

Адцетрис — Adcetris **(Брентуксимаб ведотин)**

- лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения;
- лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток;
- лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой.

Владелец регистрационного удостоверения: TAKEDA PHARMA, A/S (Дания)

Произведено: BSP PHARMACEUTICALS, S.p.A. (Италия)

Выпускающий контроль качества: TAKEDA AUSTRIA, GmbH (Австрия) или DELPHARM NOVARA, S.r.l. (Италия) или ФАРМСТАНДАРТ-УфаВИТА, ОАО (Россия)

Контакты для обращений: ТАКЕДА (Япония)

Код АТХ: L01XC12 (Brentuximab vedotin)

Активное вещество: брентуксимаб ведотин (brentuximab vedotin) Rec.INN зарегистрированное ВОЗ

Форма выпуска, упаковка и состав препарата

Адцетрис®

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий в виде массы или порошка белого или почти белого цвета; восстановленный раствор — от бесцветного до желтоватого, прозрачный или слегка опалесцирующий.

	1 фл.
брентуксимаб ведотин*	50 мг**

* конъюгат, состоящий из CD30-направленного моноклонального антитела (сAC10), ковалентно связанного с монометилауристатином E (ММАЕ) (SGD-1006);

** количество брентуксимаба ведотина, включая избыток 10%, составляет 55 мг; после восстановления каждый мл раствора содержит 5 мг брентуксимаба ведотина.

Вспомогательные вещества: лимонной кислоты моногидрат — 2.1 мг, натрия цитрата дигидрат — 56.1 мг, α,α-трегалозы дигидрат — 700 мг, полисорбат 80 — 2 мг.

Флаконы из прозрачного стекла I типа (1) — пачки картонные с контролем первого вскрытия.

Клинико-фармакологическая группа: Противоопухолевый препарат — антитела моноклональные

Фармако-терапевтическая группа: Противоопухолевое средство — антитела моноклональные

Фармакологическое действие

Брентуксимаб ведотин — это конъюгат моноклонального антитела и противоопухолевого вещества, который доставляется к опухолевым клеткам, экспрессирующим антиген CD30, и вызывает их избирательный апоптоз. В доклинических исследованиях было обнаружено, что биологическая активность брентуксимаба ведотина является результатом многоэтапного процесса. Связывание конъюгата антитела и противоопухолевого агента с антигеном CD30 на поверхности клетки запускает процесс эндоцитоза,

вследствие которого комплекс «конъюгат-CD30» попадает внутрь клетки и транспортируется к лизосомам. Внутри клетки активный компонент ММАЕ высвобождается в результате протеолитического расщепления. Связывание ММАЕ с тубулином приводит к разрушению сети микротрубочек внутри клетки, угнетению клеточного цикла, и, в конечном счете, к гибели CD30-экспрессирующей опухолевой клетки.

У пациентов с классической лимфомой Ходжкина и системной анапластической крупноклеточной лимфомой (системной АККЛ) антиген CD30 экспрессируется на поверхности опухолевых клеток. Эта экспрессия не зависит от стадии заболевания, предшествующей терапии и перенесенной трансплантации. Благодаря CD30-направленному механизму действия, брентуксимаб ведотин способен преодолеть химиотерапевтическую резистентность, поскольку у пациентов, рефрактерных к многокомпонентной химиотерапии, неизменно экспрессируется антиген CD30, вне зависимости от предшествующего статуса трансплантации.

Дополнительные механизмы воздействия антител, обусловленные их другими свойствами, не могут быть исключены. CD30-направленный механизм действия брентуксимаба ведотина, стабильная экспрессия CD30 у пациентов с классической лимфомой Ходжкина и системной АККЛ, а также терапевтические спектры применения и клинические доказательства эффективности препарата для лечения этих двух CD30-положительных опухолей, даже после нескольких предшествующих линий терапии, являются биологическим обоснованием использования этого препарата у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина и системной АККЛ с и без предшествующей аутологичной трансплантации стволовых клеток.

Фармакокинетика

Всасывание

$C_{\max}$ брентуксимаба ведотина, как правило, наблюдалась в конце проведения инфузионной процедуры или в точке отбора пробы, самой близкой к завершению процедуры. Многоэкспоненциальное снижение сывороточных концентраций брентуксимаба ведотина наблюдалось с конечным $T_{1/2}$, приблизительно равным 4-6 сут. Концентрации были приблизительно пропорциональны введенным дозам. Минимальная кумуляция брентуксимаба

ведотина или ее отсутствие, наблюдавшиеся при многократных дозах каждые 3 недели, согласуются с оценкой продолжительности конечного $T_{1/2}$. Характерные показатели C_{max} и AUC для брентуксимаба ведотина после однократного введения препарата в дозе 1.8 мг/кг, по данным исследования 1 фазы, составили 31.98 мкг/мл и 79.41 мкг/млхсут соответственно.

Основным метаболитом брентуксимаба ведотина является MMAE. Медианы C_{max} , AUC и T_{max} для MMAE после однократного введения препарата в дозе 1.8 мг/кг, по данным исследования 1 фазы, составили 4.97 нг/мл, 37.03 нг/млхсут и 2.09 сут соответственно.

Уровень MMAE снижался после многократных доз брентуксимаба ведотина, и составлял приблизительно 50-80% от уровня первой дозы. MMAE далее метаболизируется преимущественно до метаболита, проявляющего эквивалентную активность. Однако экспозиция метаболита на порядок ниже таковой у MMAE. Таким образом, активность данного метаболита не будет оказывать какого-либо существенного влияния на проявление системных эффектов.

