

▼ Za to zdravilo se izvaja dodatno spremljanje varnosti. Tako bodo hitreje na voljo nove informacije o njegovi varnosti. Zdravstvene delavce naprošamo, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila. Glejte poglavje 4.8, kako poročati o neželenih učinkih.

1. IME ZDRAVILA

BESPONSA 1 mg prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

2. KAKOVOSTNA IN KOLIČINSKA SESTAVA

Ena viala vsebuje 1 mg inotuzumab ozogamicina.

Po rekonstituciji (glejte poglavje 6.6) 1 ml raztopine vsebuje 0,25 mg inotuzumab ozogamicina.

Inotuzumab ozogamicin je imunokonjugat (ADC – *Antibody-Drug Conjugate*), sestavljen iz rekombinantnega humaniziranega monoklonskega protitelesa IgG4 kapa, ki je usmerjeno proti CD22 (pridobljen s tehnologijo rekombinantne DNK v ovarijskih celicah kitajskega hrčka) in kovalentno vezano na N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid.

Za celoten seznam pomožnih snovi glejte poglavje 6.1.

3. FARMACEVTSKA OBLIKA

prašek za koncentrat za raztopino za infundiranje

bela do belkasta liofilizirana pogača ali prašek

4. KLINIČNI PODATKI

4.1 Terapevtske indikacije

Zdravilo BESPONSA je indicirano kot monoterapija za zdravljenje odraslih z recidivno ali refraktarno prekursorso B-celično akutno limfoblastno levkemijo (ALL), pozitivno na CD22. Odrasli bolniki z recidivno ali refraktarno prekursorso B-celično ALL s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph⁺) morajo biti predhodno neuspešno zdravljeni z vsaj 1 zaviralcem tirozin-kinaze (TKI – *Tyrosine Kinase Inhibitor*).

4.2 Odmerjanje in način uporabe

Zdravilo BESPONSA je treba uporabljati pod nadzorom zdravnika, ki ima izkušnje z uporabo zdravil za zdravljenje rakavih obolenj, in v okolju, kjer je nemudoma na voljo vsa oprema za reanimacijo. Pri odločanju glede uporabe zdravila BESPONSA za zdravljenje recidivne ali refraktarne B-celične ALL je treba pred začetkom zdravljenja z uporabo validiranega in občutljivega preskusa določiti izhodiščno pozitivnost CD22 > 0 % (glejte poglavje 5.1).

Pri bolnikih z limfoblasti v obtoku je pred prvim odmerkom priporočljiva citoredukcija s kombinacijo hidrokortisona, steroidov in/ali vinkristina, in sicer do števila blastov v periferni krvi $\leq 10.000/\text{mm}^3$.

Pred odmerjanjem je priporočljiva premedikacija s kortikosteroidom, antipiretikom in antihistaminikom (glejte poglavje 4.4).

Pred odmerjanjem sta pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom priporočljivi premedikacija za znižanje ravni sečne kisline in hidracija (glejte poglavje 4.4).

Med infundiranjem in vsaj 1 uro po koncu infundiranja je treba bolnike opazovati glede simptomov z infuzijo povezanih reakcij (glejte poglavje 4.4).

Odmerjanje

Zdravilo BESPONSA je treba dajati v 3- do 4-tedenskih ciklih.

Pri bolnikih, pri katerih bodo opravili presaditev krvotvornih matičnih celic (PKMC), je priporočeno trajanje zdravljenja 2 cikla. O 3. ciklu lahko razmislimo pri tistih bolnikih, ki po 2 ciklih ne dosežejo popolne remisije (CR – *Complete Remission*) ali popolne remisije z delnim hematološkim okrevanjem (CRi – *Complete Remission with incomplete haematological recovery*) in negativnega izvida za minimalno rezidualno bolezen (MRD – *Minimal Residual Disease*) (glejte poglavje 4.4). Pri bolnikih, pri katerih ne bodo opravili PKMC, lahko uporabimo največ 6 ciklov. Vsi bolniki, ki v 3 ciklih ne dosežejo CR/CRi, morajo zdravljenje prekiniti.

Preglednica 1 prikazuje priporočene režime odmerjanja.

Pri prvem ciklu je priporočeni celokupni odmerek zdravila BESPONSA za vse bolnike 1,8 mg/m² na cikel, ki ga dajemo v 3 deljenih odmerkih 1. (0,8 mg/m²), 8. (0,5 mg/m²) in 15. dan (0,5 mg/m²). Prvi cikel traja 3 tedne, vendar ga lahko podaljšamo na 4 tedne, če bolnik doseže CR ali CRi in/ali da omogočite okrevanje od toksičnosti.

Pri naslednjih ciklih je priporočeni celokupni odmerek zdravila BESPONSA 1,5 mg/m² na cikel, ki ga dajemo v 3 deljenih odmerkih 1. (0,5 mg/m²), 8. (0,5 mg/m²) in 15. dan (0,5 mg/m²), pri bolnikih, ki dosežejo CR/CRi, ali 1,8 mg/m² na cikel, ki ga dajemo v 3 deljenih odmerkih 1. (0,8 mg/m²), 8. (0,5 mg/m²) in 15. dan (0,5 mg/m²), pri bolnikih, ki ne dosežejo CR/CRi. Ti cikli trajajo 4 tedne.

