das Stillen zu unterbrechen ist oder ob auf die Behandlung verzichtet

werden soll/die Behandlung zu unterbrechen ist. Dabei ist sowohl das potentielle Risiko des Stillens für das Kind als auch der Nutzen der Therapie für die Frau zu berücksichtigen.

Fertilität

In präklinischen Studien verursachte die Behandlung mit Brentuximabvedotin Hodentoxizität, und kann möglicherweise die männliche Fertilität verändern. Es hat sich gezeigt, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt (siehe Abschnitt 5.3). Männern, die mit diesem Arzneimittel behandelt werden, wird empfohlen, vor der Behandlung Sperma-Proben einfrieren zu lassen. Männern, die mit diesem Medikament behandelt werden, wird empfohlen, während der Behandlung und bis zu 6 Monaten nach der letzten Dosis kein Kind zu zeugen.

#### 4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

Brentuximabvedotin kann einen geringen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen haben.

#### 4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Brentuximabvedotin wurde als Monotherapie bei 160 Patienten in zwei zulassungsrelevanten Phase-2-Studien (SG035-0003 und SG035-0004) untersucht (siehe Abschnitt 5.1).

Schwere Infektionen und opportunistische Infektionen wurden bei Patienten berichtet, die mit diesem Medikament behandelt wurden (siehe Abschnitt 4.4). In der Phase-2-Studienpopulation berichteten 16 % der Patienten eine Nebenwirkung, die auf eine Infektion hinwies.

Schwerwiegende Nebenwirkungen waren: Neutropenie, Thrombozytopenie, Verstopfung, Durchfall, Erbrechen, Fieber, periphere motorische Neuropathie und periphere sensorische Neuropathie, Hyperglykämie, demyelinisierende Polyneuropathie, Tumorlyse-Syndrom und Stevens-Johnson-Syndrom.

Die am häufigsten beobachteten Nebenwirkungen bei Patienten, die dieses Arzneimittel erhielten, waren: periphere sensorische Neuropathie, Müdigkeit, Übelkeit, Durchfall, Neutropenie, Erbrechen, Fieber und Infektionen der oberen Atemwege.

Nebenwirkungen führten bei 19% der Patienten, die Brentuximabvedotin erhielten, zum Abbruch der Behandlung. Schwerwiegende Nebenwirkungen, die zum Abbruch der Behandlung in zwei oder mehr HL- oder sALCL-Patienten führten, waren periphere sensorische Neuropathie (6%) und periphere motorische Neuropathie (2%).

Die Sicherheitsdaten, die in der Phase I in Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n=15) sowie dem Named Patient Programm (NPP; n=26 Patienten) erhoben worden waren, entsprachen bei Patienten mit rezidivierendem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene Stammzelltransplantation (siehe Abschnitt 5.1) und mit einer Behandlung in

der empfohlenen Dosierung von 1,8 mg/kg alle drei Wochen dem Sicherheitsprofil der zulassungsrelevanten klinischen Studien.

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen von ADCETRIS sind gemäß MedDRA-System nach Organklassen und dem bevorzugten Terminus aufgelistet (siehe Tabelle 3 auf Seite 4). Innerhalb der Systemorganklassen wird die Häufigkeit der Nebenwirkungen wie folgt klassifiziert: Sehr häufig ( $\geq 1/10$ ); häufig ( $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$ ); gelegentlich ( $\geq 1/1.000$ ,  $< 1/100$ ); selten ( $\geq 1/10.000$ ,  $< 1/1.000$ ); sehr selten ( $< 1/10.000$ ).

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Die Nebenwirkungen, die in mehr als 5% der Patienten dazu führten, dass die Verabreichung der nächsten Dosis bis zu 3 Wochen verzögert wurde, waren Neutropenie (14%) und periphere sensorische Neuropathie (11%).

Die Nebenwirkung, die in mehr als 5% der Patienten zu einer Dosisreduktion führte, war periphere sensorische Neuropathie (8%). Neunzig Prozent (90%) der Patienten in den Phase-2-Studien blieben während der Behandlung bei der empfohlenen Dosis von 1,8 mg/kg.

Unter dieser Behandlung kann sich eine schwere und länger anhaltende ( $\geq 1$  Woche) Neutropenie entwickeln, wodurch sich das Risiko der Patienten für schwere Infektionen erhöhen kann. Die mittlere Dauer der Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie war beschränkt (1 Woche); 2% der Patienten hatten eine Grad 4-Neutropenie, die  $\geq 7$  Tage dauerte. Weniger als die Hälfte der Patienten in der Phase-2-Population mit Grad 3 oder Grad 4 Neutropenie wies zeitlich assoziierte Infektionen auf, und die Mehrheit der zeitlich assoziierten Infektionen hatte einen Schweregrad von 1 oder 2.

Bei Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie auftrat, betrug die mittlere Nachverfolgungszeit (Median) von Ende der Behandlung bis zur letzten Untersuchung ca. 10 Wochen. Zum Zeitpunkt der letzten Untersuchung waren bei 62% der 84 Patienten, bei denen eine periphere Neuropathie aufgetreten war, einige der Symptome der peripheren Neuropathie verschwunden oder hatten sich gebessert. Die mittlere Zeit (Median) von Beginn bis zum Verschwinden oder der Verbesserung aller Ereignisse betrug 6,6 Wochen (Bereich von 0,3 Wochen bis 54,4 Wochen).

