

УТВЕРЖДЕНА  
Приказом председателя  
Комитета фармации  
Министерства  
здравоохранения  
Республики Казахстан  
от «24» июля 2017 г.  
№ 9482

**Инструкция по медицинскому применению  
лекарственного средства  
Адцетрис®**

- ▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях.

**Торговое название**  
Адцетрис®

**Международное непатентованное название**  
Брентуксимаб ведотин

**Лекарственная форма**  
Порошок для приготовления концентрата для раствора для инфузий 50 мг

**Состав**  
Один флакон содержит  
*активное вещество* – брентуксимаб ведотин 50 мг,  
*вспомогательные вещества*: кислота лимонная моногидрат, натрия цитрата дигидрат,  $\alpha, \alpha$ -трегалозы дигидрат, полисорбат 80.

**Описание**  
Порошок или пористая масса в виде комочка белого или почти белого цвета

**Фармакотерапевтическая группа**  
Противоопухолевые препараты. Противоопухолевые препараты другие. Моноклональные антитела. Брентуксимаб ведотин.  
Код АТХ L01XC12

**Фармакологические свойства**  
*Фармакокинетика*

Фармакокинетика брентуксимаба ведотина оценивалась в ходе исследований фазы 1 и анализа фармакокинетики у отдельных групп испытуемых, и были собраны данные по 314 пациентам. Во всех клинических испытаниях брентуксимаб ведотин применялся в виде внутривенного вливания. Максимальные концентрации конъюгата антитело-лекарственной субстанции (КАТЛС) брентуксимаба ведотина обычно наблюдались по окончании вливания или в моменты времени, когда производился отбор образцов, которые ближе всего соответствовали окончанию вливания. Многоэкспоненциальное снижение сывороточных концентраций КАТЛС наблюдалось при терминальном периоде полувыведения, составляющем приблизительно 4-6 дней. Экспозиция была приблизительно пропорциональна дозе. Накопление КАТЛС было от минимального до полностью отсутствующего после многократного дозирования с частотой 1 раз в 3 недели, что согласуется с оценками терминального периода полувыведения. Типовые значения  $C_{max}$  и ППК (площади под кривой) для КАТЛС после однократной дозы 1,8 мг/кг в исследовании фазы 1 составляли приблизительно 31,98 мкг/мл и 79,41 мкг/мл в день, соответственно. Моно метил ауристатин Е (ММАЕ) является главным метаболитом брентуксимаба ведотина. Медиана  $C_{max}$ , ППК и  $T_{max}$  для ММАЕ после однократной дозы КАТЛС 1,8 мг/кг в исследовании фазы 1 составляли приблизительно 4,97 мкг/мл, 37,03 мкг/мл в день и 2,09 дня, соответственно. Экспозиция ММАЕ понижалась после многократных доз брентуксимаба ведотина с достижением приблизительно 50-80% от экспозиции после первой дозы при последующих дозах. ММАЕ в последствии метаболизируется в основном в такой же активный метаболит; однако, его экспозиция на порядок ниже, чем у ММАЕ. Поэтому, вряд ли будут наблюдаться системные эффекты как у ММАЕ. В первом цикле лечения более высокая экспозиция ММАЕ была связана с абсолютным снижением количества нейтрофилов.

#### Распределение

*In vitro* связывание ММАЕ с белками плазмы человека находилось в диапазоне 68-82%. ММАЕ не вступал в связь с препаратами, обладающими высокой степенью связывания с белками плазмы крови и не вытеснялся такими препаратами. В исследованиях *in vitro*, ММАЕ был субстратом для гликопротеина Р (Р-gp), но не был ингибитором Р-gp при концентрациях близких к клиническим. У человека средний объем распределения в равновесном состоянии для КАТЛС составлял приблизительно 6-10 л. На основании оценок фармакокинетики (ФК) у отдельных групп пациентов, типичный кажущийся объем распределения (VM) и максимальный объем распределения (VMP) ММАЕ составлял 7,37 л и 36,4 л соответственно.

#### Метаболизм

Как ожидается, брентуксимаб ведотин катаболизируется как белок до отдельных аминокислот, которые используются повторно или выводятся из организма. Данные *in vivo*, полученные на животных и людях показывают, что метаболизируется только небольшая часть ММАЕ,

высвобождаемая из брентуксимаба ведотина. Концентрации метаболитов ММАЕ в плазме крови человека не определялись. Было показано, что, как минимум, один метаболит ММАЕ является активным *in vitro*. ММАЕ является субстратом для CYP3A4 и, возможно, для CYP2D6. Данные *in vitro* показывают, что метаболизм ММАЕ осуществляется, в основном, посредством окисления под действием CYP3A4/5. Исследования *in vitro* с использованием микросом печени показывают, что ММАЕ ингибирует CYP3A4/5 только в концентрациях, которые значительно выше концентраций, которые достигаются при клиническом применении. ММАЕ не ингибирует другие изоферменты. ММАЕ не ингибирует ферменты CYP450 в первичных культурах гепатоцитов.

#### Элиминация

КАТЛС подвергается катаболизму и выводится из организма. Типичный клиренс и период полувыведения составляет 1,457 л/сутки и 4-6 дней, соответственно. Элиминация ММАЕ ограничивалась скоростью его высвобождения из КАТЛС, типичный КЛ и период полувыведения ММАЕ составляли 19,99 л/сутки и 3-4 дня, соответственно. Проводилось исследование экскреции у пациентов, получавших дозу брентуксимаба ведотина 1,8 мг/кг. Приблизительно 24% общего количества ММАЕ, введенного в составе КАТЛС при инъекции брентуксимаба ведотина, выводилось как с мочой, так и с калом в течение 1 недели. Приблизительно 72% высвобожденного ММАЕ выводилось с калом. Меньшее количество ММАЕ (28%) выводилось с мочой.

#### Фармакокинетика у особых групп пациентов

Анализ ФК у отдельных групп пациентов показал, что базовая сывороточная концентрация альбумина значительно влияет на клиренс ММАЕ. Анализ показал, что клиренс ММАЕ был в 2 раза ниже у пациентов с низкими сывороточными концентрациями альбумина, т.е. < 3,0 г/дл, по сравнению с теми пациентами, у которых сывороточные концентрации альбумина находились в пределах нормы.

#### Печеночная недостаточность

Было проведено исследование, в котором оценивалась фармакокинетика брентуксимаба ведотина и ММАЕ после введения препарата АДЦЕТРИС® в дозе 1,2 мг/кг пациентам с легкой (класс А по Чайлд-Пью; n=1), умеренной (класс В по Чайлд-Пью; n=5) и тяжелой (класс С по Чайлд-Пью; n=1) печеночной недостаточностью. По сравнению с пациентами с нормальной функцией печени, экспозиция ММАЕ у пациентов с печеночной недостаточностью увеличивалась приблизительно в 2,3 раза (90% ДИ 1,27-4,12).

#### Почечная недостаточность

Было проведено исследование, в котором оценивалась фармакокинетика брентуксимаба ведотина и ММАЕ после введения препарата АДЦЕТРИС® в дозе 1,2 мг/кг пациентам с легкой (n=4), умеренной (n=3) и тяжелой (n=3) почечной недостаточностью. По сравнению с пациентами с нормальной функцией почек, экспозиция ММАЕ у пациентов с тяжелой почечной

недостаточностью (клиренс креатинина < 30 мл/мин) увеличивалась примерно в 1,9 раз (90% ДИ 0,85-4,21). У пациентов с легкой и средней почечной недостаточностью эффектов не наблюдалось.

#### *Пожилые пациенты*

В клинических исследованиях брентуксимаба ведотина участвовало недостаточное количество пациентов в возрасте 65 лет и старше, чтобы определить различия в реакции по сравнению с пациентами более молодого возраста.

#### *Дети*

В клинических исследованиях брентуксимаба ведотина участвовало недостаточное количество пациентов в возрасте до 18 лет, чтобы определить различия в ФК характеристиках по сравнению с взрослыми пациентами.

### ***Фармакодинамика***

#### Механизм действия

Брентуксимаб ведотин представляет собой конъюгат антитело-лекарственной субстанции (КАТЛС), который доставляет антинеопластическое вещество к CD30-позитивным опухолевым клеткам, что приводит к их селективной апоптотической гибели. Доклинические данные указывают на то, что биологическая активность брентуксимаба ведотина проявляется в виде процесса, протекающего в несколько стадий. Связывание КАТЛС с CD30 на поверхности клеток инициирует интернализацию комплекса КАТЛС-CD30, который затем доставляется в лизосомный компартмент. Внутри клетки, единственное активное соединение – монометил ауристатин Е (ММАЕ) высвобождается в процессе протеолитического расщепления. Связывание ММАЕ с тубулином приводит к разрыву микроканальцевой сети и вызывает остановку клеточного цикла, что приводит к апоптозу CD30-позитивных опухолевых клеток.

Классическая лимфома Ходжкина (ЛХ) и системная анапластическая крупноклеточная лимфома (сАККЛ) экспрессируют CD30 как антиген на поверхности своих опухолевых клеток. Эта экспрессия независима от стадии заболевания, линии терапии и трансплантационного статуса. Такая особенность делает CD30 идеальной мишенью для терапевтического воздействия, из-за того что CD30-таргетный механизм действия брентуксимаба ведотина способен преодолеть химиорезистентность, ведь CD30 стабильно экспрессируется у пациентов с рефрактерностью к многокомпонентной химиотерапии и не зависит от трансплантационного статуса. CD30-таргетный механизм действия брентуксимаба ведотина, стабильная экспрессия CD30 во всех классических ЛХ и сАККЛ, спектр болезни, терапевтический спектр и клиническая доказательность при двух CD30-положительных злокачественных опухолях после множества линий терапии обеспечивает биологически рациональное обоснование для его использования у пациентов с классической ЛХ и сАККЛ независимо от

предшествующей ТАСК. Сопутствующий антитело ассоциированный механизм действия не исключается.