Preglednica 1. Režim odmerjanja za 1. cikel in naslednje cikle glede na odziv na zdravljenje

| | 1. dan | 8. dan^a | 15. dan^a |
|--|---------------------|---------------------------|----------------------------|
| Režim odmerjanja za 1. cikel | | | |
| Vsi bolniki: | | | |
| odmerek (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| dolžina cikla | 21 dni ^b | | |
| Režim odmerjanja za naslednje cikle glede na odziv na zdravljenje | | | |
| Bolniki, ki so dosegli CR^c ali CRi^d: | | | |
| odmerek (mg/m ²) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| dolžina cikla | 28 dni ^e | | |
| Bolniki, ki niso dosegli CR^c ali CRi^d: | | | |
| odmerek (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| dolžina cikla | 28 dni ^e | | |

Okrajšave: ANC = absolutno število nevtrofilcev; CR = popolna remisija; CRi = popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem.

^a ± 2 dni (med odmerki mora miniti vsaj 6 dni).

^b Pri bolnikih, ki dosežejo CR/CRi, in/ali da omogočite okrevanje od toksičnosti, lahko dolžino cikla podaljšate na največ 28 dni (tj. 7-dnevni interval brez zdravljenja, ki se začne 21. dan).

^c CR je opredeljen kot < 5 % blastov v kostnem mozgu in odsotnost levkemičnih blastov v periferni krvi, popolno izboljšanje periferne krvne slike (trombociti ≥ 100 × 10⁹/l in ANC ≥ 1 × 10⁹/l) ter izboljšanje stanja katerekoli ekstramedularne bolezni.

^d CRi je opredeljen kot < 5 % blastov v kostnem mozgu in odsotnost levkemičnih blastov v periferni krvi, delno izboljšanje periferne krvne slike (trombociti < 100 × 10⁹/l in/ali ANC < 1 × 10⁹/l) ter izboljšanje stanja katerekoli ekstramedularne bolezni.

^e 7-dnevni interval brez zdravljenja, ki se začne 21. dan.

Prilagajanje odmerkov

Odmerek zdravila BESPONSA bo morda treba prilagoditi glede na posameznikovo varnost in prenašanje (glejte poglavje 4.4). Obvladovanje nekaterih neželenih učinkov zdravila lahko zahteva prekinitve odmerjanja in/ali zmanjšanje odmerkov ali trajno prekinitve zdravljenja z zdravilom BESPONSA (glejte poglavji 4.4 in 4.8). Če ste odmerek zmanjšali zaradi toksičnosti, povezane z zdravilom BESPONSA, ga ne smete ponovno zvečati.

Preglednica 2 oziroma 3 prikazuje smernice za prilagajanje odmerkov za hematološko oziroma nehematološko toksičnost. Znotraj cikla zdravljenja (tj. 8. in/ali 15. dan) odmerjanja zdravila BESPONSA ni treba prekiniti zaradi nevtropenije ali trombocitopenije, vendar pa so prekinitve odmerjanja znotraj cikla priporočljive pri nehematološki toksičnosti.

Preglednica 2. Prilagoditve odmerkov za hematološke toksičnosti na začetku cikla zdravljenja (1. dan)

| Hematološka toksičnost | Toksičnost in prilagoditev(-e) odmerka |
|---|--|
| Ravni pred zdravljenjem z zdravilom BESPONSA: | |
| ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ | Če se ANC zmanjša, prekinite naslednji cikel zdravljenja, dokler se ANC ne vrne na $\geq 1 \times 10^9/l$. |
| število trombocitov $\geq 50 \times 10^9/l^a$ | Če se število trombocitov zmanjša, prekinite naslednji cikel zdravljenja, dokler se njihovo število ne vrne na $\geq 50 \times 10^9/l^a$. |
| ANC $< 1 \times 10^9/l$ in/ali število trombocitov $< 50 \times 10^9/l^a$ | Če se ANC in/ali število trombocitov zmanjšata, prekinite naslednji cikel zdravljenja, dokler se ne zgodi vsaj eno od naslednjega: - ANC in število trombocitov se vrmeta vsaj na izhodiščni vrednosti predhodnega cikla ali - ANC se vrne na $\geq 1 \times 10^9/l$ in število trombocitov se vrne na $\geq 50 \times 10^9/l^a$ ali - nespremenjeno stanje ali izboljšanje bolezni (glede na zadnjo oceno kostnega mozga) in za zmanjšanje ANC ter števila trombocitov velja, da je to posledica osnovne bolezni (ne velja, da je to toksičnost, povezana z zdravilom BESPONSA). |

Okrajšava: ANC = absolutno število nevtrofilcev.

^a Število trombocitov, ki jih uporabimo za odmerjanje, mora biti neodvisno od transfuzije krvi.

Preglednica 3. Prilagoditve odmerkov za nehematološke toksičnosti kadarkoli med zdravljenjem

| Nehematološka toksičnost | Prilagoditev(-e) odmerka |
|--|--|
| VOD/SOS ali druga huda toksičnost za jetra | Zdravljenje trajno prekinite (glejte poglavje 4.4). |
| celokupni bilirubin $> 1,5 \times ZMN$ in AST/ALT $> 2,5 \times ZMN$ | Odmerjanje prekinite, dokler se celokupni bilirubin pred vsakim odmerkom ne vrne na $\leq 1,5 \times ZMN$ in AST/ALT na $\leq 2,5 \times ZMN$, razen v primeru Gilbertovega sindroma ali hemolize. Zdravljenje trajno prekinite, če se celokupni bilirubin ne vrne na $\leq 1,5 \times ZMN$ ali če se AST/ALT ne vrne na $\leq 2,5 \times ZMN$ (glejte poglavje 4.4). |
| z infuzijo povezana reakcija | Infundiranje prekinite in zagotovite ustrezno medicinsko obravnavo. Glede na resnost z infuzijo povezane reakcije razmislite o prekinitvi infundiranja ali uporabi steroidov in antihistaminikov. Pri resnih ali življenjsko ogrožajočih reakcijah na infuzijo zdravljenje trajno prekinite (glejte poglavje 4.4). |