PML wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.4).

Anaphylaxie wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet. Die Symptome der Anaphylaxie können unter anderem Urtikaria, Angioödem, Hypotonie und Bronchospasmus umfassen, müssen sich aber nicht darauf beschränken.

Febrile Neutropenie wurde außerhalb der in diesem Abschnitt beschriebenen zulassungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet.

Tabelle 3: In der Phase-2-Population berichtete Nebenwirkungen von ADCETRIS

| Organklasse   | Nebenwirkungen  |
|---|---|
| <b>Infektionen und parasitäre Erkrankungen</b>                        |   |
| Sehr häufig:  | Infektion <sup>a</sup>  |
| Häufig:   | Infektion der oberen Atemwege, Herpes zoster, Pneumonie                         |
| Gelegentlich:   | Orale Candidiasis, Pneumocystis-jiroveci Pneumonie, Staphylokokken-Bakteriämie  |
| <b>Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems</b>                   |   |
| Sehr häufig:  | Neutropenie   |
| Häufig:   | Anämie, Thrombozytopenie  |
| <b>Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen</b>                          |   |
| Häufig:   | Hyperglykämie   |
| Gelegentlich:   | Tumorlyse-Syndrom*  |
| <b>Erkrankungen des Nervensystems</b>                                 |   |
| Sehr häufig:  | periphere sensorische Neuropathie   |
| Häufig:   | Periphere motorische Neuropathie, Schwindel, demyelinisierende Polyneuropathie* |
| <b>Erkrankungen der Atemwege, des Brustraums und des Mediastinums</b> |   |
| Häufig:   | Husten, Dyspnoe   |
| <b>Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts</b>                        |   |
| Sehr häufig:  | Durchfall, Übelkeit, Erbrechen  |
| Häufig:   | Verstopfung   |
| <b>Erkrankungen der Haut und des Unterhautzellgewebes</b>             |   |
| Sehr häufig:  | Haarausfall, Juckreiz   |
| Häufig:   | Hautausschlag   |
| Gelegentlich:   | Stevens-Johnson-Syndrom*  |
| <b>Skelettmuskulatur-, Bindegewebs- und Knochenkrankungen</b>         |   |
| Sehr häufig:  | Myalgie   |
| Häufig:   | Arthralgie, Rückenschmerzen   |
| <b>Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort</b>   |   |
| Sehr häufig:  | Fatigue, Fieber, infusionsbedingte Reaktionen <sup>b</sup>                      |
| Häufig:   | Schüttelfrost   |

\* Nur als schwerwiegende Nebenwirkung berichtet

<sup>a</sup> Zu den Begriffen, die unter der Organklasse „Infektionen und parasitäre Erkrankungen“ gemeldet wurden, gehören Infektionen der oberen Atemwege, Herpes zoster und Lungenentzündung.

<sup>b</sup> Zu den Begriffen, die unter infusionsbedingten Reaktionen berichtet wurden, gehörten Schüttelfrost (4 %), Übelkeit, Atemnot und Juckreiz (je 3 %) und Husten (2 %).

sungsrelevanten klinischen Phase-2-Studien berichtet (siehe Abschnitt 4.2). Bei einem Patienten in einer Phase-1-Dosis-eskalationsstudie entwickelte sich nach Verabreichung einer einzelnen Dosis von 3,6 mg/kg Brentuximabvedotin eine febrile Neutropenie Grad 5.

#### Immunogenität

Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL oder sALCL wurden in zwei Phase-2-Studien alle 3 Wochen mit einem empfindlichen Elektrochemilumineszenz Immunoassay auf Antikörper gegen Brentuximabvedotin getestet. Etwa 35% der Patienten in diesen Studien entwickelten Antikörper gegen Brentuximabvedotin. Von diesen Patienten wurden die meisten vor Dosis 2 positiv, 7% waren dauerhaft positiv auf anti-therapeutische Antikörper (ATA-positiv), und 62% der ATA-positiven Patienten hatten neutralisierende Antikörper. Bei einem (1) Prozent der Patienten traten Nebenwirkungen auf, die infusionsbedingten Reaktionen entspra-

chen, und die zum Abbruch der Behandlung führten.

Das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximabvedotin korrelierte nicht mit einem klinisch relevanten Rückgang der Brentuximabvedotin Serumspiegel und führte nicht zu einer Verminderung der Wirksamkeit von Brentuximabvedotin. Obwohl das Vorhandensein von Antikörpern gegen Brentuximabvedotin nicht zwangsläufig die Entwicklung einer IRR prognostiziert, gab es eine höhere Inzidenz von IRR bei Patienten, die anhaltend ATA positiv waren (30 %) im Vergleich zu Patienten, die temporär ATA positiv (12%) und nie ATA positiv (7%) waren.

#### 4.9 Überdosierung

Es gibt kein bekanntes Antidot bei einer Überdosierung mit Brentuximabvedotin. Im Falle einer Überdosierung sollte der Patient engmaschig auf Nebenwirkungen, vor allem Neutropenie, überwacht werden, und eine

unterstützende Behandlung eingeleitet werden (siehe Abschnitt 4.4).