#### Фармакодинамические эффекты

##### *Электрофизиология сердца*

В рамках фазы 1 одногруппового, открытого, многоцентрового исследования кардиологической безопасности проанализированы сорок шесть (46) из 52 пациентов с CD30-положительным злокачественным гематологическим заболеванием, получавших 1,8 мг/кг брентуксимаба ведотина каждые 3 недели. Первичная цель исследования заключалась в оценке действия брентуксимаба ведотина на желудочковую реполяризацию и оценить изменения QTc по сравнению с исходным уровнем и в моменты времени в первом цикле. При доверительном интервале (ДИ) 90%, среднее действие на QTc составляло < 10 мсек. в каждой временной точке первого цикла и третьего цикла по сравнению с исходным уровнем. Эти данные показывают отсутствие клинически значимого продления интервала QTc в результате действия брентуксимаба ведотина в дозе 1,8 мг/кг каждые 3 недели, у пациентов с CD30-позитивным злокачественным образованием.

#### Клиническая эффективность

##### *Лимфома Ходжкина (ЛХ)*

##### Исследование SG035-0003

Эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина оценивалась в виде монотерапии в ходе центрального, открытого, одногруппового, многоцентрового исследования у 102 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ. В нижеприведенной таблице 1 приводится обобщение исходных характеристик пациентов и характеристик заболевания.

Таблица 1: Обобщение исходных характеристик пациентов и характеристик заболевания в исследовании фазы 2 рецидивирующей или рефрактерной ЛХ

<b>Характеристики пациентов</b>	<b>N = 102</b>
Медиана возраста, лет (диапазон)	31 год (15-77)
Пол	48М (47%)/54Ж (53%)
Статус ECOG	
0	42 (41%)
1	60 (59%)
Предыдущая ТАСК (трансплантация аутологичных стволовых клеток крови)	102 (100%)
Предыдущая химиотерапия	3,5 (1-13)
Период времени от ТАСК до первого рецидива после трансплантации	6,7 мес. (0-131)
Гистологически подтвержденное CD30-позитивное заболевание	102 (100%)
<b>Характеристики заболевания</b>	
Первично рефрактерное к основным видам терапии <sup>a</sup>	72 (71%)
Рефрактерное к последнему виду терапии	43 (42%)
Основные В симптомы	35 (33%)

Стадия III при первоначальном диагнозе	27 (26%)
Стадия IV при первоначальном диагнозе	20 (20%)

<sup>a</sup> Первичная рефрактерная ЛХ определялась как не достигшая полной ремиссии или прогрессирование заболевания в течение 3 месяцев после завершения основного вида терапии.

Восемнадцать (18) пациентов (18%) получили 16 циклов брентуксимаба ведотина, медиана количества полученных циклов составила 9 (диапазон: 1-16).

Реакция на лечение брентуксимабом ведотином оценивалась Независимой контрольной группой (IRF) с использованием Критериев пересмотра реакции для злокачественной лимфомы (Cheson, 2007 г.). Реакция на лечение оценивалась с помощью спиральной КТ (компьютерной томографии) области груди, шеи, брюшной полости и таза; изображений ПЭТ (позитронная эмиссионная томография) и клинических данных. Оценка реакции выполнялась после циклов 2, 4, 7, 10, 13 и 16, и с помощью ПЭТ – после циклов 4 и 7. Частота объективного ответа (ЧОО) согласно IRF составляла 75% (76 из 102 пациентов в группе с намерением соблюдать схему лечения (НССЛ), а уменьшение опухоли было достигнуто у 94% пациентов. Полная ремиссия была достигнута у 33% (34 из 102 пациентов в группе НССЛ). Медиана общей выживаемости (ОВ) составила 40,5 месяцев (медиана времени наблюдения (время до смерти или последней явки) от первой дозы составила 35,1 месяцев (интервал от 1,8 до 72,9+ месяцев). Ожидаемая 5-летняя общая выживаемость составила 41% (95% ДИ [31%, 51%]). При анализе сканов, оценки исследователей, в общем, согласовывались с оценками Независимой контрольной группы. Среди пациентов, проходивших лечение, 8 пациентов с положительной реакцией на лечение далее направлены на процедуру аллогенной трансплантации стволовых клеток. Дальнейшие результаты по эффективности представлены в таблице 2.

Таблица 2: Результаты по эффективности у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной лимфомой Ходжкина, проходивших лечение 1,8 мг/кг Адцетрис® каждые 3 недели

<b>Наилучшая клиническая реакция (N = 102)</b>	<b>IRF N (%)</b>	<b>ДИ 95%</b>
Объективная частота реакции (ПР + ЧР)	76 (75)	64,9; 82,6
Полная ремиссия (ПР)	34 (33)	24,3; 43,4
Частичная ремиссия (ЧР)	42 (41)	Нет данных
Степень контролирования заболевания (ПР + ЧР + SD)	98 (96)	90,3; 98,9
<b>Продолжительность реакции (ПрР)</b>	<b>Медиана по IRF</b>	<b>ДИ 95%</b>
Объективная частота реакции (ПР + ЧР) <sup>a</sup>	6,7 месяцев	3,6; 14,8
Полная ремиссия (ПР)	27,9	10,8, НО <sup>o</sup>
<b>Общая выживаемость</b>		<b>ДИ 95%</b>
Медиана	40,5 месяцев	28,7; 61,9
Ожидаемая 5-летняя ОВ	41%	31%, 51%

<sup>a</sup> Диапазон ПрР составлял от 1,2+ месяца до 43+ месяцев, а медиана времени наблюдения, начиная с 1 дозы, для пациентов, у которых была достигнута объективная реакция (ОР) согласно IRF составлял, 9,0 месяцев.

<sup>b</sup> Не поддавалось оценке.

Пробный анализ изменения состояния для каждого отдельного пациента показал, что приблизительно у 64% пациентов с ЛХ, проходивших лечение брентуксимабом ведотином в рамках клинических исследований SG035-0003 и SG035-0004, соответственно, было отмечено улучшение с точки зрения клинической пользы, определяемое как более длительная выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) по сравнению с последним видом терапии, применявшимся до начала исследования.

Из 35 пациентов (33%) имевших В-симптомы в начале исследования, 27 пациентов (77%) отметили разрешение всех В-симптомов с медианой времени 0,7 месяцев после начала приема брентуксимаба ведотина.

Также были собраны данные по пациентам (n = 15) в исследовании фазы 1 с повышением доз и исследовании клинической фармакологии, а также по пациентам (n = 26) в ИПП (именованной пациентской программе) при рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, которые не проходили ТАСК и получали 1,8 мг/кг брентуксимаба ведотина каждые 3 недели.

Исходные характеристики пациентов показывали безуспешность предыдущих схем химиотерапии с использованием нескольких препаратов (медиана 3 схемы, диапазон 1–7) перед первым применением брентуксимаба ведотина. У пятидесяти девяти процентов (59%) пациентов, на момент диагностики, было прогрессирующее заболевание на поздней стадии (стадия III или IV).

Результаты исследований фазы 1 и ИПП показали, что у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ клинически значимая реакция могла достигаться без предыдущей ТАСК, что было подтверждено оценкой исследователей: частота объективного ответа составила 54%, а частота полных ремиссий 22%, при медиане 5 циклов применения брентуксимаба ведотина.

### Исследование SGN35-005

Эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина были оценены в рандомизированном, двойном слепом, плацебо-контролируемом, двухгрупповом многоцентровом исследовании у 329 пациентов с ЛХ риском рецидива или прогрессирования после ТАСК. Больные с известными церебральными/менингеальными заболеваниями, в том числе с прогрессирующей мультифокальной лейкоэнцефалопатией (ПМЛ) в анамнезе, были исключены из исследования (см. таблицу 3, характеристика пациентов). Из 329 пациентов, 165 пациентов были рандомизированы в группу лечения и 164 пациента были рандомизированы в группу плацебо. В исследовании пациенты должны были получить первую дозу после восстановления от ТАСК (от 30 до 45 дней после ТАСК). Пациенты получали дозу 1,8 мг/кг препарата

Адцетрис<sup>®</sup> или плацебо внутривенно в течение 30 минут каждые 3 недели, до 16 циклов.

Для включения в исследование, пациенты должны были иметь, по крайней мере, один из следующих факторов риска:

- ЛХ невосприимчивая к первой линии лечения
- Рецидив или прогрессирование ЛХ, произошедшие <12 месяцев с момента окончания первой линии лечения
- Экстранодальное поражение в пре-ТАСК рецидиве, в том числе экстранодальное расширение узловых масс в смежные жизненно важные органы

Таблица 3: Обобщение исходных характеристик пациентов и характеристик заболевания исследования фазы 3 ЛХ после ТАСК

<b>Характеристики пациентов</b>	<b>Брентуксимаб ведотин N = 165</b>	<b>Плацебо N = 164</b>
Медиана возраста, лет (диапазон)	33 лет (18-71)	32 года (18-76)
Пол	76М (54%) (46%)/89Ж	97М (41%) (59%)/67Ж
Статус по ECOG		
0	87 (53%)	97 (59%)
1	77 (47%)	67 (41%)
2	1 (1%)	0
<b>Характеристики заболевания</b>		
Медиана режимов предыдущей химиотерапии (диапазон)	2 (2-8)	2 (2-7)
Медиана времени от диагностирования ЛХ до первой дозы (диапазон)	18,7 мес (6,1-204,0)	18,8 мес (7,4-180,8)
Стадия заболевания при диагностировании ЛХ		
I Стадия	1 (1%)	5 (3%)
II Стадия	73 (44%)	61 (37%)
III Стадия	48 (29%)	45 (27%)
IV Стадия	43 (26%)	51 (31%)
Неизвестна	0	2 (1%)
Статус ПЭТ до ТАСК		
FDG-позитивны	64 (39%)	51 (31%)
FDG-негативны	56 (34%)	57 (35%)
Не производилось	45 (27%)	56 (34%)
Экстранодальное поражение в пре-ТАСК рецидиве	54 (33%)	53 (32%)
В-симптомы <sup>a</sup>		
Лучший ответ на пре-ТАСК терапию «спасения» <sup>b</sup>	47 (28%)	40 (24%)
Полный ответ	61 (37%)	62 (38%)



Частичный ответ	57 (35%)	56 (34%)
Стабилизация	47 (28%)	46 (28%)
Статус ЛХ после первой линии химиотерапии <sup>б</sup> стандартной	99 (60%)	97 (59%)
Рефрактерность	53 (32%)	54 (33%)
Рецидив после <12 месяцев		
Рецидив после ≥12 месяцев	13 (8%)	13 (8%)

<sup>а.</sup> Для рефрактерного течения или прогрессирования или рецидива после первой линии терапии.