Preglednica 3. Prilagoditve odmerkov za nehematološke toksičnosti kadarkoli med zdravljenjem

| Nehematološka toksičnost | Prilagoditev(-e) odmerka |
|---|---|
| nehematološka toksičnost stopnje $\geq 2^a$ (povezana z zdravilom BESPONSA) | Zdravljenje prekinite do izboljšanja na stopnjo 1 ali stopnjo pred zdravljenjem pred vsakim odmerkom. |

Okrajšave: ALT = alanin-aminotransferaza; AST = aspartat-aminotransferaza; ZMN = zgornja meja normale; VOD/SOS = venookluzivna bolezen jeter/sindrom obstrukcije sinusoidov.

^a Merila NCI za poenoteno terminologijo neželenih dogodkov (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*), različica 3.0.

Preglednica 4 prikazuje smernice za prilagajanje odmerkov glede na trajanje prekinitve odmerjanja zaradi toksičnosti.

Preglednica 4. Prilagoditve odmerkov glede na trajanje prekinitve odmerjanja zaradi toksičnosti

| Trajanje prekinitve odmerjanja zaradi toksičnosti | Prilagoditev(-e) odmerka |
|---|---|
| < 7 dni (v enem ciklu) | Prekinite naslednji odmerek (med odmerki mora miniti vsaj 6 dni). |
| ≥ 7 dni | Izpustite naslednji odmerek v ciklu. |
| ≥ 14 dni | Ko dosežete ustrezno izboljšanje, zmanjšajte celokupni odmerek pri naslednjem ciklu za 25 %. Če je potrebno nadaljnje prilagajanje odmerka, zmanjšajte število odmerkov pri naslednjih ciklih na 2 na cikel. Če bolnik ne prenaša 25-odstotnega zmanjšanja celokupnega odmerka, ki mu sledi zmanjšanje na 2 odmerka na cikel, zdravljenje trajno prekinite. |
| > 28 dni | Razmislite o trajni prekinitvi zdravljenja z zdravilom BESPONSA. |

Posebne skupine bolnikov

Starejši

Prilagajanje začetnega odmerka glede na starost ni potrebno (glejte poglavje 5.2).

Okvara jeter

Pri bolnikih z okvaro jeter, ki je opredeljena kot celokupni bilirubin $\leq 1,5 \times$ zgornja meja normale (ZMN) in vrednost aspartat-aminotransferaze (AST)/alanin-aminotransferaze (ALT) $\leq 2,5 \times$ ZMN, prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Za bolnike s celokupnim bilirubinom $> 1,5 \times$ ZMN in vrednostjo AST/ALT $> 2,5 \times$ ZMN pred odmerjanjem so na voljo le omejeni podatki o varnosti. Odmerjanje prekinite, dokler se vrednost celokupnega bilirubina ne vrne na $\leq 1,5 \times$ ZMN ali vrednost AST/ALT na $\leq 2,5 \times$ ZMN pred vsakim odmerkom, razen v primeru Gilbertovega sindroma ali hemolize. Zdravljenje trajno prekinite, če se vrednost celokupnega bilirubina ne vrne na $\leq 1,5 \times$ ZMN ali če se vrednost AST/ALT ne vrne na $\leq 2,5 \times$ ZMN (glejte preglednico 3 in poglavje 4.4).

Okvara ledvic

Pri bolnikih z blago, zmerno ali hudo okvaro ledvic (očistek kreatinina [CL_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min ali 15-29 ml/min) prilagajanje začetnega odmerka ni potrebno (glejte poglavje 5.2). Varnosti in učinkovitosti zdravila BESPONSA pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo niso preučevali.

Pediatrična populacija

Varnost in učinkovitost zdravila BESPONSA pri otrocih, starih od 0 do < 18 let, nista bili dokazani. Podatkov ni na voljo.

Način uporabe

Zdravilo BESPONSA je za intravensko uporabo. Infuzijo je treba dajati v času 1 ure.

Zdravila BESPONSA ne smete dajati kot hitro intravensko infuzijo ali bolus.

Zdravilo BESPONSA je treba pred uporabo rekonstituirati in razredčiti. Za navodila glede rekonstitucije in redčenja zdravila BESPONSA pred dajanjem glejte poglavje 6.6.

4.3 Kontraindikacije

- Preobčutljivost na učinkovino ali katerokoli pomožno snov, navedeno v poglavju 6.1.
- Bolniki s potrjeno hudo venookluzivno boleznijo jeter/sindromom obstrukcije sinusoidov (VOD/SOS – *Veno-Occlusive Liver Disease/Sinusoidal Obstruction Syndrome*) v anamnezi ali ki imajo VOD/SOS.
- Bolniki z resno boleznijo jeter (npr. ciroza, nodularna regenerativna hiperplazija, aktivni hepatitis).

4.4 Posebna opozorila in previdnostni ukrepi

Sledljivost

Z namenom izboljšanja sledljivosti bioloških zdravil je treba jasno zabeležiti ime in številko serije uporabljenega zdravila.