## 5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

### 5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel; andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC12

#### Wirkmechanismus

Brentuximabvedotin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (ADC), das ein Zytostatikum freisetzt, und selektiv bei CD30 tragenden Tumorzellen eine Apoptose auslöst. Präklinische Daten deuten darauf hin, dass die biologische Aktivität von Brentuximabvedotin auf einem mehrstufigen Prozess beruht. Durch Bindung des ADC an CD30 auf der Zelloberfläche wird die Internalisierung des ADC-CD30-Komplexes ausgelöst, der dann in das lysosomale Kompartiment eingeschleust wird. Innerhalb der Zelle wird durch eine proteolytische Spaltung ein klar definierter aktiver Bestandteil, MMAE, freigesetzt. Die Bindung von MMAE an Tubulin stört das Mikrotubuli-Netzwerk innerhalb der Zelle, wodurch der Zellzyklus unterbrochen und ein programmierter Zelltod der CD30-exprimierenden Tumorzelle ausgelöst wird.

Bei klassischem HL und sALCL ist CD30 als Antigen auf der Oberfläche der malignen Zellen exprimiert. Diese Expression ist unabhängig vom Krankheitsstadium, der Therapielinie oder dem Transplantationsstatus. Diese Eigenschaften machen aus CD30 ein Ziel für eine therapeutische Intervention. Durch den auf CD30 gerichteten Wirkmechanismus ist Brentuximabvedotin in der Lage, Chemotherapie-Resistenzen zu überwinden, da CD30 gleichbleibend bei Patienten exprimiert wird, die refraktär auf Kombinationschemotherapien sind, ungeachtet dem vorherigen Transplantationsstatus. Der auf CD30 gerichtete Wirkmechanismus von Brentuximabvedotin, die fortgesetzte Expression von CD30 im Verlauf einer klassischen HL- oder sALCL-Erkrankung und bei unterschiedlichen Vortherapien, sowie die klinische Evidenz für eine Wirkung in zwei CD30-positiven malignen Erkrankungen nach verschiedenen vorausgegangenen Therapielinien bilden eine biologische Begründung für die Verwendung bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem klassischem HL und sALCL, mit und ohne vorausgegangener autologen Stammzelltransplantation.

Die Beteiligung von anderen Antikörper-assoziierten Funktionen am Wirkmechanismus wurde nicht ausgeschlossen.

#### Pharmakodynamische Wirkungen

##### Kardiale Elektrophysiologie

Von 52 Patienten, die alle 3 Wochen 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1-Studie zur kardiologischen Verträglichkeit erhielten, waren sechsvierzig (46) Patienten mit CD30-exprimierenden malignen hämatologischen Erkrankungen, auswertbar. Das primäre Ziel bestand darin, die Wirkung von Brentuximabvedotin auf die kardiale ven-



trikuläre Repolarisation zu beurteilen. Die vorher festgelegte primäre Analyse war die QTc-Veränderung vom Ausgangswert gemessen zu mehreren Zeitpunkten in Zyklus 1.

Das obere 90 %-Konfidenzintervall (CI) um die mittlere Wirkung auf QTc betrug zu jedem Meßzeitpunkt nach Beginn der Studie in Zyklus 1 und Zyklus 3 < 10 ms. Diese Daten deuten darauf hin, dass Brentuximabvedotin in einer Dosierung von 1,8 mg/kg alle 3 Wochen bei Patienten mit CD30-exprimierenden Tumoren keine klinisch relevante QT-Verlängerung verursacht.

#### Klinische Wirksamkeit

##### Hodgkin-Lymphom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie wurde in einer zulassungsrelevanten offenen, einarmigen, multizentrischen Studie (Studie SG035-0003) bei 102 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL untersucht. Siehe Tabelle 4 für eine Zusammenfassung der Baseline-Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

Achtzehn (18) Patienten (18%) erhielten 16 Zyklen mit Brentuximabvedotin, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 9 (Bereich von 1 bis 16).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Brentuximabvedotin wurde von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF) auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant Lymphoma (Cheson, 2007) beurteilt. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT von Thorax, Hals, Abdomen und Becken, mittels PET-Scans und klinischer Daten beurteilt. Das Ansprechen wurde in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Nach der IRF-Beurteilung lag die objektive Ansprechrate (ORR) bei 75% (76 von 102 Patienten in der Intent-to-Treat [ITT]-Population), und in 94% der Patienten wurde eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Eine komplette Remission (CR) wurde bei 33% (34 von 102 Patienten in der ITT-Gruppe) erzielt. Das mediane Gesamtüberleben (OS) betrug 27,0 Monate (die mittlere Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 22,6 Monate). Die Beurteilung der Prüfärzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. 7 der behandelten Patienten, die auf die Therapie ansprachen, erhielten eine allogene Stammzelltransplantation. Weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 5.

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 60% der HL sowie die sALCL Patienten, die mit Brentuximabvedotin innerhalb der klinischen Studien SG035-0003 beziehungsweise SG035-0004 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangenen Therapie.