В первом цикле увеличенный уровень MMAE коррелировал с абсолютным снижением числа нейтрофилов.

Распределение

В исследованиях *in vitro* уровень связывания MMAE с белками плазмы человека варьировал в диапазоне от 68 до 82%. Не предполагается, что MMAE будет вытеснять другие вещества или будет вытеснен лекарственными веществами с высокой степенью связывания с белками плазмы. В исследованиях *in vitro* MMAE был субстратом Р-гликопротеина и не ингибировал его в клинических концентрациях.

У человека средний V_d при равновесной концентрации препарата 6-10 л. На основании данных популяционного фармакокинетического анализа, характерный кажущийся V_d (V_d метаболита VM или V_d в периферическом компартменте VMP) MMAE составил 7.37 л и 36.4 л соответственно.

Метаболизм

Предполагается, что брентуксимаб ведотин катаболизируется как белок с

рециклизацией или выведением аминокислотного компонента.

Данные исследований *in vivo*, проведенных на животных или с участием человека, позволяют предположить, что лишь малая фракция ММАЕ, высвобождаемая из брентуксимаба ведотина, подвергается метаболизму. Уровни метаболитов ММАЕ в плазме человека не измеряли. Как минимум, один метаболит ММАЕ показал активность *in vitro*.

ММАЕ является субстратом CYP3A4 и, возможно, CYP2D6. Данные исследований *in vitro* указывают на то, что метаболизм ММАЕ преимущественно проходит путем окисления посредством CYP3A4/5. В исследованиях *in vitro* с использованием микросом печени человека было показано, что ММАЕ оказывает ингибирующее действие на CYP3A4/5 только в концентрациях, значительно превышающих концентрации, допустимые для клинического применения. ММАЕ не ингибирует другие изоформы.

ММАЕ не активировал никакие из основных ферментов CYP450 в первичных культурах гепатоцитов человека.

Выведение

Выведение брентуксимаба ведотина происходит посредством катаболизма с характерным клиренсом и $T_{1/2}$, равными 1.457 л/сут и 4-6 сут соответственно.

Выведение ММАЕ было ограничено скоростью его высвобождения из конъюгата с моноклональным антителом, характерный клиренс и $T_{1/2}$ ММАЕ составили 19.99 л/сут и 3-4 сут соответственно.

Исследование выведения было проведено с участием пациентов, получавших брентуксимаб ведотин в дозе 1.8 мг/кг. Приблизительно 24% общего ММАЕ, введенного в составе конъюгата с моноклональным антителом во время инфузии брентуксимаба ведотина, обнаруживалось в моче и кале на протяжении 1 недели. Из этого количества примерно 72% было обнаружено в кале. Меньшее количество ММАЕ (28%) выводилось почками.

Фармакокинетика в особых клинических случаях

Популяционный фармакокинетический анализ показал, что исходная концентрация сывороточных альбуминов значительно влияет на клиренс

ММАЕ. Анализ показал, что у пациентов с низкими концентрациями сывороточных альбуминов (<3.0 г/дл) клиренс ММАЕ был ниже в 2 раза, по сравнению с пациентами с нормальными концентрациями сывороточных альбуминов.

Печеночная недостаточность. Были проведены исследования фармакокинетики препарата и ММАЕ после введения 1.2 мг/кг препарата пациентам со слабой (Чайлд-Пью класс А; n=1), средней (Чайлд-Пью класс В; n=5) и тяжелой (Чайлд-Пью класс С; n=1) степенью печеночной недостаточности. В сравнении с пациентами с нормальной печеночной функцией, у пациентов с печеночной недостаточностью выделение ММАЕ увеличивалось примерно в 2.3 раза.

Почечная недостаточность. Были проведены исследования фармакокинетики препарата и ММАЕ после введения препарата в дозе 1.2 мг/кг пациентам со слабой (n=4), средней (n=3) и тяжелой (n=3) степенью почечной недостаточности. В сравнении с пациентами с нормальной почечной функцией, у пациентов с тяжелой почечной недостаточностью выведение ММАЕ увеличивалось примерно в 1.9 раза.

Пациенты пожилого возраста. Клинические исследования брентуксимаба ведотина не включали достаточное количество пациентов старше 65 лет. Таким образом, в настоящий момент невозможно установить, различаются ли ответы на лечение у пожилых и молодых пациентов.

Детская популяция. Клинические исследования брентуксимаба ведотина не включали достаточное количество пациентов младше 18 лет. Таким образом, в настоящий момент невозможно установить, отличается ли фармакокинетика у данной категории пациентов от взрослых пациентов.

Показания препарата Адцетрис®

- лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной CD30+ лимфомой Ходжкина после аутологичной трансплантации стволовых клеток или после минимум двух линий предшествующей терапии, когда аутологичная трансплантация стволовых клеток или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения;

- лечение пациентов с CD30+ лимфомой Ходжкина при повышенном риске рецидива или прогрессирования заболевания* после аутологичной трансплантации стволовых клеток;
- лечение пациентов с рецидивирующей/рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой.

*** Факторами повышенного риска рецидива или прогрессирования заболевания являются:**

- лимфома Ходжкина, резистентная к первой линии терапии;
- рецидив или прогрессирование лимфомы Ходжкина в течение 12 месяцев после окончания первой линии терапии;
- наличие экстранодального поражения, включая распространение нодальных масс в жизненно важные органы, при рецидиве до аутологичной трансплантации гемопоэтических стволовых клеток.