Hepatotoksičnost, vključno z venookluzivno boleznijo jeter/sindromom obstrukcije sinusoidov (VOD/SOS)

Pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL, ki so prejeli zdravilo BESPONSA, so poročali o hepatotoksičnosti, vključno s hudo, življenjsko ogrožajočo in včasih smrtno VOD jeter/SOS (glejte poglavje 4.8). Pri tej populaciji bolnikov je zdravilo BESPONSA pomembno zvečalo tveganje za VOD/SOS nad tveganje pri standardnih režimih kemoterapije. To tveganje je bilo najizrazitejše pri bolnikih, pri katerih so v nadaljevanju opravili PKMC.

Pri naslednjih podskupinah so poročali o VOD/SOS po PKMC s pogostnostjo $\geq 50\%$:

- pri bolnikih, ki so prejeli pripravljalo shemo za PKMC, ki je vključevala 2 alkilirajoča citostatika;
- pri bolnikih, starih ≥ 65 let;
- pri bolnikih z vrednostjo bilirubina v serumu pred PKMC \geq ZMN.

Izogibajte se uporabi pripravljanih shem za PKMC, ki vključujejo 2 alkilirajoča citostatika. Pri bolnikih, pri katerih je v prihodnosti verjetno neizogibna uporaba pripravljanih shem za PKMC, ki vključujejo 2 alkilirajoča citostatika, je pred uporabo zdravila BESPONSA treba skrbno pretehtati razmerje med koristmi in tveganji.

Pri bolnikih z vrednostjo bilirubina v serumu pred PKMC \geq ZMN lahko PKMC po zdravljenju z zdravilom BESPONSA opravite šele po skrbnem pretehtanju razmerja med koristmi in tveganji. Če pri teh bolnikih opravite PKMC, jih je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov VOD/SOS (glejte poglavje 4.2).

Drugi bolnikovi dejavniki, ki se zdijo povezani z zvečanim tveganjem za VOD/SOS po PKMC, vključujejo predhodno PKMC, starost ≥ 55 let, bolezen jeter v anamnezi in/ali hepatitis pred zdravljenjem, poznejše linije rešilnega zdravljenja in večje število ciklov zdravljenja.

Pri bolnikih s predhodnim PKMC je pred dajanjem zdravila BESPONSA potreben skrben razmislek. Pri nobenem od bolnikov z recidivno ali refraktarno ALL, ki so jih v kliničnih preskušanjih zdravili z zdravilom BESPONSA, v predhodnih 4 mesecih niso opravili PKMC.

Bolnike z boleznijo jeter v anamnezi je treba pred zdravljenjem z zdravilom BESPONSA skrbno oceniti (npr. z ultrazvočnim slikanjem, testiranjem za virusni hepatitis) za izključitev prisotnosti resne bolezni jeter (glejte poglavje 4.3).

Zaradi tveganja za VOD/SOS sta pri bolnikih, pri katerih bodo opravili PKMC, priporočljiva 2 cikla zdravljenja z inotuzumab ozogamicinom; o 3. ciklu lahko razmislimo pri tistih bolnikih, ki po 2 ciklih ne dosežejo CR ali CRi in negativnega izvida za MRD (glejte poglavje 4.2).

Vse bolnike, zlasti po PKMC, je treba skrbno spremljati glede znakov in simptomov VOD/SOS. Znaki lahko vključujejo zvečanje celokupnega bilirubina, hepatomegalijo (ki je lahko boleča), hitro zvečanje telesne mase in ascites. Če spremljate samo celokupni bilirubin, morda ne boste odkrili vseh bolnikov, pri katerih obstaja tveganje za VOD/SOS. Pri vseh bolnikih je treba pred vsakim odmerkom zdravila BESPONSA in po njem spremljati jetrne teste, vključno z ALT, AST, celokupnim bilirubinom in alkalno fosfatazo. Pri bolnikih, pri katerih pride do nenormalnih vrednosti jetrnih testov, je treba jetrne teste in klinične znake ter simptome hepatotoksičnosti spremljati pogosteje. Pri bolnikih, pri katerih bodo opravili PKMC, je treba v prvem mesecu po PKMC skrbno spremljati jetrne teste, nato pa manj pogosto v skladu z običajno medicinsko prakso. Zvečanje vrednosti jetrnih testov lahko zahteva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali trajno prekinitev zdravljenja z zdravilom BESPONSA (glejte poglavje 4.2).

Če se pojavi VOD/SOS, je treba zdravljenje trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2). Če se pojavi huda VOD/SOS, je treba bolnika zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso.

Mielosupresija/citopenije

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so poročali o nevtropeniji, trombocitopeniji, anemiji, levkopeniji, febrilni nevtropeniji, limfopeniji in pancitopeniji; nekateri od teh primerov so bili življenjsko ogrožajoči (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so pri nekaterih bolnikih poročali o zapletih, povezanih z nevtropenijo oziroma trombocitopenijo (vključno z okužbami oziroma krvavitvami) (glejte poglavje 4.8).

Pred vsakim odmerkom zdravila BESPONSA je treba spremljati celotno krvno sliko, med zdravljenjem in po PKMC (glejte poglavje 5.1) je treba bolnike spremljati glede znakov in simptomov okužbe, med zdravljenjem pa je treba bolnike spremljati glede krvavitve in drugih učinkov mielosupresije. Med zdravljenjem in po njem je treba po potrebi uporabiti profilaktična zdravila za zdravljenje okužb in izvajati preiskave za spremljanje bolnikov.

Obvladovanje hude okužbe, krvavitve in drugih učinkov mielosupresije, vključno s hudo nevtropenijo ali trombocitopenijo, lahko zahteva prekinitev odmerjanja, zmanjšanje odmerka ali prekinitev zdravljenja (glejte poglavje 4.2).