<sup>б.</sup> Разделяющие факторы рандомизации.

Результаты эффективности показаны в таблице 4. Первичная конечная точка – выживаемость без прогрессирования (ВБП) была достигнута и обнаружено увеличение медианы ВБП на 18,8 месяцев в группе лечения.

Таблица 4: Эффективность результатов у пациентов с ЛХ высоким риском рецидива или прогрессирования после ТАСК, леченных брентуксимабом ведотином 1,8 мг/кг каждые 3 недели

	<b>Брентуксимаб ведотин N = 165</b>	<b>Плацебо N = 164</b>	<b>Стратифицированное отношение рисков</b>
Выживаемость без прогрессирования <sup>а</sup>	<b>Медиана по IRF</b>		
	42,9 месяцев (95% ДИ [30,4; 42,9])	24,1 месяцев (95% ДИ [11,5; -])	0,57 (95% ДИ [0,40; 0,81]) Стратифицированный тест логарифмических рангов P=0.001
	<b>Медиана у исследователей</b>		
	Не достигнута (95% ДИ [26,4; -])	15,8 месяцев (95% ДИ [8,5; -]) 0,5	(95% ДИ [0,36; 0,70]) <sup>б</sup>
Общая выживаемость	<b>Число смертей (%)</b>		
	28 (17)	25 (15)	1,15 (95% ДИ [0,67; 1,97])

<sup>а.</sup> Во время первичного анализа, медиана времени наблюдения у обеих групп составляла 30 месяцев (диапазон от 0 до 50).

<sup>б.</sup> Стратифицированный тест логарифмических рангов не был просчитан для ВБП у исследователей.

Предварительный анализ ВБП по IRF был выполнен в группах: по лучшему ответу на пре-ТАСК терапию «спасения», статусу ЛХ после первой линии стандартной химиотерапии, возрасту, полу, исходному весу, исходному статусу по ECOG, числу режимов перед ТАСК,

географическому региону, ПЭТ статусу перед ТАСК, наличие В-симптомов после неудачи первой линии терапии и по статусу экстранодального поражения в пре-ТАСК рецидиве. Анализ показал последовательный прирост клинической пользы у пациентов, получавших брентуксимаб ведотин по сравнению с пациентами, получавшими плацебо, за исключением больных  $\geq 65$  лет (N = 8).

Никаких различий в качестве жизни между группой лечения и плацебо не наблюдалось. Анализ использования медицинских ресурсов (ИМР) показал, что число госпитализаций и амбулаторных посещений, а также рабочих дней/других видов деятельности, упущенных пациентами и медперсоналом было меньше, в группе брентуксимаба ведотина по сравнению с группой плацебо у пациентов с ЛХ высоким риском рецидива.

Обновленный анализ, проведенный после 3-х лет наблюдения показал устойчивое улучшение ВБП по IRF (OR = 0,58 [95% ДИ (0,41; 0,81)]).

#### *Вторичный анализ факторов риска*

Вторичный анализ проводился для оценки влияния повышенного риска (количества факторов риска) на клиническую пользу (Таблица 5).

Характерными факторами риска для этого анализа были:

- Рецидив ЛХ <12 месяцев или рефрактерность к первой линии терапии
- Наилучший ответ на последнюю терапию «спасения» – это частичный ответ (ЧО) или стабилизация заболевания (СЗ) подтвержденная КТ и/или ПЭТ сканированием
- Экстранодальное поражение в пре-ТАСК рецидиве
- В-симптомы в пре-ТАСК рецидиве
- Две и более предшествующие терапии «спасения».

Результаты этого вторичного анализа определяют увеличение клинической пользы для пациентов с двумя или более факторами риска, но так же отсутствие разницы при любом единственном факторе риска. Клинической пользы, с точки зрения ВБП или ОВ, не наблюдалось у пациентов с единственным фактором риска рецидива или прогрессирования.

Таблица 5: Результаты ВБП по IRF и ОВ по числу факторов риска по исследованию фазы 3 ЛХ после ТАСК

<b>Выживаемость без прогрессирования по IRF</b>						
	<b>Число факторов риска = 1</b>		<b>Число факторов риска <math>\geq 2</math></b>		<b>Число факторов риска <math>\geq 3</math></b>	
	<b>Брентуксимаб ведотин N = 21</b>	<b>Плацебо N = 28</b>	<b>Брентуксимаб ведотин N = 144</b>	<b>Плацебо N = 136</b>	<b>Брентуксимаб ведотин N = 82</b>	<b>Плацебо N = 84</b>
Число больных с прогрессией	9 (43)	7 (25)	51 (35)	68 (50)	32 (39)	49 (58)

или умерших <sup>а</sup> (%)						
Стратифицированное отношение рисков	1,65 (95% ДИ [0,60; 4,55]) <sup>б</sup>		0,49 (95% ДИ [0,34; 0,71])		0,43 (95% ДИ [0,27; 0,68])	
<b>Общая выживаемость</b>						
	<b>Число факторов риска = 1</b>		<b>Число факторов риска ≥ 2</b>		<b>Число факторов риска ≥ 3</b>	
	<b>Бренту ксимаб ведотин N = 21</b>	<b>Плацебо N = 28</b>	<b>Бренту ксимаб ведотин N = 144</b>	<b>Плацебо N = 136</b>	<b>Бренту ксимаб ведотин N = 82</b>	<b>Плацебо N = 84</b>
Число смертей <sup>в</sup> (%)	5 (24)	1 (4)	23 (16)	24 (18)	15 (18)	16 (19)
Стратифицированное отношение рисков	7,94 (95% CI [0,93; 68,06]) <sup>б</sup>		0,94 (95% ДИ [0,53; 1,67])		0,92 (95% ДИ [0,45; 1,88])	

<sup>а</sup> Смерть без или до прогрессирования или более одного пропущенного визита.

<sup>б</sup> Показывает результаты не стратифицированного анализа.

<sup>в</sup> Смерть от любых причин.

Во время обновления анализа (3-х лет наблюдения) для пациентов с 2 или более факторами риска, отношение рисков ВБП по IRF составляет 0,49 (95% ДИ [0,34; 0,71]), а отношение рисков ВБП по данным исследователя составила 0,41 (95% ДИ [0,29; 0,58]) (см рисунки 1 и 2).

Рисунок 1: Кривая Каплана-Майера ВБП по IRF у пациентов с ≥ 2 факторами риска

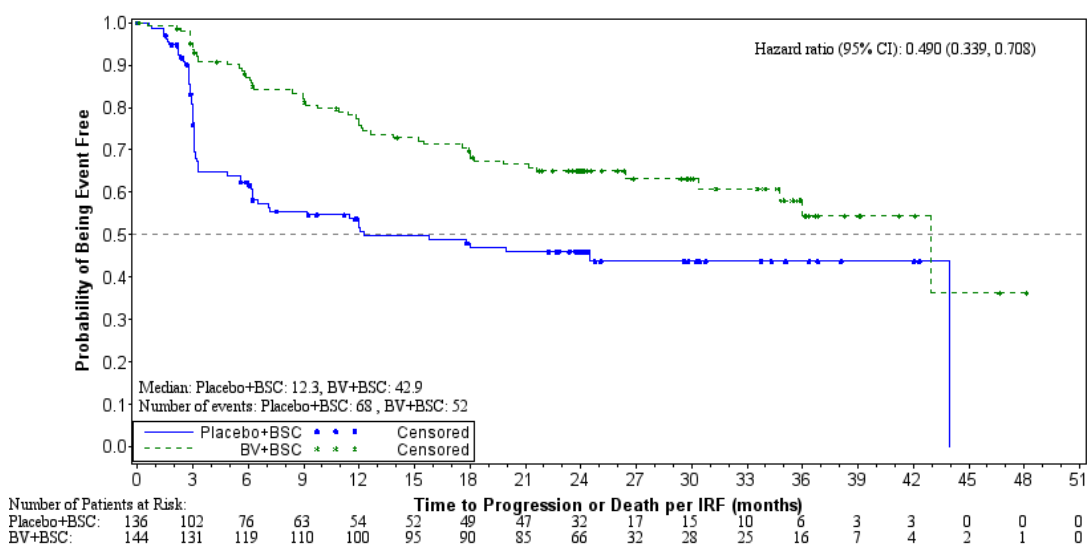
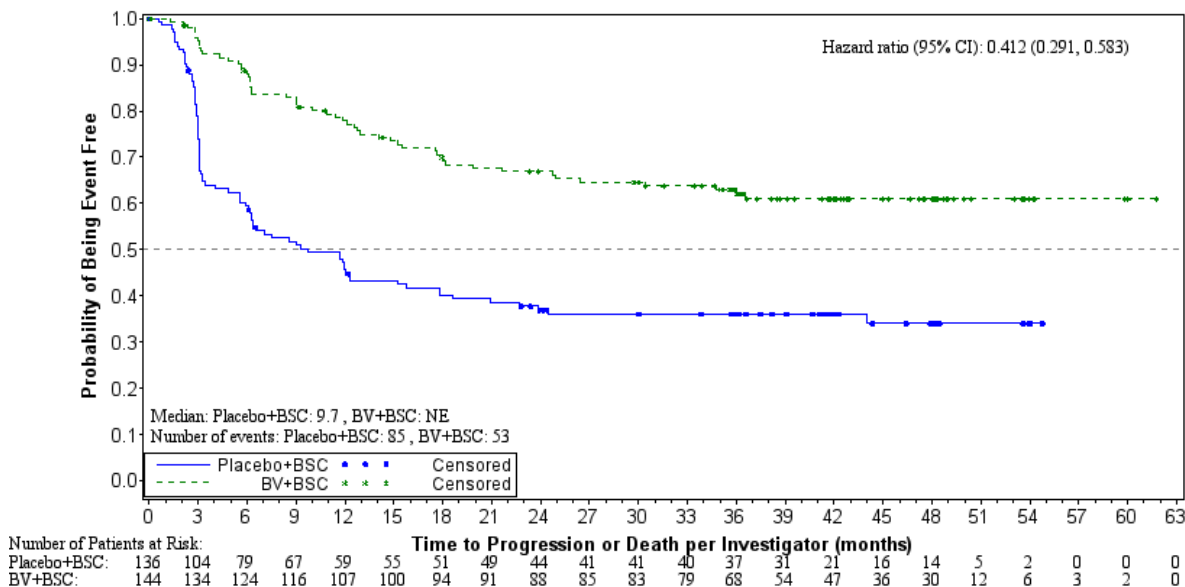