Von den 35 Patienten (33%), die zu Beginn der Studie B-Symptome aufwiesen, kam es bei 27 Patienten (77%) in einer mittleren Zeit

Tabelle 4: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL

| Patientenmerkmale   | n = 102               |
|---|-----------------------|
| Mittleres Alter, Jahre (Bereich)                              | 31 Jahre (15–77)      |
| Geschlecht  | 48 M (47%)/54 W (53%) |
| ECOG-Status   |                       |
| 0   | 42 (41%)              |
| 1   | 60 (59%)              |
| Vorangegangene autologe Stammzelltransplantation (ASCT)       | 102 (100%)            |
| Vorausgegangene Chemotherapien                                | 3,5 (1–13)            |
| Zeit von ASCT bis zum ersten Rezidiv nach der Transplantation | 6,7 Mo (0–131)        |
| Histologisch gesicherte CD30-exprimierende Krankheit          | 102 (100%)            |
| Krankheitsmerkmale  |                       |
| Primär refraktär nach Erstlinien-Therapie <sup>a</sup>        | 72 (71%)              |
| Refraktär nach letzter Therapie                               | 43 (42%)              |
| Baseline-B-Symptome   | 35 (33%)              |
| Stadium III bei Erstdiagnose                                  | 27 (26%)              |
| Stadium IV bei Erstdiagnose                                   | 20 (20%)              |

<sup>a</sup> Eine primär refraktäre HL wird definiert als das Nicht-Erreichen einer kompletten Remission, oder als Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie.

Tabelle 5: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiviertem oder refraktärem Hodgkin-Lymphom bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin behandelt wurden

| Bestes klinisches Ansprechen (n = 102)                  | IRF N (%)       | 95% CI                |
|---|-----------------|-----------------------|
| Objektive Ansprechrate (CR + PR)                        | 76 (75)         | 64,9; 82,6            |
| Komplette Remission (CR)                                | 34 (33)         | 24,3; 43,4            |
| Partielle Remission (PR)                                | 42 (41)         | Nicht zutreffend      |
| Gesamtansprechrate (CR + PR + Krankheitsstabilisierung) | 98 (96)         | 90,3; 98,9            |
| Ansprechdauer   | Median nach IRF | 95% CI                |
| Objektive Ansprechrate (CR + PR) <sup>a</sup>           | 6,7 Monate      | 3,6; 14,8             |
| Komplette Remission (CR)                                | Nicht erreicht  | 10,8; NA <sup>b</sup> |
| Gesamtüberleben   | IRF             | 95% CI                |
| Median  | 27,0 Monate     | 23,9; NA              |

<sup>a</sup> Die Ansprechdauer lag zwischen +1,2 Monaten bis +26,1 Monaten, und die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten, betrug 9,0 Monate.

<sup>b</sup> Nicht abschätzbar.

von 0,7 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Brentuximabvedotin zum Verschwinden aller B-Symptome.

Daten von Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL, ohne vorherige autologe Stammzelltransplantation, und unter einer Behandlung mit 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin alle 3 Wochen wurden von Phase I Dosis-Eskalations- und klinisch-pharmakologischen Studien (n = 15) sowie aus einem NPP (n = 26) gewonnen.

Analyse der Patientenmerkmale ergab ein Versagen von mehreren vorangegangenen Chemotherapien (Median 3 in einem Bereich von 1–7) vor der ersten Gabe von Brentuximabvedotin. Neunundfünfzig Prozent (59%) der Patienten befanden sich in einem fortgeschrittenen Krankheitsstadium (Grad III oder IV).

Die Ergebnisse dieser Phase I Studien und die Erfahrungen aus dem NPP zeigten, dass bei Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem HL ohne vorausgegangene autologe Stammzelltransplantation ein klinisch relevantes Ansprechen erreicht werden kann. Dies wurde durch eine von Studienärzten

beurteilte objektive Ansprechrate von 54% und einer kompletten Remission von 22% nach im Mittel 5 Zyklen von Brentuximabvedotin belegt.

##### Systemisches anaplastisches großzelliges Lymphom

Die Wirksamkeit und Sicherheit von Brentuximabvedotin als Monotherapie wurde in einer offenen, einarmigen, multizentrischen Studie (Studie SG035–0004) bei 58 Patienten mit rezidiviertem oder refraktärem sALCL untersucht. Siehe Tabelle 6 auf Seite 6 für eine Zusammenfassung der Patienten- und der Krankheitsmerkmale.

Die mittlere Zeit zwischen der Erstdiagnose von sALCL bis zur ersten Dosis mit Brentuximabvedotin betrug 16,8 Monate.

Zehn (10) Patienten (17%) erhielten 16 Zyklen mit Brentuximabvedotin, der Medianwert der verabreichten Zyklen war 7 (Bereich von 1 bis 16).