Reakcije, povezane z infuzijo

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so poročali o reakcijah, povezanih z infuzijo (glejte poglavje 4.8).

Pred odmerjanjem je priporočljiva premedikacija s kortikosteroidom, antipiretikom in antihistaminikom (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba med infundiranjem in najmanj 1 uro po koncu infundiranja skrbno spremljati glede morebitnega pojava z infuzijo povezanih reakcij, vključno s simptomi, kot so hipotenzija, vročinski oblivi ali težave z dihanjem. Če se pojavi z infuzijo povezana reakcija, je treba infundiranje prekiniti in zagotoviti ustrezno medicinsko obravnavo. Glede na resnost z infuzijo povezane reakcije je treba razmisliti o prekinitvi infundiranja ali uporabi steroidov in antihistaminikov (glejte poglavje 4.2). Pri hudih ali življenjsko ogrožajočih reakcijah na infuzijo je treba zdravljenje trajno prekiniti (glejte poglavje 4.2).

Sindrom tumorske lize (TLS – Tumour Lysis Syndrome)

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so poročali o TLS, ki je lahko življenjsko ogrožajoč ali smrten (glejte poglavje 4.8).

Pri bolnikih z velikim tumorskim bremenom sta pred odmerjanjem priporočljivi premedikacija za znižanje ravni sečne kisline in hidracija (glejte poglavje 4.2).

Bolnike je treba spremljati glede znakov in simptomov TLS in jih zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso.

Podaljšanje intervala QT

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so opazili podaljšanje intervala QT (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Zdravilo BESPONSA je treba uporabljati previdno pri bolnikih, ki imajo podaljšanje intervala QT v anamnezi ali so nagnjeni k podaljšanju intervala QT, pri bolnikih, ki jemljejo zdravila, za katera je znano, da podaljšajo interval QT (glejte poglavje 4.5), ter pri bolnikih z motnjami elektrolitov. Pred začetkom zdravljenja je treba pridobiti EKG in vrednosti elektrolitov in jih med zdravljenjem redno spremljati (glejte poglavji 4.8 in 5.2).

Zvečanje amilaze in lipaze

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so poročali o zvečanih vrednostih amilaze in lipaze (glejte poglavje 4.8).

Bolnike je treba spremljati glede zvečanih vrednosti amilaze in lipaze, ocenjevati možnost za bolezen jeter, žolčnika in žolčevodov in jih zdraviti v skladu z običajno medicinsko prakso.

Imunizacije

Varnosti imunizacije z živimi virusnimi cepivi med zdravljenjem ali po zdravljenju z zdravilom BESPONSA niso preučevali. Cepljenje z živimi virusnimi cepivi ni priporočljivo najmanj 2 tedna pred zdravljenjem z zdravilom BESPONSA, med zdravljenjem z zdravilom in po zadnjem ciklu zdravljenja, dokler ne pride do porasta limfocitov B.

Pomožne snovi

Vsebnost natrija

To zdravilo vsebuje manj kot 1 mmol (23 mg) natrija na 1 mg inotuzumab ozogamicina. Bolnike na dieti z nadzorovanim vnosom natrija lahko obvestite, da je to zdravilo v bistvu 'brez natrija'.

To zdravilo lahko nadalje pripravimo za dajanje z raztopinami, ki vsebujejo natrij (glejte poglavje 4.2 in 6.6), kar je treba upoštevati pri celotni količini natrija iz vseh virov, ki jo bo prejel bolnik.

4.5 Medsebojno delovanje z drugimi zdravili in druge oblike interakcij

Formalnih kliničnih preskušanj medsebojnega delovanja niso izvedli (glejte poglavje 5.2).

Na osnovi podatkov *in vitro* glede sočasne uporabe inotuzumab ozogamicina z zaviralci ali induktorji citokroma P450 (CYP) ali encimi uridin-difosfo-glukuronoziltransferaz (UGT) za presnovo zdravil ni verjetno, da bi spremenila izpostavljenost N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazidu. Prav tako ni verjetno, da bi inotuzumab ozogamicin in N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid spremenila izpostavljenost substratov encimov CYP in da bi N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid spremenil izpostavljenost substratov encimov UGT ali pomembnih prenašalcev zdravil.

Pri bolnikih, ki so prejeli inotuzumab ozogamicin, so opazili podaljšanje intervala QT (glejte poglavje 4.4). Zato je treba skrbno razmisliti glede sočasne uporabe inotuzumab ozogamicina z zdravili, za katera je znano, da podaljšajo interval QT ali povzročajo Torsades de pointes. V primeru kombinacij teh zdravil je treba spremljati interval QT (glejte poglavja 4.4, 4.8 in 5.2).

4.6 Plodnost, nosečnost in dojenje

Ženske v rodni dobi/kontracepcija pri moških in ženskah

Ženske v rodni dobi se morajo med zdravljenjem z zdravilom BESPONSA izogibati zanositvi.

Ženske morajo med zdravljenjem z zdravilom BESPONSA in vsaj 8 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito metodo kontracepcije. Moški s partnerkami v rodni dobi morajo med zdravljenjem z zdravilom BESPONSA in vsaj 5 mesecev po zadnjem odmerku uporabljati učinkovito metodo kontracepcije.

Nosečnost

Podatkov o uporabi inotuzumab ozogamicina pri nosečnicah ni. Na podlagi nekliničnih ugotovitev glede varnosti lahko inotuzumab ozogamicin škoduje zarodku/plodu, če ga uporabljamo pri nosečnicah. Preskušanja na živalih so pokazala vpliv na sposobnost razmnoževanja (glejte poglavje 5.3).