Рисунок 2: Кривая Каплана-Майера ВБП по данным исследователя у пациентов с ≥ 2 факторами риска



### Исследование SGN35-006 (повторный курс лечения)

Эффективность повторного курса лечения у пациентов, ранее имевших ответ (полную или частичную ремиссию) на терапию брентуксимабом ведотином, оценивалась в рамках открытого, многоцентрового исследования фазы 2. 20 пациентов с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ получили начальную дозу 1,8 мг/кг, и один пациент получил начальную дозу 1,2 мг/кг препарата АДЦЕТРИС® в виде в/в инфузии продолжительностью 30 минут (последующие дозы вводились через каждые 3 недели). Медиана количества циклов терапии составила 7 (диапазон 2-37). Из 20 пациентов с ЛХ, в отношении которых можно было дать оценку, 6 пациентов (30%) имели полную ремиссию, и 6 (30%) имели частичную ремиссию на повторном курсе препарата АДЦЕТРИС®, т.е. частота объективного ответа составила 60%. Медиана длительности ответа составила 9,2 и 9,4 месяца у пациентов с объективным ответом (полная ремиссия + частичная ремиссия) и пациентов с полной ремиссией, соответственно.

### *Системная анапластическая крупноклеточная лимфома (сАККЛ)*

#### Исследование SG035-0004

Эффективность и безопасность брентуксимаба ведотина в виде монотерапии оценивалась в ходе открытого, одnogруппового, многоцентрового исследования у 58 пациентов с рецидивирующей или рефрактерной сАККЛ. В нижеприведенной таблице 6 приводится обобщение исходных характеристик пациентов и характеристик заболевания.

Таблица 6: Обобщение исходных характеристик пациентов и характеристик заболевания в исследовании рецидивирующей или рефрактерной сАККЛ фазы 2

<b>Характеристики пациентов</b>	<b>N = 58</b>
---------------------------------	---------------

Медиана возраста, лет (диапазон)	52 года (14-76)
Пол	33М (57%)/25Ж (43%)
Статус ECOG <sup>a</sup>	
0	19 (33%)
1	38 (66%)
Предыдущая ТАСК	15 (26%)
Предыдущие схемы химиотерапии (диапазон)	2 (1-6)
Гистологическое подтвержденное CD30-выраженное заболевание	57 (98%)
Анапластическая-лимфокиназа (АЛК)-негативный заболевание	42 (72%)
<b>Характеристики заболевания</b>	
Первично рефрактерное к основным видам терапии <sup>o</sup>	36 (62%)
Рефрактерное к последнему виду терапии	29 (50%)
Рецидив к последнему виду терапии	29 (50%)
Исходные В-симптомы	17 (29%)
Стадия III при первичной диагностике	8 (14%)
Стадия IV при первичной диагностике	21 (36%)

<sup>a</sup>. У одного пациента был исходный статус ECOG = 2, что запрещалось протоколом исследования, и он был классифицирован как не соответствующий критериям включения в исследование.

<sup>o</sup>. Первично рефрактерная сАКЛЛ определялась как недостижение полной ремиссии или прогрессирование заболевания в течение 3 месяцев после завершения основного вида терапии.

Медиана времени от момента первичной диагностики сАКЛЛ до получения первой дозы брентуксимаба ведотина составляла 16,8 месяцев. Десять (10) пациентов (17%) получили 16 циклов брентуксимаба ведотина; и медиана количества полученных циклов составила 7 (диапазон: 1–16).

Ответ на лечение брентуксимабом ведотином оценивался Независимой контрольной группой с использованием Критериев пересмотра реакции для злокачественной лимфомы (Cheson, 2007 г.). Ответ на лечение оценивался с помощью спиральной КТ (компьютерной томографии) области груди, шеи, брюшной полости и таза; изображений ПЭТ (позитронной эмиссионной томография) и клинических данных. Оценки реакции выполнялись после циклов 2, 4, 7, 10, 13 и 16, и с помощью ПЭТ – после циклов 4 и 7.

ЧОО по IRF составляла 86% (50 из 58 пациентов в группе НССЛ). Полный ответ был у 59% (34 из 58 в группе НССЛ) а уменьшение опухоли было достигнуто у 97% пациентов. Согласно оценке, 36-месячная общая выживаемость составила 63% (медиана времени наблюдения (время до смерти или последней явки) после первой дозы составила 33,4 месяца). При анализе изображений, оценки исследователей, в общем, согласовывались с оценками Независимой контрольной группы. Среди проходивших лечение пациентов, 9 пациентов с ответом на лечение перешли на получение аллогенной трансплантации стволовых клеток и 7 пациентов с ответом на лечение перешли на получение ТАСК. Дальнейшие результаты по эффективности представлены в таблице 7.

Таблица 7: Результаты по эффективности у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной сАККЛ, проходивших лечение 1,8 мг/кг брентуксимаба ведотина каждые 3 недели

<b>Наилучшая клиническая реакция (N = 58)</b>	<b>IRF N (%)</b>	<b>ДИ 95%</b>
ЧОО (ПР + ЧР)	50 (86)	74,6; 93,9
Полная ремиссия (ПР)	34 (59)	44,9; 71,4
Частичная ремиссия (ЧР)	16 (28)	Нет данных
Степень контролирования заболевания (ПР + ЧР + SD)	52 (90)	78,8; 96,1
<b>Продолжительность реакции (ПрР)</b>	<b>Медиана по IRF</b>	<b>ДИ 95%</b>
ЧОО (ПР + ЧР) <sup>a</sup>	13,2	5,7; НО <sup>o</sup>
Полная ремиссия (ПР)	Не достигнута	13,0; НО
<b>Общая выживаемость</b>		<b>ДИ 95%</b>
Медиана	Не достигнута <sup>b</sup>	21,3; НО

<sup>a</sup> Диапазон ПрР составлял от 0,1+ месяца до 21,7+ месяцев, а медиана времени наблюдения, начиная с первой дозы, для пациентов, у которых был достигнут объективный ответ (ОР) согласно IRF, составляла 11,8 месяцев.

<sup>o</sup> Не поддавалось оценке.

<sup>b</sup> Ориентировочная 36-месячная общая выживаемость составила 63% (медиана времени наблюдения (время до смерти или последней явки) после первой дозы составила 33,4 месяцев).

Пробный анализ изменений состояния для каждого пациента показал, что приблизительно у 69% пациентов с сАККЛ, проходивших лечение брентуксимабом ведотином в рамках клинического исследования SG035-0004, было отмечено улучшение с точки зрения клинической пользы, определяемое как более длительная выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБПЗ) по сравнению с последним видом терапии, применявшимся до начала исследования.

Из 17 пациентов (29%) с исходными В-симптомами, у 14 пациентов (82%) все В-симптомы исчезли, с медианой времени, 0,7 месяцев после начала терапии брентуксимабом ведотином.

#### Исследование SGN35-006 (повторный курс лечения)

Эффективность повторного курса лечения у пациентов, ранее имевших ответ (полный или частичный) на терапию брентуксимабом ведотином, оценивалась в рамках открытого, многоцентрового исследования фазы 2. 7 пациентов с рецидивирующей сАККЛ получили начальную дозу 1,8 мг/кг, и 1 пациент получил начальную дозу 1,2 мг/кг препарата АДЦЕТРИС в виде в/в инфузии продолжительностью 30 минут (последующие дозы вводились через каждые 3 недели). Медиана циклов терапии составила 8,5 (диапазон 2-30). Из 8 пациентов с сАККЛ, 3 получили повторный курс лечения дважды, таким образом, общее число повторных курсов составило 11. Повторное лечение брентуксимабом ведотином позволило получить 6 полных ответов (55%) и 4 частичных ответа (36%), что соответствует частоте объективного ответа в 91%. Медиана длительности ответа

составила 8,8 и 12,3 месяца у пациентов с объективным ответом (полная ремиссия + частичная ремиссия) и пациентов с полной ремиссией, соответственно.