Das Ansprechen auf die Behandlung mit Brentuximabvedotin wurde von einem unabhängigen Aufsichtskomitee (IRF) auf Basis der Revised Response Criteria for Malignant

# ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Tabelle 6: Zusammenfassung der Patienten- und Krankheitsmerkmale der in der Phase-2-Studie eingeschlossenen Patienten mit rezidiertem oder refraktärem sALCL

| Patientenmerkmale                                      | n = 58                  |
|--|-------------------------|
| Mittleres Alter, Jahre (Bereich)                       | 52 Jahre (14–76)        |
| Geschlecht   | 33 M (57%) / 25 W (43%) |
| ECOG-Status <sup>a</sup>                               |                         |
| 0  | 19 (33%)                |
| 1  | 38 (66%)                |
| Vorangegangene ASCT                                    | 15 (26%)                |
| Vorausgegangene Chemotherapien (Bereich)               | 2 (1–6)                 |
| Histologisch gesicherte CD30-exprimierende Krankheit   | 57 (98%)                |
| Anaplastische Lymphom Kinase (ALK)-negative Erkrankung | 42 (72%)                |
| Krankheitsmerkmale                                     |                         |
| Primär refraktär für Erstlinien-Therapie <sup>b</sup>  | 36 (62%)                |
| Refraktär nach letzter Therapie                        | 29 (50%)                |
| Rückfall nach der letzten Therapie                     | 29 (50%)                |
| Baseline-B-Symptome                                    | 17 (29%)                |
| Stadium III bei Erstdiagnose                           | 8 (14%)                 |
| Stadium IV bei Erstdiagnose                            | 21 (36%)                |

<sup>a</sup> Ein Patient mit einem ECOG-Status von 2, was laut Protokoll nicht erlaubt war, wurde als „Einschlusskriterien nicht erfüllt“ erfasst.

<sup>b</sup> Eine primär refraktäre sALCL wird definiert als Nicht-Erreichen einer kompletten Remission, oder als Fortschreiten der Erkrankung innerhalb von 3 Monaten nach Abschluss der Erstlinien-Therapie.

Tabelle 7: Die Ergebnisse zur Wirksamkeit bei rezidiertem oder refraktärem sALCL bei Patienten, die alle 3 Wochen mit 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin behandelt wurden

| Bestes klinisches Ansprechen (n = 58)                   | IRF N (%)                   | 95%o CI              |
|---|-----------------------------|----------------------|
| Objektive Ansprechrate (CR + PR)                        | 50 (86)                     | 74,6; 93,9           |
| Komplette Remission (CR)                                | 34 (59)                     | 44,9; 71,4           |
| Partielle Remission (PR)                                | 16 (28)                     | Nicht zutreffend     |
| Gesamtansprechrate (CR + PR + Krankheitsstabilisierung) | 52 (90)                     | 78,8; 96,1           |
| Ansprechdauer   | Median nach IRF             | 95%o CI              |
| Objektive Ansprechrate (CR + PR) <sup>a</sup>           | 13,2                        | 5,7; NA <sup>b</sup> |
| Komplette Remission (CR)                                | Nicht erreicht              | 13,0; NA             |
| Gesamtüberleben   | IRF                         | 95%o CI              |
| Median  | Nicht erreicht <sup>c</sup> | NA, NA               |

<sup>a</sup> Die Ansprechdauer lag zwischen +0,1 Monaten bis +21,7 Monaten, die mediane Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 11,8 Monate für Patienten, die gemäß IRF ein objektives Ansprechen (OR) erzielten.

<sup>b</sup> Nicht abschätzbar.

<sup>c</sup> Das geschätzte 12-Monats-Gesamtüberleben betrug 70% (die mittlere Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 14,7 Monate).

Lymphoma (Cheson, 2007) beurteilt. Das Ansprechen auf die Behandlung wurde mittels Spiral-CT von Thorax, Hals, Abdomen und Becken, mittels PET-Scans und klinischer Daten beurteilt. Das Ansprechen wurde in den Zyklen 2, 4, 7, 10, 13 und 16 beurteilt, mit PET-Scans in den Zyklen 4 und 7.

Die objektive Ansprechrate betrug nach der IRF-Beurteilung 86% (50 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe). In 59% (34 von 58 Patienten in der ITT-Gruppe) wurde eine komplette Remission und in 97% der Patienten eine Reduktion der Tumor-Last erreicht. Das geschätzte 12-Monats-Gesamtüberleben betrug 70% (die mittlere Nachverfolgungszeit ab der ersten Dosis betrug 14,7 Monate). Die Beurteilung der Prüfarzte entsprach im Allgemeinen der unabhängigen Überprüfung der Scans. Von den behandelten Patienten die auf die Therapie ansprachen, erhielten 7 eine allogene Stammzelltransplantation (SCT) und 7 eine autologe Stammzelltrans-

plantation. Für weitere Ergebnisse zur Wirksamkeit siehe Tabelle 7.

Eine explorative intraindividuelle Analyse zeigte, dass ungefähr 60% der HL sowie die sALCL Patienten, die mit Brentuximabvedotin innerhalb der klinischen Studien SG035-0003 oder SG035-0004 behandelt wurden, eine klinische Verbesserung in Form von verlängertem progressionsfreiem Überleben (PFS) erfuhren im Vergleich zur direkt vorangegangenen Therapie.

Von den 17 Patienten (29%), die zu Beginn der Studie B-Symptome aufwiesen, kam es bei 14 Patienten (82%) in einer mittleren Zeit von 0,7 Monaten nach Behandlungsbeginn mit Brentuximabvedotin zum Verschwinden aller B-Symptome.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für ADCETRIS eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen aus Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen in der Behandlung

des Hodgkin-Lymphoms und der Behandlung des anaplastischen großzelligen Lymphoms gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

Dieses Arzneimittel wurde unter „Besonderen Bedingungen“ zugelassen. Das bedeutet, dass weitere Nachweise für den Nutzen des Arzneimittels erwartet werden.