Zdravila BESPONSA se ne sme uporabljati med nosečnostjo, razen če morebitna korist za mater odtehta morebitna tveganja za plod. Če inotuzumab ozogamicin uporabljajo nosečnice, če bolnica med prejemanjem inotuzumaba ozogamicina zanosi ali če se z inotuzumab ozogamicinom zdravijo bolniki, ki so partnerji nosečnic, jih je treba seznaniti z morebitno nevarnostjo za plod.

Dojenje

Ni podatkov o prisotnosti inotuzumab ozogamicina ali njegovih presnovkov v materinem mleku, učinkih na dojene otroke ali učinkih na nastajanje mleka. Zaradi možnosti za neželene učinke pri dojenih otrocih ženske med zdravljenjem z zdravilom BESPONSA in vsaj 2 meseca po zadnjem odmerku ne smejo dojiti (glejte poglavje 5.3).

Plodnost

Na podlagi nekliničnih ugotovitev lahko zdravljenje z inotuzumab ozogamicinom ogrozi plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 5.3). Podatkov o plodnosti pri bolnikih ni. Moški in ženske se morajo pred zdravljenjem posvetovati glede ohranjanja plodnosti.

4.7 Vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev

Zdravilo BESPONSA ima zmeren vpliv na sposobnost vožnje in upravljanja strojev. Pri bolnikih se lahko med zdravljenjem z zdravilom BESPONSA pojavi utrujenost (glejte poglavje 4.8). Zato je med vožnjo ali upravljanjem strojev priporočljiva previdnost.

4.8 Neželeni učinki

Povzetek varnostnega profila

Najpogostejši ($\geq 20\%$) neželeni učinki so bili trombocitopenija (51 %), nevtropenija (49 %), okužba (48 %), anemija (36 %), levkopenija (35 %), utrujenost (35 %), krvavitev (33 %), pireksija (32 %), navzea (31 %), glavobol (28 %), febrilna nevtropenija (26 %), zvečanje vrednosti transaminaz (26 %), bolečine v trebuhu (23 %), zvečanje vrednosti gama-glutamilttransferaze (GGT) (21 %) in hiperbilirubinemija (21 %).

Pri bolnikih, ki so prejeli zdravilo BESPONSA, so bili najpogostejši ($\geq 2\%$) resni neželeni učinki okužba (23 %), febrilna nevtropenija (11 %), krvavitev (5 %), bolečine v trebuhu (3 %), pireksija (3 %), VOD/SOS (2 %) in utrujenost (2 %).

Preglednica neželenih učinkov

Preglednica 5 prikazuje neželene učinke, o katerih so poročali pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL, ki so prejeli zdravilo BESPONSA.

Neželeni učinki so predstavljeni po organskih sistemih in pogostnosti pojavljanja skladno z naslednjim dogovorom: zelo pogosti ($\geq 1/10$); pogosti ($\geq 1/100$ do $< 1/10$); občasni ($\geq 1/1.000$ do $< 1/100$); redki ($\geq 1/10.000$ do $< 1/1.000$), zelo redki ($< 1/10.000$); neznan (ni mogoče oceniti iz razpoložljivih podatkov). Znotraj vsake skupine pogostnosti so neželeni učinki predstavljeni po padajoči resnosti.

Preglednica 5. Neželeni učinki, o katerih so poročali pri bolnikih z recidivno ali refraktarno prekurzorsko B-celično ALL, ki so prejeli zdravilo BESPONSA

| Organski sistem po MedDRA | Zelo pogosti | Pogosti |
|--------------------------------------|--|---|
| Infekcijske in parazitske bolezni | okužba (48 %) ^a (vključuje sepsa in bakteriemijo [17 %], glivično okužbo [9 %], okužbo spodnjih dihal [12 %], okužbo zgornjih dihal [12 %], bakterijsko okužbo [1 %], virusno okužbo [7 %], okužbo prebavil [4 %], okužbo kože [4 %]) | |
| Bolezni krvi in limfatičnega sistema | febrilna nevtropenija (26 %) nevtropenija (49 %) trombocitopenija (51 %) levkopenija (35 %) limfopenija (18 %) anemija (36 %) | pancitopenija ^b (2 %) |
| Bolezni imunskega sistema | | preobčutljivost (1 %) |
| Presnovne in prehranske motnje | zmanjšan apetit (12 %) | sindrom tumorske lize (2 %) hiperurikemija (4 %) |
| Bolezni živčevja | glavobol (28 %) | |

| Organski sistem po MedDRA | Zelo pogosti | Pogosti |
|---|--|---|
| Žilne bolezni | krvavitev ^c (33 %) (vključuje krvavitev v centralnem živčnem sistemu [1 %], krvavitev v zgornjih prebavilih [6 %], krvavitev v spodnjih prebavilih [4 %], epistakso [15 %]) | |
| Bolezni prebavil | bolečine v trebuhu (23 %) bruhanje (15 %) diareja (17 %) navzea (31 %) stomatitis (13 %) zaprtje (17 %) | ascites (4 %) napihnjeno trebuhu (6 %) |
| Bolezni jeter, žolčnika in žolčevodov | hiperbilirubinemija (21 %) zvečanje vrednosti transaminaz (26 %) zvečanje vrednosti GGT (21 %) | venookluzivna bolezen jeter (sindrom obstrukcije sinusoidov) (3 % [pred PKMC] ^d) |
| Splošne težave in spremembe na mestu aplikacije | pireksija (32 %) utrujenost (35 %) mrzlica (11 %) | |
| Preiskave | zvečanje vrednosti alkalne fosfataze (13 %) | podaljšan interval QT na EKG (1 %) zvečanje vrednosti amilaze (5 %) zvečanje vrednosti lipaze (9 %) |
| Poškodbe in zastrupitve in zapleti pri posegih | z infuzijo povezana reakcija (10 %) | |

Neželeni učinki so vključevali dogodke iz vseh vzrokov, ki so se pojavili zaradi zdravljenja na 1. dan 1. cikla ali po njem v 42 dneh po zadnjem odmerku zdravila BESPONSA, vendar pred začetkom novega zdravljenja proti rakavemu obolenju (vključno s PKMC).