### **Показания к применению**

- для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной формой CD30-положительной лимфомы Ходжкина (ЛХ):
  - а) после трансплантации аутологичных стволовых клеток (ТАСК); или
  - б) после, как минимум, двух линий предшествующей терапии, когда ТАСК или комбинированная химиотерапия не рассматриваются как вариант лечения.
- для лечения взрослых пациентов с CD30-положительной ЛХ и высоким риском рецидива или прогрессии после ТАСК.
- для лечения взрослых пациентов с рецидивирующей или рефрактерной системной анапластической крупноклеточной лимфомой (сАККЛ)

### **Способ применения и дозы**

Брентуксимаб ведотин необходимо применять под наблюдением врача, имеющего опыт применения противоопухолевых лекарственных средств.

#### Дозы

Рекомендуемая доза составляет 1,8 мг/кг в виде 30-минутного внутривенного введения каждые 3 недели.

Рекомендуемая начальная доза для повторного лечения пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ/сАККЛ, которые ранее отвечали на терапию препаратом АДЦЕТРИС<sup>®</sup>, составляет 1,8 мг/кг в виде 30-минутного в/в введения каждые 3 недели. Другая возможность предусматривает начало терапии с последней переносимой дозы.

Если масса тела пациента составляет более 100 кг, то для расчета дозы следует использовать 100 кг. Во время курса лечения необходимо проводить полный анализ крови перед применением каждой дозы. Во время и после введения препарата за пациентами необходимо вести наблюдение. Лечение необходимо продолжать до тех пор, пока не будут наблюдаться прогрессирование заболевания или недопустимая токсичность. Пациенты, с рецидивирующей и рефрактерной ЛХ или сАККЛ, достигающие стабильной фазы заболевания или улучшения состояния, должны получить, как минимум, 8 циклов и, как максимум, 16 циклов лечения (примерно в течение одного года).

Для пациентов с ЛХ и высоким риском рецидива или прогрессии после ТАСК, лечение препаратом Адцетрис<sup>®</sup> следует начинать после восстановления от процедуры ТАСК, основываясь на клинической оценке. Такие пациенты должны получить до 16 циклов.

#### Особые группы пациентов

##### *Почечная недостаточность*

Рекомендуемая начальная доза у пациентов с тяжелой почечной

недостаточностью составляет 1,2 мг/кг в виде 30-минутного в/в введения каждые 3 недели. Пациенты с почечной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения нежелательных явлений.

#### *Печеночная недостаточность*

Рекомендуемая начальная доза у пациентов с печеночной недостаточностью составляет 1,2 мг/кг в виде 30-минутного в/в введения каждые 3 недели. Пациенты с печеночной недостаточностью должны находиться под тщательным наблюдением на предмет возникновения нежелательных явлений.

#### *Пожилые пациенты (65 лет и старше)*

Безопасность и эффективность препарата у пожилых пациентов в возрасте 65 лет или старше не установлена. Данные отсутствуют.

#### *Дети*

Безопасность и эффективность препарата у детей в возрасте до 18 лет не установлена. Данные отсутствуют.

В неклинических исследованиях наблюдали случаи истощения функции вилочковой железы.

#### Корректировка дозы

#### *Нейтропения*

Если в период лечения развивается нейтропения, то необходимо отсрочить применение дозы. Для получения соответствующих рекомендаций по дозированию см. таблицу 8 (См. также раздел «Особые указания»).

Таблица 8: Рекомендации по дозированию при нейтропении

<b>Степень тяжести нейтропении<sup>a</sup></b>	<b>Изменение схемы дозирования</b>
Степень I (НГН – 1500/мм <sup>3</sup> , НГН – 1,5 x 10 <sup>9</sup> /л) или Степень II (1500 – 1000/мм <sup>3</sup> 1,5 – 1,0 x 10 <sup>9</sup> /л)	Продолжать лечение без коррекции режима дозирования
Степень III (1,000 – 500/мм <sup>3</sup> 1,0 – 0,5 x 10 <sup>9</sup> /л) или Степень IV (<500/мм <sup>3</sup> <0,5 x 10 <sup>9</sup> /л)	Приостановить введение дозы до тех пор, пока показатель токсичности не вернется до ≤ Степени II или исходного уровня, и тогда возобновить лечение согласно назначенному режиму дозирования. <sup>b</sup> Рассмотреть возможность применения поддерживающего лечения с использованием фактора роста (гранулоцитарный колониестимулирующий фактор или гранулоцитарномакрофагальный колониестимулирующий фактор) в последующие циклы терапии для пациентов с нейтропенией III или IV Степени.

<sup>a</sup>. Определение тяжести нейтропении основывается на Общих терминологических критериях для неблагоприятных реакций Национального



института рака США (National Cancer Institute (NCI). Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE), издание 3.0; см. публикацию "Нейтропения/гранулоциты"; НГН – нижняя граница нормы.

<sup>б.</sup> Пациенты, у которых развивается лимфопения III или IV степени, могут продолжать лечение без его прерывания.

### Определение дозировки

*Расчет общей дозы препарата АДЦЕТРИС<sup>®</sup> (мл) для дальнейшего разведения:*

$$\frac{\text{Доза АДЦЕТРИС}^{\text{®}} \text{ (мг/кг)} \times \text{Масса тела пациента (кг)}}{\text{концентрация разведенного содержимого флакона (5 мг/мл)}} = \text{Общая доза Адцетрис}^{\text{®}} \text{ (мл)} \text{ для дальнейшего разведения}$$

Примечание: Если масса тела пациента больше 100 кг, то для расчета дозы необходимо использовать значение "100 кг". Максимальная рекомендуемая доза составляет 180 мг.

*Расчет количества необходимых флаконов препарата АДЦЕТРИС<sup>®</sup>:*

$$\frac{\text{Общая доза АДЦЕТРИС}^{\text{®}} \text{ (мл) для применения}}{\text{Общий объем на 1 флакон (10 мл/флакон)}} = \text{Количество необходимых флаконов препарата АДЦЕТРИС}^{\text{®}}$$

Таблица 9: Примеры расчетов для пациентов с массой тела от 60 кг до 120 кг, получающих рекомендованную дозу АДЦЕТРИС<sup>®</sup> 1,8 мг/кг

<b>Масса тела пациента (кг)</b>	<b>Общая доза = Масса тела пациента x Рекомендуемая доза (1,8 мг/кг<sup>а</sup>), мг</b>	<b>Общий объем, подлежащий разведению = Общая доза / Концентрация в разведенного содержимого флакона (5 мг/мл), мл</b>	<b>Количество необходимых флаконов = Общий объем, подлежащий разведению / Общий объем флакон (10 мл/флакон)</b>
60	108	21,6	2,16 флакона
80	144	28,8	2,88 флакона
100	180	36	3,6 флакона
120 <sup>б</sup>	180 <sup>б</sup>	36	3,6 флакона

<sup>а.</sup> При сниженной дозе для расчета дозы необходимо использовать значение "1,2 мг/кг".

<sup>б.</sup> Для разведения в 150 мл растворителя и применения в виде 30-минутного внутривенного вливания каждые 3 недели.

<sup>в.</sup> Если масса тела пациента больше 100 кг, то для расчета дозы необходимо использовать значение "100 кг".

<sup>г.</sup> Максимальная рекомендованная доза составляет 180 мг.

### *Периферическая нейропатия*

Если появляется сенсорная или моторная периферическая нейропатия, или ухудшается ее состояние во время лечения, рекомендации по коррекции дозы см. в таблице 7.

Таблица 10: Рекомендации по дозированию в случае возникновения или

обострения сенсорной или моторной периферической нейропатии.

<b>Степень тяжести сенсорной или моторной периферической нейропатии<sup>а</sup></b>	<b>Изменение схемы дозирования</b>
Степень I (парестезия и/или потеря рефлексов без потери функции)	Продолжать лечение без коррекции режима дозирования
Степень II (ухудшение функции, без влияния на способность выполнять повседневную деятельность) или Степень III (ограничение возможности выполнять повседневную деятельность)	Приостановить введение дозы на время необходимое для того, чтобы показатели токсичности не вернулись до Степени I или исходного уровня. Снизить дозу до 1,2 мг/кг и продолжить лечение с интервалом в 3 недели
Степень IV (сенсорная нейропатия, вызывающая нетрудоспособность, или моторная нейропатия, которая является угрожающей для жизни или приводит к параличу)	Прекратить лечение

<sup>а</sup> Определение степени тяжести основывается на Общих терминологических критериях для неблагоприятных реакций Национального института рака США, издание 3.0; см. публикацию "Нейропатия моторная; нейропатия сенсорная; и нейропатическая боль".

### Способ применения

Рекомендуемую дозу препарата Адцетрис® необходимо вводить в течение 30 минут. Brentuximab vedotin нельзя вводить внутривенно струйно. Адцетрис® необходимо вводить через отдельную систему для внутривенного вливания без добавления других лекарственных средств.

### **Побочные действия**

Обобщение характеристик безопасности.

Профиль безопасности препарата Адцетрис® основан на имеющихся данных клинических испытаний, именованной пациентской программе (ИПП), и пост-маркетинговом опыте, имеющемся на сегодняшний день. Частота побочных реакций описана ниже и определялась на основании данных клинических исследований.

Адцетрис® вводили в виде монотерапии 160 больным в двух исследованиях фазы 2 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ или сАККЛ. Медиана количества циклов составила 9 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ и 7 у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной сАККЛ. Адцетрис® также вводился в виде монотерапии 167 из 329 пациентов в рандомизированном плацебо-контролируемом исследовании фазы 3 у пациентов с ЛХ с повышенным риском рецидива или прогрессирования после ТАСК. Медиана количества полученных циклов в обеих группах составила 15.

У пациентов, получавших лечение этим лекарственным средством, отмечались серьезные инфекции и оппортунистические инфекции (См. «Особые указания»). В популяции больных исследований фазы 2 и фазы 3, наиболее часто встречающимися оппортунистическими инфекциями были

опоясывающий герпес и простой герпес.