Die Europäische Arzneimittel-Agentur wird neue Informationen zu diesem Arzneimittel mindestens jährlich bewerten und, falls erforderlich, wird die Zusammenfassung der Merkmale des Arzneimittels aktualisiert werden.

## 5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Die Pharmakokinetik von Brentuximabvedotin wurde in Phase-1-Studien und in einer populations-pharmakokinetischen Analyse von 314 Patientendaten untersucht. In allen klinischen Studien wurde Brentuximabvedotin als intravenöse Infusion verabreicht.

Maximale Konzentrationen des Brentuximabvedotin Antikörper-Drug-Konjugates (ADC) wurden in der Regel am Ende der Infusion oder zu dem Zeitpunkt der Probenahme, der dem Ende der Infusion am nächsten lag, beobachtet. Es wurde ein multiexponentieller Abfall der ADC-Serumkonzentration mit einer terminalen Eliminationshalbwertszeit von etwa 4 bis 6 Tagen beobachtet. Die Exposition war in etwa proportional zur Dosis. Bei der Verabreichung von mehreren 3-wöchigen Dosen wurde in Übereinstimmung mit der geschätzten Halbwertszeit nur eine minimale bis keine Akkumulation von ADC beobachtet. Typische  $C_{max}$ - und AUC (0–∞)-Werte von ADC nach Gabe einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg in einer Phase-1-Studie betragen ca. 31,98 µg/ml bzw. 79,41 µg/ml × Tag.

MMAE ist der Hauptmetabolit von Brentuximabvedotin. Die mittleren Werte für  $C_{max}$ , AUC (0–∞) und  $T_{max}$  von MMAE nach Gabe einer einzelnen Dosis von 1,8 mg/kg ADC in einer Phase-1-Studie betragen ca. 4,97 ng/ml, 37,03 ng/ml × Tag bzw. 2,09 Tage. Die MMAE-Exposition nahm nach mehreren Dosen von Brentuximabvedotin ab, dabei wurden bei nachfolgenden Dosen etwa 50% bis 80% der Exposition nach der ersten Dosis beobachtet.

Im ersten Zyklus wurde eine höhere MMAE Exposition von einem Rückgang der absoluten Neutrophilenanzahl begleitet.

### Verteilung

In vitro wurde MMAE zu 68–82% an humane Plasmaproteine gebunden. Es ist unwahrscheinlich, dass MMAE stark protein-gebundene Arzneimittel verdrängt oder von diesen aus der Bindung verdrängt wird. In vitro war MMAE ein Substrat von P-gp und in klinischen Konzentrationen kein Inhibitor von P-gp.

Beim Menschen lag das durchschnittliche Verteilungsvolumen des ADC im Steady-State bei etwa 6–10 l. Basierend auf populationspharmakokinetischen Schätzungen betragen das typische zentrale und periphere Verteilungsvolumen von MMAE 7,37 l bzw. 36,4 l.



### Biotransformation

Der Immunglobulinanteil des ADC wird voraussichtlich als Protein abgebaut, und die Aminosäure-Komponenten werden wiederverwendet oder ausgeschieden.

*In-vivo*-Daten bei Tieren und Menschen weisen darauf hin, dass nur ein Bruchteil des von Brentuximabvedotin freigesetzten MMAE metabolisiert wird. Die Konzentrationen der MMAE-Metaboliten wurden in humanem Plasma nicht gemessen. Es wurde gezeigt, dass mindestens ein Metabolit von MMAE *in vitro* aktiv ist.

MMAE ist ein Substrat von CYP3A4 und möglicherweise von CYP2D6. *In-vitro*-Daten deuten darauf hin, dass MMAE hauptsächlich durch Oxidation durch CYP3A4/5 metabolisiert wird. *In-vitro*-Studien mit menschlichen Leber-Mikrosomen deuten darauf hin, dass MMAE CYP3A4/5 nur in Konzentrationen hemmt, die deutlich über den bei der klinischen Anwendung erzielten Konzentrationen liegen. MMAE hemmt keine anderen Isoformen.

MMAE induzierte in Primärkulturen von menschlichen Hepatozyten keine wichtigen CYP450-Enzyme.

### Elimination

Das ADC wird mit einer geschätzten typischen CL und Halbwertszeit von 1,457 l/Tag bzw. 4–6 Tagen eliminiert.

Die Elimination von MMAE wird durch seine Freisetzung aus dem ADC limitiert, die geschätzte typische apparente CL und Halbwertszeit von MMAE betrug 19,99 l/Tag bzw. 3–4 Tage.

Bei Patienten, die eine Dosis von 1,8 mg/kg Brentuximabvedotin erhielten, wurde eine Ausscheidungsstudie durchgeführt. Ungefähr 24% des gesamten MMAE, das als Teil des ADC während einer Brentuximabvedotin-Infusion zugeführt wird, konnte über einen Zeitraum von 1 Woche im Urin und in den Faeces wiedergefunden werden. Hier von wurden ungefähr 72% des MMAE in den Faeces nachgewiesen. Eine geringerer Anteil an MMAE (28%) wurde im Urin ausgeschieden.