Priporočene izraze so pridobili z uporabo medicinskega slovarja za regulatorne aktivnosti (MedDRA – *Medical Dictionary for Regulatory Activities*), različica 19.1.

Okrajšave: ALL = akutna limfoblastna levkemija; EKG = elektrokardiogram; GGT = gama-glutamiltransferaza; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic.

^a Okužba vključuje tudi druge vrste okužb (11 %). Opomba: bolniki so lahko imeli > 1 vrsto okužbe.

^b Pancitopenija vključuje naslednje priporočene izraze, o katerih so poročali: odpoved kostnega mozga, febrilna aplazija kostnega mozga in pancitopenija.

^c Krvavitev vključuje tudi druge vrste krvavitev (17 %). Opomba: bolniki so lahko imeli > 1 vrsto krvavitve.

^d VOD/SOS vključuje 1 dodatnega bolnika, ki se mu je venookluzivna bolezen jeter pojavila 56. dan brez posredovanja s PKMC. O VOD/SOS so poročali tudi pri 18 bolnikih, pri katerih so po zdravljenju opravili PKMC.

Opis izbranih neželenih učinkov

Hepatotoksičnost, vključno z venookluzivno boleznijo jeter/sindromom obstrukcije sinusoidov (VOD/SOS)

V ključnem kliničnem preskušanju (n = 164) so o VOD/SOS poročali pri 23 (14 %) bolnikih, vključno s 5 (3 %) bolniki med zdravljenjem v preskušanju ali spremljanjem po preskušanju brez posredovanja s PKMC. Izmed 79 bolnikov, pri katerih so opravili PKMC (8 od njih je po zdravljenju z zdravilom BESPONSA prejelo dodatno rešilno zdravljenje, preden so pri njih opravili PKMC), so o VOD/SOS poročali pri 18 (23 %) bolnikih. 5 od 18 primerov VOD/SOS, ki so se pojavili po PKMC, je bilo smrtnih (glejte poglavje 5.1).

O VOD/SOS so poročali do 56 dni po zadnjem odmerku inotuzumab ozogamicina brez posredovanja s PKMC. Mediani čas od PKMC do pojava VOD/SOS je bil 15 dni (razpon: 3-57 dni). Od 5 bolnikov, pri katerih se je med zdravljenjem z inotuzumab ozogamicinom, vendar brez posredovanja s PKMC, pojavila VOD/SOS, so pri 2 bolnikih pred zdravljenjem z zdravilom BESPONSA opravili tudi PKMC.

Od bolnikov, pri katerih so po zdravljenju z zdravilom BESPONSA opravili PKMC, so o VOD/SOS poročali pri 5/11 (46 %) bolnikov, pri katerih so PKMC opravili pred zdravljenjem z zdravilom BESPONSA in po njem, ter pri 13/68 (19 %) bolnikov, pri katerih so PKMC opravili samo po zdravljenju z zdravilom BESPONSA.

Glede na druge dejavnike tveganja so o VOD/SOS poročali pri 6/11 (55 %) bolnikov, ki so prejeli pripravljeno shemo za PKMC, ki je vključevala 2 alkilirajoča citostatika, in pri 9/53 (17 %) bolnikov, ki so prejeli pripravljeno shemo za PKMC, ki je vključevala 1 alkilirajoči citostatik, pri 7/17 (41 %) bolnikov, starih ≥ 55 let, in pri 11/62 (18 %) bolnikov, starih < 55 let, ter pri 7/12 (58 %) bolnikov, pri katerih je bila pred PKMC vrednost bilirubina v serumu \geq ZMN, in pri 11/67 (16 %) bolnikov, pri katerih je bila pred PKMC vrednost bilirubina v serumu $<$ ZMN.

V ključnem preskušanju ($n = 164$) so o hiperbilirubinemiji oziroma zvečanju vrednosti transaminaz poročali pri 35 (21 %) oziroma 43 (26 %) bolnikih. O hiperbilirubinemiji oziroma zvečanju vrednosti transaminaz stopnje ≥ 3 so poročali pri 9 (6 %) oziroma 11 (7 %) bolnikih. Mediani čas do pojava hiperbilirubinemije in zvečanja vrednosti transaminaz je bil 73 dni oziroma 29 dni.

Za klinično obvladovanje hepatotoksičnosti, vključno z VOD/SOS, glejte poglavje 4.4.

Mielosupresija/citopenije

V ključnem preskušanju ($n = 164$) so o trombocitopeniji oziroma nevtropeniji poročali pri 83 (51 %) oziroma 81 (49 %) bolnikih. O trombocitopeniji oziroma nevtropeniji stopnje 3 so poročali pri 23 (14 %) oziroma 33 (20 %) bolnikih. O trombocitopeniji oziroma nevtropeniji stopnje 4 so poročali pri 46 (28 %) oziroma 45 (27 %) bolnikih. O febrilni nevtropeniji, ki je lahko življenjsko ogrožajoča, so poročali pri 43 (26 %) bolnikih.