Серьезными неблагоприятными реакциями, связанными с препаратом в базовых исследованиях фазы 2 и фазы 3, были: пневмония, острый респираторный дистресс синдром, головная боль, нейтропения, тромбоцитопения, запоры, диарея, рвота, тошнота, пирексия, периферическая моторная нейропатия, периферическая сенсорная нейропатия, гипергликемия, демиелинизирующая полинейропатия, синдром лизиса опухоли и синдром Стивенса-Джонсона.

У пациентов, проходивших базовое исследование фазы 2 и фазы 3, наиболее часто ( $\geq 20\%$ ) наблюдались следующие побочные эффекты: периферическая сенсорная нейропатия, утомляемость, тошнота, диарея, инфекции верхних дыхательных путей, нейтропения и кашель. Кроме того, побочными реакциями наблюдавшимися у  $\geq 20\%$  были рвота и гипертермия в исследовании фазы 2 и также наблюдалась периферическая моторная нейропатия в популяции исследования фазы 3.

Побочные эффекты приводили к приостановлению лечения у 23% и 32% пациентов, получавших брентуксимаб ведотин, в базовых исследованиях фазы 2 и фазы 3, соответственно. Серьезными побочными эффектами, которые приводили к приостановлению лечения у двух или более пациентов, включенных в исследование фазы 2 и фазы 3 были: периферическая сенсорная нейропатия, периферическая моторная нейропатия, демиелинизирующая полинейропатия и рецидив лимфомы Ходжкина, рвота и острый респираторный дистресс синдром. Парестезия также приводила к преждевременному прекращению лечения у двух или большего числа пациентов как в исследованиях фазы 2 так и фазы 3.

Данные по безопасности, полученные в исследованиях фазы 1 с повышением доз и исследованиях клинической фармакологии (n=15 пациентов), а также Именной пациентской программе (Named Patient Program) (ИПП; n=26 пациентов) у пациентов с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ, которые не проходили трансплантацию аутологичных стволовых клеток крови (см. «Фармакодинамика»), и которые проходили лечение в рекомендуемой дозе – 1,8 мг/кг каждые три недели, согласуются с характеристиками безопасности, полученными в центральных клинических исследованиях.

Побочные эффекты, наблюдавшиеся при применении препарата Адцетрис<sup>®</sup>, перечисляются в соответствии с классификацией по системам и органам MedDRA и Предпочтительной терминологией (Preferred Term)

Очень часто:  $\geq 1/10$

Часто:  $\geq 1/100$ ,  $< 1/10$

Нечасто:  $\geq 1/1000$ ,  $< 1/100$

Редко:  $\geq 1/10\ 000$ ,  $< 1/1000$

Очень редко:  $< 1/10\ 000$

Частота неизвестна (не может быть установлена на имеющихся данных)

Таблица 11: Нежелательные явления на препарат Адцетрис<sup>®</sup>

<b>Органы и системы</b>	<b>Нежелательные явления</b>
<b>Инфекции и инвазии</b>	
Очень часто:	Инфекции <sup>а</sup> , инфекции верхних дыхательных путей
Часто:	Сепсис/септический шок, опоясывающий герпес, пневмония, простой герпес
Нечасто:	Оральный кандидоз, пневмоцистная пневмония Йиеровеца, стафилококковая бактериемия
Частота неизвестна:	Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия
<b>Нарушения в крови и лимфатической системе</b>	
Очень часто:	Нейтропения
Часто:	Анемия, тромбоцитопения
Частота неизвестна:	Фебрильная нейтропения
<b>Нарушения со стороны иммунной системы</b>	
Частота неизвестна:	Анафилактические реакции
<b>Метаболические и пищевые нарушения</b>	
Часто:	Гипергликемия
Нечасто:	Синдром лизиса опухоли
<b>Нарушения со стороны нервной системы</b>	
Очень часто:	Периферическая сенсорная нейропатия, периферическая моторная нейропатия
Часто:	Головокружение, демиелинизирующая полинейропатия
<b>Нарушения дыхательной системы, грудной клетки и средостения</b>	
Очень часто:	Кашель, диспноэ
<b>Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта</b>	
Очень часто:	Диарея, тошнота, рвота, запор, боль в животе
Нечасто:	Острый панкреатит
<b>Нарушения со стороны гепатобилиарной системы</b>	
Часто:	Повышение уровня аланинаминотрансферазы /аспартатаминотрансферазы (АЛТ/АСТ)
<b>Нарушения со стороны кожи и подкожно жировой клетчатки</b>	
Очень часто:	Алоpecia, зуд
Часто:	Сыпь
Редко:	Синдром Стивенса-Джонсона/токсический эпидермальный некролиз
<b>Нарушения со стороны опорно-двигательной системы и соединительной ткани</b>	
Очень часто:	Миалгия, артралгия
Часто:	Боли в спине
<b>Общие нарушения и состояния при введении</b>	
Очень часто:	Усталость, озноб, гипертермия, реакции связанные с инфузией <sup>б</sup>

## Отдельные симптомы и признаки

Очень часто:

Потеря веса

<sup>a</sup> Преобладающими состояниями, которые были отнесены к инфекциям и инвазиям, были сепсис/септический шок, инфекции верхних дыхательных путей, опоясывающий лишай и пневмония.

<sup>b</sup> Преобладающими реакциями, связанными с инфузией были: головная боль, сыпь, боли в спине, рвота, озноб, тошнота, одышка, зуд и кашель.

### *Описание отдельных побочных эффектов*

Нейтропения приводила к прекращению введения дозы у 14% и 22% пациентов исследования фазы 2 и фазы 3 соответственно.

Побочным эффектом, который приводил к снижению дозы более чем у 5% пациентов, была периферическая сенсорная нейропатия (9%). В базовых исследованиях фазы 2 89% пациентов продолжали получать рекомендованную дозу 1,8 мг/кг в течение всего периода лечения.

Во время лечения данным препаратом может развиваться тяжелая и продолжительная ( $\geq 1$  недели) нейтропения, что может привести к повышению риска развития серьезных инфекций. У пациентов исследования фазы 2, медиана продолжительности нейтропении III или IV степени ограничивалась 1 неделей; 2% пациентов имели нейтропению IV степени, которая продолжалась  $\geq 7$  дней. В базовых исследованиях фазы 2 у менее половины пациентов с нейтропенией III или IV степени, наблюдались временные инфекционные осложнения и в большинстве случаев I или II степени тяжести.

В популяции исследования фазы 3, нейтропения 3 степени наблюдалась у 22% пациентов в группе брентуксимаба ведотина и нейтропения 4 степени наблюдалась у 7% пациентов в группе брентуксимаба ведотина. Ни у одного пациента с нейтропенией не потребовалось уменьшения дозировки или прекращения лечения.

В популяции исследования 3 фазы, серьезные инфекции были зарегистрированы у 9% больных в группе брентуксимаба ведотина. Явлений бактериемии, сепсиса или септического шока не было зарегистрировано пациентов в группе брентуксимаба ведотина.

Периферическая сенсорная нейропатия приводила к задержке введения очередной дозы у 13% и 16% пациентов в исследованиях фазы 2 и фазы 3, соответственно. Кроме того, периферическая моторная нейропатия и инфекции верхних дыхательных путей и привели к задержке введения дозы у 6% пациентов в популяции исследования 3 фазы.

Периферическая сенсорная нейропатия приводила к снижению дозы у 9% и 22% пациентов в исследованиях фазы 2 и фазы 3, соответственно. Кроме того, периферическая моторная нейропатия также привела к снижению дозы у 6% пациентов в исследовании фазы 3. 90% и 68% пациентов в популяции исследований фазы 2 и фазы 3, соответственно, продолжали получать рекомендуемую дозу, равную 1,8 мг/кг.

Медиана времени наблюдения пациентов исследования фазы 2, у которых развивалась периферическая нейропатия, от момента окончания лечения и до последней явки составила приблизительно 48,9 недель. На момент последней явки у 83% из 89 пациентов, у которых развивалась

периферическая нейропатия, отмечалось исчезновение симптомов или улучшение их состояния. Медиана времени от начала этого расстройства до исчезновения симптомов или улучшения состояния во всех случаях составила 16 недель с момента возникновения (в диапазоне от 0,3 недели до 106,6 недель).

Среди пациентов из исследования фазы 3, перенесших периферическую нейропатию, медиана времени наблюдения от окончания лечения до последней оценки составила около 98 недель. Во время последней оценки, 85% пациентов, перенесших периферическую нейропатию в группе брентуксимаба ведотина чувствовали разрешение или улучшение симптомов периферической нейропатии. В целом, медиана времени до разрешения или улучшения симптомов периферической невропатии в группе брентуксимаба ведотина составила 23,4 недели (диапазон от 0,1 недели до 138,3 недель).

Реакции связанные с инфузией отмечались у 11% и 15% пациентов исследований фазы 2 и фазы 3, соответственно. В популяции больных исследования как фазы 2, так и фазы 3 нежелательные явления ассоциированы с реакцией на инфузию чаще всего были от легкой до умеренной степени (1 или 2 степени) и включали головную боль, сыпь, боли в спине, рвоту, озноб, тошноту, диспноэ, зуд и кашель.

У пациентов отмечались анафилактические реакции (См. секцию особые указания). Симптомы анафилаксии могут включать, но не ограничиваться крапивницей, ангионевротическим отеком, гипотонией, бронхоспазмом. Были отмечены случаи фебрильной нейтропении (См. секцию способ введения и дозы). Фебрильная нейтропения 5-й степени тяжести наблюдалась у пациента, включенного в 1 фазу исследования с увеличением доз, после однократной дозы 3,6 мг/кг брентуксимаба ведотина.