### Pharmakokinetik bei besonderen Populationen

Die populationspharmakokinetische Analyse zeigte, dass die Serum-Albumin-Konzentration vor der Verabreichung von Brentuximabvedotin eine signifikante Kovariable der MMAE-Clearance darstellt. Die Analyse ergab, dass die MMAE-Clearance bei Patienten mit niedrigen Serum-Albumin-Konzentrationen <3,0 g/dl zweimal niedriger war als bei Patienten mit Serum-Albumin Konzentrationen im Normalbereich.

### Eingeschränkte Leberfunktion

Die Leber ist einer der Haupt-Eliminationswege für den unveränderten aktiven Metaboliten MMAE. Es liegen nur begrenzte pharmakokinetische Daten bei Patienten mit eingeschränkter Leberfunktion vor.

### Eingeschränkte Nierenfunktion

Die Niere ist einer der Eliminationswege für den unveränderten aktiven Metabolit MMAE. Die populationspharmakokinetische Analyse ergab, dass die MMAE-Clearance bei

moderat und schwer eingeschränkter Nierenfunktion möglicherweise beeinträchtigt ist. Die MMAE-Clearance nahm bei Patienten mit einer schwer eingeschränkten Nierenfunktion (Kreatinin-Clearance <30 ml/min) um den Faktor 2 ab.

### Ältere Patienten

In klinischen Studien mit Brentuximabvedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von 65 Jahren oder älter teil, um bestimmen zu können, ob sich diese im Vergleich zu jüngeren Patienten unterschiedlich verhalten.

### Kinder und Jugendliche

In klinischen Studien mit Brentuximabvedotin nahmen nicht genügend Patienten im Alter von unter 18 Jahren teil, um bestimmen zu können, ob sich ihr PK-Profil von erwachsenen Patienten unterscheidet.

## 5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

In einem *In-vivo*-Knochenmark-Mikrokern-test bei Ratten wurde nachgewiesen, dass MMAE aneugenische Eigenschaften besitzt. Diese Ergebnisse waren konsistent mit der pharmakologischen Wirkung von MMAE auf den mitotischen Spindelapparat (Unterbrechung des Mikrotubuli-Netzes) in den Zellen.

Die Auswirkungen von Brentuximabvedotin auf die männliche und weibliche Fertilität wurden nicht im Menschen untersucht. Allerdings weisen die Ergebnisse von Toxizitätsstudien an Ratten, denen wiederholt Dosen von Brentuximabvedotin verabreicht wurden, auf eine mögliche Beeinträchtigung der männlichen Fortpflanzungsfähigkeit und Fruchtbarkeit hin. Testikuläre Atrophie und Degeneration waren nach einer 16-wöchigen behandlungsfreien Phase teilweise reversibel.

Brentuximabvedotin verursachte Embryo-fetale Letalität bei trächtigen weiblichen Ratten.

In präklinischen Studien wurden lymphoide Depletion und ein verringertes Gewicht des Thymus beobachtet, was durch die pharmakologische Störung der Mikrotubuli verursacht durch das aus Brentuximabvedotin freigesetzte MMAE erklärt werden kann.

## 6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

### 6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

Citronensäure-Monohydrat  
Natriumcitratdihydrat  
 $\alpha$ ,  $\alpha$ -Trehalosedihydrat  
Polysorbat 80

### 6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel, außer mit den unter Abschnitt 6.6 aufgeführten, nicht mit anderen Arzneimitteln gemischt werden.

### 6.3 Dauer der Haltbarkeit

3 Jahre.

Nach Rekonstitution/Verdünnung: Aus mikrobiologischer Sicht sollte die gebrauchsfertige Zubereitung sofort verwendet werden. Allerdings wurde die chemische und physikalische Stabilität der rekonstituierten Lösung bei 2°C–8°C für bis zu 24 Stunden nachgewiesen.

### 6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

Die Durchstechflasche in der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

### 6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Typ-I-Glas Durchstechflasche mit Butyl-Gummistopfen und Aluminium-Flip-off-Verschluss mit Kunststoffkappe, die 50 mg Pulver enthält.

Packung mit 1 Durchstechflasche.

### 6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

#### Allgemeine Vorsichtsmaßnahmen

Die Vorschriften für die sachgerechte Handhabung und Entsorgung von Zytostatika müssen beachtet werden.

Beim Umgang mit dem Arzneimittel ist eine aseptische Vorgehensweise einzuhalten.

#### Anleitung zur Rekonstitution

Jede einzelne Durchstechflasche muss mit 10,5 ml Wasser für Injektionszwecke bis auf eine Endkonzentration von 5 mg/ml rekonstituiert werden.

1. Richten Sie den Flüssigkeitsstrahl gegen die Wand der Durchstechflasche und nicht direkt in den Kuchen oder das Pulver.
2. Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um das Auflösen zu unterstützen. NICHT SCHÜTTELN.
3. Die rekonstituierte Lösung in der Durchstechflasche ist eine klare bis leicht opalisierende, farblose Lösung mit einem End-pH von 6,6.
4. Die rekonstituierte Lösung muss visuell auf ungelöste Partikel und Verfärbungen überprüft werden. Sollte eines von beiden festgestellt werden, muss das Arzneimittel verworfen werden.