#### *Иммуногенность*

Пациенты с рецидивирующей или рефрактерной ЛХ или сАКЛЛ, в двух базовых исследованиях фазы 2, проходили тестирование на антитела к брентуксимабу ведотину каждые 3 недели с помощью чувствительного электрохемилюминесцентного иммуноанализа. Пациенты исследования 3 фазы, с ЛХ с высоким риском рецидива или прогрессии после ТАСК, так же были обследованы. Приблизительно у 7% пациентов в исследованиях фазы 2 и 6% пациентов исследования фазы 3 брентуксимаба ведотина появились антитела на препарат (АТП). У двоих пациентов в исследовании фазы 2 и двоих пациентов в исследовании фазы 3 отмечались побочные эффекты, совпадающие с реакциями на инфузию, которые привели к прекращению лечения.

Присутствие АТП не коррелировало с клинически значимым снижением сывороточного содержания брентуксимаба ведотина и не приводило к снижению эффективности препарата. Наличие АТП не обязательно влечет возникновение реакций на инфузию, но случаи таких реакций чаще отмечались у пациентов с устойчивыми положительными результатами на

АТП, у пациентов с транзиторными положительными результатами на АТП и у пациентов с отрицательными результатами.

#### Повторное лечение

Повторный курс лечения препаратом АДЦЕТРИС® проводился у 21 пациента с рецидивирующей/рефрактерной ЛХ и у 8 пациентов с рецидивирующей сАККЛ. Медиана количества циклов составила 7 (диапазон 2-37). Типы и частота нежелательных реакций, наблюдавшихся у пациентов, получавших повторное лечение препаратом АДЦЕТРИС®, совпадали с профилем побочных эффектов, имевшим место в двух базовых исследованиях фазы 2, за исключением периферической моторной нейропатии, частота которой при повторном лечении была выше (28% против 9% в базовых исследованиях фазы 2), а тяжесть соответствовала степени I или II. У пациентов, получавших повторную терапию, также отмечалась более высокая частота артралгии, анемии 3-й степени и боли в пояснице, по сравнению с пациентами, участвовавшими в базовых исследованиях фазы 2.

#### **Противопоказания**

- повышенная чувствительность к активному веществу или другим компонентам препарата
- одновременное применение блеомицина и препарата Адцетрис® (вызывает легочную токсичность)

#### **Лекарственные взаимодействия**

Одновременное применение брентуксимаба ведотина с кетоконазолом, мощным ингибитором CYP3A4 и гликопротеина Р (Pgp), привело к увеличению выраженности действия антимикротубулярного агента ММАЕ приблизительно на 73% и не повлияло на концентрацию брентуксимаба ведотина в плазме крови. Поэтому, при одновременном применении брентуксимаба ведотина с мощными ингибиторами CYP3A4 и Pgp возрастает риск возникновения нейтропении. В случае возникновения нейтропении, рекомендуется снизить дозу или прекратить лечение, как указано в табл. 5 (См. «Способ применения и дозы»).

Применение брентуксимаба ведотина в комбинации с рифампицином, мощным ингибитором CYP3A4, не повлияло на концентрацию брентуксимаба ведотина в плазме крови. Но данные ФК ограничены и ожидается, что одновременное применение с рифампицином приведет к снижению концентрации в плазме метаболитов ММАЕ. Одновременное применение мидазолама (субстрат CYP3A4) и брентуксимаба ведотина не повлияло на метаболизм мидазолама. Поэтому не ожидается, что брентуксимаб ведотин будет влиять на действие лекарственных средств, метаболизирующихся с участием изоферментов CYP3A4.

#### **Особые указания**

*Прогрессирующая мультифокальная лейкоэнцефалопатия*

Лечение брентуксимабом ведотином может вызвать реактивацию JC вируса (вирус Джона Канингема), который вызывает развитие ПМЛ и приводит к смерти. Возникновение ПМЛ отмечали у пациентов, получавших этот препарат после прохождения нескольких курсов химиотерапии. ПМЛ — это редкое демиелинизирующее заболевание ЦНС, которое возникает в результате реактивации латентного JC вируса и часто заканчивается смертью.

Пациентов необходимо внимательно наблюдать с целью выявления любых новых или обострения существующих неврологических, когнитивных или поведенческих симптомов или признаков, которые могут свидетельствовать о ПМЛ. Лечение брентуксимабом ведотином следует приостановить при подозрении на ПМЛ. В таком случае рекомендуется пройти обследование, которое должно включать консультацию невролога, проведение магнитно-резонансной томографии мозга с введением гадолиния и анализа СМЖ на ДНК JC вируса методом полимеразной цепной реакции или биопсии мозга для подтверждения диагноза ПМЛ. Отрицательная полимеразная цепная реакция не исключает возможности заболевания ПМЛ. Стоит провести дополнительное обследование, если невозможно установить альтернативный диагноз. При подтверждении диагноза ПМЛ следует окончательно прекратить лечение брентуксимабом ведотином.

Врач должен уделить особое внимание симптомам ПМЛ, на которые пациент может не обращать внимания (например, неврологические, когнитивные или психиатрические симптомы).

#### *Панкреатит*

Острый панкреатит отмечался у пациентов, получавших Адцетрис®. Были зарегистрированы летальные исходы. Пациенты должны внимательно следить за новой или ухудшающейся болью в животе, которая предположительно может быть симптомом острого панкреатита. Обследование пациентов может включать физическое обследование, лабораторную оценку сывороточной амилазы и липазы сыворотки крови, и визуализацию брюшной полости, например, ультразвуком и другими соответствующими диагностическими мероприятиями. Применение препарата Адцетрис® должно быть прекращено, если диагноз острого панкреатита подтверждается.

#### *Легочная токсичность*

У пациентов, получающих брентуксимаб ведотин были зарегистрированы случаи легочной токсичности, включая пневмониты, интерстициальную болезнь легких и острый респираторный дистресс синдром (РДСС). Хотя причинно-следственная связь с брентуксимабом ведотином не была установлена, не следует исключать риск возможного возникновения легочной токсичности. В случае появления новых или ухудшения имеющихся легочных симптомов (например, кашель, одышка) должна быть выполнена немедленная диагностическая оценка и пациенты должны получить надлежащее лечение. Рассмотрите режим дозирования брентуксимаба ведотина во время оценки и до улучшения симптомов.



### *Серьезные инфекции или оппортунистические инфекции*

У пациентов, которым вводили брентуксимаб ведотин, зафиксированы случаи серьезных инфекций, таких как пневмония, стафилококковая бактериемия и опоясывающий лишай, а также оппортунистических инфекций, таких как пневмоцистная пневмония, кандидоз. На протяжении лечения пациенты должны находиться под наблюдением врача в случае возникновения серьезных и оппортунистических инфекций.

### *Реакции на инфузию*

Отмечали реакции на инфузию как при проведении инфузии, так и после ее завершения, зарегистрированы случаи анафилаксии. Во время проведения и после завершения инфузии пациенты должны находиться под наблюдением врача. При анафилаксии введение брентуксимаба ведотина следует немедленно прекратить и назначить соответствующее лечение.

В случае возникновения реакции на инфузию введение препарата следует приостановить и провести соответствующие медицинские процедуры. После исчезновения симптомов инфузию можно возобновить, вводя препарат с меньшей скоростью. Если у пациентов ранее отмечались реакции на инфузии, перед следующим введением препарата необходимо провести премедикацию, предусматривающую применение парацетамола, антигистаминного средства и ГКС. Реакции на инфузию проявляются чаще и сильнее у пациентов с антителами к брентуксимабу ведотину.

### *Синдром лизиса опухоли*

Известны случаи синдрома лизиса опухоли (СЛО), вызванные применением брентуксимаба ведотина. Пациенты с быстро пролиферирующей опухолью относятся к группе риска по развитию СЛО. Такие пациенты должны находиться под наблюдением врача и получать лечение в соответствии со стандартами ведущих медицинских практик. Лечение СЛО может предусматривать проведение интенсивной гидратации с мониторингом функции почек, коррекцией электролитных нарушений, лечением гиперурикемии и применением поддерживающей терапии.

### *Периферическая нейропатия*

Лечение брентуксимабом ведотином вызывает периферическую нейропатию (как сенсорную, так и моторную). Периферическая нейропатия, вызванная кумулятивным действием брентуксимаба ведотина, обратима в большинстве случаев.

В базовых исследованиях фазы 2 (SG035-0003 и SG035-0004) доля пациентов с исходно существующей периферической нейропатией составила 24%. Нейропатия, возникшая в ходе лечения, имела место у 56% пациентов. На момент последней оценки у большинства пациентов (83%) отмечалось улучшение или исчезновение симптомов периферической нейропатии. У пациентов, у которых наблюдалась периферическая нейропатия, прекращение лечения брентуксимабом ведотином было в

17% случаев, снижение дозы в 13% случаев, задержка введения дозы в 21% случаев.

Доля пациентов с исходно существующей периферической нейропатией у пациентов с рецидивирующими или рефрактерными формами ЛХ/сАККЛ, которые получали повторное лечение брентуксимабом ведотином, составила 48%. Нейропатия, возникшая в ходе лечения, имела место у 69% пациентов. На момент последней явки у большинства пациентов (80%), у которых во время повторного лечения развилась периферическая нейропатия, отмечалось улучшение или исчезновение симптомов. Периферическая нейропатия стала причиной прекращения лечения брентуксимабом ведотином у 21% пациентов; корректировка дозы потребовалась 34% пациентов на повторном лечении.

В популяции больных исследования фазы 3, во время последней оценки, большинство больных в группе брентуксимаба ведотина (85%) имели улучшение или разрешение симптомов периферической нейропатии. У пациентов, отметивших развитие периферической нейропатии, прекращение терапии брентуксимабом ведотином имело место в 23% случаев, о снижении дозы сообщалось в 29% случаев, а задержка введения очередной дозы имела место у 22% пациентов.

Пациенты должны находиться под наблюдением врача с целью своевременного выявления таких симптомов нейропатии, как гипестезия, гиперестезия, парестезия, дискомфорт, жжение, нейропатическая боль или слабость. В случае возникновения или обострения периферической нейропатии необходимо приостановить лечение и снизить дозу или полностью прекратить лечение.

#### *Гематологическая токсичность*

Брентуксимаб ведотин может вызвать анемию III или IV степени тяжести, тромбоцитопению и длительную (более 1 нед) нейтропению III или IV степени тяжести. Если развивается нейтропения III или IV степени, обратитесь к секции способ введения и дозы. Перед каждым введением дозы необходимо проводить развернутый анализ крови.

#### *Фебрильная нейтропения*

Лечение брентуксимабом ведотином может сопровождаться фебрильной нейтропенией (лихорадка неизвестного происхождения без клинического или микробиологического подтверждения инфекции, абсолютное количество нейтрофилов  $<1,0 \cdot 10^9/\text{л}$ , температура тела  $>38,5 \text{ }^\circ\text{C}$  (см. Общие терминологические критерии для нежелательных явлений (версия 3)). Перед каждым введением дозы необходимо проводить развернутый анализ крови. В случае возникновения фебрильной нейтропении пациенты должны находиться под пристальным наблюдением врача на предмет развития лихорадки и в случае развития фебрильной нейтропении следует назначать лечение в соответствии со стандартами ведущих медицинских практик.

#### *Синдром Стивенса-Джонсона и токсический эпидермальный некролиз*

В период применения Адцетриса® отмечался синдром Стивенса-Джонсона

(ССД) и токсический эпидермальный некролиз (ТЭН). Были сообщения о фатальных случаях. При появлении ССД и ТЭН лечение брентуксимабом ведотином следует приостановить и назначить соответствующую терапию.

#### *Желудочнокишечные осложнения*

Желудочнокишечные (ЖК) осложнения, включая кишечную обструкцию, илеус, энтероколит, нейтропенический колит, эрозию, язву, перфорацию и кровотечение, некоторые с летальными исходами, отмечались у пациентов получавших брентуксимаб ведотин. В случае появления или ухудшения ЖК симптомов, выполните немедленные диагностические обследования и проведите соответствующее лечение.

#### *Гепатотоксичность*

Гепатотоксичность в форме повышения аланин аминотрансферазы (АЛТ) и аспартат аминотрансферазы (АСТ) отмечалась при применении брентуксимаба ведотина. Серьезные случаи гепатотоксичности, включая летальные исходы, так же встречались. Предшествующие заболевания печени, сопутствующие заболевания и совместный прием других препаратов, так же повышают риск. Функцию печени следует обследовать перед началом лечения брентуксимабом ведотином и регулярно во время терапии. Пациентам, с явлениями гепатотоксичности может потребоваться отложить терапию, изменить дозировку или отменить брентуксимаб ведотин.

#### *Гипергликемия*

Известны случаи развития гипергликемии при проведении клинических исследований у пациентов с повышенным индексом массы тела, с или без сахарного диабета в анамнезе. Однако необходимо внимательно следить за уровнем глюкозы в плазме крови, если у пациента выявлена гипергликемия. Следует назначить соответствующие антидиабетические препараты.

#### *Почечная и печеночная недостаточность*

Существует ограниченный опыт лечения пациентов с почечной и печеночной недостаточностью. Фармакологический анализ (по ФК (фармакокинетическим) показателям) для отдельных групп пациентов показал, что почечная недостаточность средней и тяжелой степени, а также низкие сывороточные концентрации альбумина могут влиять на клиренс ММАЕ.

#### *Содержание натрия во вспомогательных веществах*

Адцетрис® максимально содержит до 2,1 ммоль (или 47 мг) натрия в одной дозе. Этот факт необходимо учитывать в отношении пациентов, которые находятся на диете с контролируемым содержанием натрия.

#### *Фертильность*

*Женщины детородного возраста*

Женщинам детородного возраста необходимо использовать два способа эффективной контрацепции в период лечения брентуксимабом ведотином и в течение 6 месяцев после лечения.

#### *Мужчины*

По данным доклинических исследований, лечение брентуксимабом ведотином вызывает токсическое поражение яичек и может привести к нарушению фертильности у мужчин. Исследования также показали, что ММАЕ обладает анеугенными свойствами. Перед началом приема данного препарата мужчинам рекомендуется заморозить образцы спермы для хранения. Мужчинам не рекомендуется планировать зачатие ребенка во время лечения данным препаратом и в течение 6 мес после приема последней дозы.

#### *Беременность и лактация*

Данных о применении брентуксимаба ведотина у беременных нет. Исследования на животных показали репродуктивную токсичность. Брентуксимаб ведотин нельзя применять при беременности за исключением случая, если ожидаемая польза для матери превышает потенциальный риск для плода. В случае необходимости применения препарата при беременности пациентку следует проинформировать о потенциальном риске для плода.

Данных относительно проникновения брентуксимаба ведотина или его метаболитов в грудное молоко нет. Поэтому нельзя исключать риск для детей, находящихся на грудном вскармливании. Решение о прекращении кормления грудью или прекращении/воздержании от лечения данным препаратом принимают с учетом потенциального риска для ребенка и пользы от терапии препаратом для женщины.

#### *Особенности влияния лекарственного средства на способность управлять транспортным средством или потенциально опасными механизмами*

Брентуксимаб ведотин может в незначительной степени влиять на скорость реакции при управлении транспортным средством или работе с другими потенциально опасными механизмами.

#### *Особые меры предосторожности по утилизации отходов и другим видам обращения*

##### *Общие меры предосторожности*

Необходимо применять процедуры надлежащего обращения и утилизации, применимые для противоопухолевых лекарственных средств.

Необходимо применять надлежащие асептические методы на протяжении всего процесса обращения с этим лекарственным средством.

#### Инструкция по разведению

Для однократного применения содержимое флакона необходимо разбавить в 10,5 мл воды для инъекций до конечной концентрации 5 мг/мл. Каждый флакон переполнен на 10%, что дает 55 мг препарата Адцетрис® на флакон и общий восстановленный объем 11 мл.

1. Струю воды для инъекций следует направить на стенки флакона, а не напрямую на порошок.

2. Осторожно переверачивать флакон для облегчения разведения. Флакон НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.
3. Разведенный раствор во флаконе должен быть прозрачным или слегка опалесцирующим, бесцветным с конечным значением pH 6,6.
4. Разведенный раствор необходимо визуально проверить на предмет отсутствия любых инородных частиц и/или отклонения цвета. При обнаружении изменений цвета, помутнении или наличии твердых частиц раствор не следует использовать.

#### *Приготовление раствора для инъекций*

Набрать из флакона(ов) необходимое количество разведенного препарата Адцетрис® и добавить в инфузионный пакет, содержащий раствор натрия хлорида для инъекций с концентрацией 9 мг/мл (0,9%), таким образом, чтобы конечная концентрация препарата Адцетрис® составляла 0,4-1,2 мг/мл. Рекомендуемый объем растворителя – 150 мл. Также разведенный Адцетрис® можно разбавить раствором декстрозы для инъекций 5% или лактатным раствором Рингера для инъекций.

Осторожно перевернуть пакет вверх дном, чтобы перемешать раствор, содержащий Адцетрис®. НЕ ВСТРЯХИВАТЬ.

После забора раствора, остатки вещества во флаконе необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства. Не добавлять никакие другие лекарственные средства в инъекционный раствор Адцетрис® или в систему для внутривенного вливания. Систему после инъекции необходимо промыть раствором натрия хлорида для инъекций с концентрацией 9 мг/мл (0,9%), раствором декстрозы для инъекций 5% или лактатным раствором Рингера для инъекций. Сразу же после разведения ввести раствор препарата Адцетрис® с рекомендованной скоростью.

Готовый раствор необходимо использовать немедленно!

#### *Утилизация отходов*

Адцетрис® предназначен только для одноразового применения.

Неиспользованную часть препарата необходимо утилизировать в соответствии с требованиями местного законодательства.

#### **Передозировка**

*Симптомы:* усиление побочных эффектов.

*Лечение:* неизвестен антидот при передозировке брентуксимаба ведотина.

В случае передозировки, за пациентом необходимо вести внимательное наблюдение на предмет развития неблагоприятных побочных реакций, в частности, нейтропении, и следует назначить поддерживающее лечение.

#### **Форма выпуска и упаковка**

Препарат помещают во флаконы из бесцветного стекла (тип I) вместимостью 30 мл, укупоренные резиновыми пробками и обжатые алюминиевыми колпачками.

1 флакон вместе с инструкцией по медицинскому применению помещают в картонную коробку, инструкция на государственном и русском языках прикладывается к упаковке.

**Условия хранения**

Хранить в холодильнике от 2 °С до 8 °С.

Не замораживать!

Хранить флакон в оригинальной упаковке для защиты от света.

**Срок хранения**

4 года

Готовый раствор необходимо использовать немедленно!

**Условия отпуска из аптек**

По рецепту

**Производитель**

БСП Фармасьютикалс С.п.А., Италия

Виа Аппиа Км 65,561 (лок.Латина Скало)-04013, Латина, Италия

Via Appia Km 65,561 (loc. Latina Scalo) – 04013 LATINA (LT)

**Упаковщик**

Такеда Австрия ГмбХ, Австрия

С.Питер-Штрассе 25, 4020 Линц , Австрия

St.Peter-Strasse 25, 4020 Linz, Austria

**Владелец регистрационного удостоверения**

Такеда Фарма А/С, Дания

Дубендал Алле 10, 2630 Тааструп, Дания

Dybendal Alle 10, 2630 Taastrup, Denmark

*Адрес организации, принимающей на территории Республики Казахстан претензии (предложения) от потребителей по качеству лекарственного средства и ответственной за пострегистрационное наблюдение за безопасностью лекарственного средства*

ТОО «Такеда Казахстан»

г. Алматы, ул. Шашкина 44

Номер телефона (727) 2444004

Номер факса (727) 2444005

Адрес электронной почты [DSO-KZ@takeda.com](mailto:DSO-KZ@takeda.com)