#### Zubereitung der Infusionslösung

Die entsprechende Menge an rekonstituiertem ADCETRIS muss aus der/den Durchstechflasche(n) entnommen und in einen Infusionsbeutel mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion gegeben werden, um eine Endkonzentration von 0,4–1,2 mg/ml ADCETRIS zu erreichen. Das empfohlene Volumen des Verdünnungsmittels beträgt 150 ml. Bereits rekonstituiertes ADCETRIS kann auch in 5%-Dextrose zur Injektion oder in Ringer-Laktat-Injektionslösung verdünnt werden.

Den Beutel vorsichtig umdrehen, um die ADCETRIS-Lösung zu mischen. NICHT SCHÜTTELN.

Nach der Entnahme der zu verdünnenden Menge muss der nicht verwendete Inhalt der Durchstechflasche entsprechend den nationalen Richtlinien entsorgt werden.

Zu der vorbereiteten ADCETRIS-Infusionslösung oder dem intravenösen Infusions-

# ADCETRIS® 50 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

set dürfen keine anderen Arzneimittel hinzugefügt werden. Die Infusionsleitung muss nach der Verabreichung mit physiologischer Kochsalzlösung (0,9%, Natriumchlorid 9 mg/ml) zur Injektion, 5 %-Dextrose-Injektionslösung oder Ringer-Laktat-Injektionslösung gespült werden.

Nach dem Verdünnen sollte die ADCETRIS-Lösung sofort mit der empfohlenen Infusionsgeschwindigkeit infundiert werden.

Die Zeitspanne zwischen der Rekonstitution bis zur Infusion darf 24 Stunden nicht überschreiten.

#### Bestimmung der Dosis:

*Berechnung der gesamten ADCETRIS-Dosis (ml), die weiter verdünnt werden muss (siehe Abschnitt 4.2):*

Siehe Formel 1

Hinweis: Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden. Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

*Berechnung der Zahl der benötigten ADCETRIS Durchstechflaschen:*

Siehe Formel 2 und Tabelle 8

#### Entsorgung

ADCETRIS ist nur zum Einmalgebrauch bestimmt.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Richtlinien zu entsorgen.

## 7. INHABER DER ZULASSUNG

Takeda Global Research and Development Centre (Europe) Ltd.  
61 Aldwych  
London  
WC2B 4AE  
Vereinigtes Königreich

## 8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/12/794/001 – 1 Durchstechflasche

## 9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

25. Oktober 2012

## 10. STAND DER INFORMATION

Oktober 2012

## 11. VERSCHREIBUNGSSTATUS/APOTHEKENPFLICHT

Verschreibungspflichtig

## 12. PACKUNGSGRÖSSEN

1 Durchstechflasche

## 13. KONTAKTADRESSE IN DEUTSCHLAND

Takeda GmbH  
Telefon: 0800 8253325  
Telefax: 0800 8253329  
E-Mail: [medinfo@takeda.de](mailto:medinfo@takeda.de)

#### Formel 1

$$\frac{\text{ADCETRIS Dosis (mg/kg)} \times \text{Körpergewicht des Patienten (kg)}}{\text{Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche (5 mg/ml)}} = \text{ADCETRIS Gesamtdosis (ml), die weiter verdünnt werden muss}$$

#### Formel 2

$$\frac{\text{ADCETRIS Gesamtdosis (ml), die verabreicht werden soll}}{\text{Gesamtvolumen pro Durchstechflasche (10 ml/Durchstechflasche)}} = \text{Anzahl der benötigten Durchstechflaschen}$$

Tabelle 8: Beispielberechnungen für Patienten mit einem Gewicht von 60 kg bis 120 kg, die die empfohlene Dosis von 1,8 mg/kg ADCETRIS erhalten.

| Gewicht des Patienten (kg) | Gesamtdosis = Gewicht des Patienten multipliziert mit der empfohlenen Dosis [1,8 mg/kg <sup>a</sup> ] | Zu verdünnendes Gesamtvolumen <sup>b</sup> = Gesamtdosis geteilt durch die Konzentration in der rekonstituierten Durchstechflasche [5 mg/ml] | Anzahl der benötigten Durchstechflaschen = Zu verdünnendes Gesamtvolumen geteilt durch das Gesamtvolumen pro Durchstechflasche [10 ml/Durchstechflasche] |
|----------------------------|---|--|--|
| 60 kg                      | 108 mg  | 21,6 ml  | 2,16 Durchstechflaschen  |
| 80 kg                      | 144 mg  | 28,8 ml  | 2,88 Durchstechflaschen  |
| 100 kg                     | 180 mg  | 36 ml  | 3,6 Durchstechflaschen   |
| 120 kg <sup>c</sup>        | 180 mg <sup>d</sup>   | 36 ml  | 3,6 Durchstechflaschen   |

<sup>a</sup> Für eine reduzierte Dosis verwenden Sie 1,2 mg/kg für die Berechnungen.

<sup>b</sup> In 150 ml Verdünnungslösung verdünnen und alle 3 Wochen als intravenöse Infusion über 30 Minuten verabreichen.

<sup>c</sup> Wenn das Gewicht des Patienten über 100 kg beträgt, sollte der Wert 100 kg für die Dosisberechnung verwendet werden.

<sup>d</sup> Die maximale empfohlene Dosis beträgt 180 mg.

Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

FachInfo-Service

Postfach 11 01 71

10831 Berlin