Za klinično obvladovanje mielosupresije/citopenij glejte poglavje 4.4.

Okužbe

V ključnem preskušanju ($n = 164$) so o okužbah, vključno z resnimi okužbami, od katerih so bile nekatere življenjsko ogrožajoče ali smrtne, poročali pri 79 (48 %) bolnikih. Pogostnosti določenih vrst okužb so bile: sepsa in bakteriemija (17 %), okužba spodnjih dihal (12 %), okužba zgornjih dihal (12 %), glivična okužba (9 %), virusna okužba (7 %), okužba prebavil (4 %), okužba kože (4 %) in bakterijska okužba (1 %). O smrtnih okužbah, vključno s pljučnico, nevtropenično sepsa, sepsa, septičnim šokom in sepsa, ki jo povzroča bakterija *Pseudomonas aeruginosa*, so poročali pri 8 (5 %) bolnikih.

Za klinično obvladovanje okužb glejte poglavje 4.4.

Krvavitve

V ključnem preskušanju ($n = 164$) so o krvavitvah, ki so bile večinoma blage, poročali pri 54 (33 %) bolnikih. Pogostnosti določenih vrst krvavitvev so bile: epistaksa (15 %), krvavitev v zgornjih prebavilih (6 %), krvavitev v spodnjih prebavilih (4 %) in krvavitev v centralnem živčnem sistemu (CŽS) (1 %). O krvavitvah stopnje 3/4 so poročali pri 8/164 (5 %) bolnikov. Poročali so o eni krvavitvi stopnje 5 (intraabdominalna krvavitev).

Za klinično obvladovanje krvavitvev glejte poglavje 4.4.

Z infuzijo povezane reakcije

V ključnem preskušanju ($n = 164$) so o reakcijah, povezanih z infuzijo, poročali pri 17 (10 %) bolnikih. Vsi dogodki so bili stopnje resnosti ≤ 2 . Z infuzijo povezane reakcije so se običajno pojavile v 1. ciklu in kmalu po koncu infundiranja inotuzumab ozogamicina ter so izzvenele spontano ali z medicinsko obravnavo.

Za klinično obvladovanje z infuzijo povezanih reakcij glejte poglavje 4.4.

Sindrom tumorske lize (TLS)

V ključnem preskušanju (n = 164) so o TLS, ki je lahko življenjsko ogrožajoč ali smrten, poročali pri 4/164 (2 %) bolnikov. O TLS stopnje 3/4 so poročali pri 3 (2 %) bolnikih. TLS se je pojavil kmalu po koncu infundiranja inotuzumab ozogamicina ter je izzvenel z medicinsko obravnavo.

Za klinično obvladovanje TLS glejte poglavje 4.4.

Podaljšanje intervala QT

V ključnem preskušanju (n = 164) so največja podaljšanja intervala QT, korigiranega glede na srčni utrip s popravkom Fridericia (QTcF), ≥ 30 ms in ≥ 60 ms od izhodišča izmerili pri 30/162 (19 %) in 4/162 (3 %) bolnikov. Podaljšanje intervala QTcF za > 450 ms so opazili pri 26/162 (16 %) bolnikov. Noben bolnik ni imel podaljšanega intervala QTcF za > 500 ms. O podaljšanju intervala QT stopnje 2 so poročali pri 2/164 (1 %) bolnikov. O podaljšanju intervala QT stopnje ≥ 3 ali dogodkih Torsades de pointes niso poročali.

Za redno spremljanje vrednosti EKG in elektrolitov glejte poglavje 4.4.

Zvečanje vrednosti amilaze in lipaze

V ključnem preskušanju (n = 164) so o zvečanih vrednostih amilaze in lipaze poročali pri 8 (5 %) oziroma 15 (9 %) bolnikih. O zvečanih vrednostih amilaze in lipaze stopnje ≥ 3 so poročali pri 3 (2 %) oziroma 7 (4 %) bolnikih.

Za redno spremljanje zvečanja vrednosti amilaze in lipaze glejte poglavje 4.4.

Imunogenost

V kliničnih preskušanjih z zdravilom BESPONSA pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL je bilo 7/236 (3 %) bolnikov pozitivnih na protitelesa proti inotuzumab ozogamicinu. Noben bolnik ni bil pozitiven na nevtralizirajoča protitelesa proti inotuzumab ozogamicinu. Pri bolnikih, ki so bili pozitivni na protitelesa proti inotuzumab ozogamicinu, z analizo populacijske farmakokinetike niso odkrili učinkov na očistek zdravila BESPONSA. Število bolnikov je bilo premajhno, da bi lahko ocenili vpliv protiteles proti inotuzumab ozogamicinu na učinkovitost in varnost.

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih

Poročanje o domnevnih neželenih učinkih zdravila po izdaji dovoljenja za promet je pomembno. Omogoča namreč stalno spremljanje razmerja med koristmi in tveganji zdravila. Od zdravstvenih delavcev se zahteva, da poročajo o kateremkoli domnevnem neželenem učinku zdravila na

Javna agencija Republike Slovenije za zdravila in medicinske pripomočke

Sektor za farmakovigilanco

Nacionalni center za farmakovigilanco

Slovenčeva ulica 22

SI-1000 Ljubljana

Tel: +386 (0)8 2000 500

Faks: +386 (0)8 2000 510

e-pošta: h-farmakovigilanca@jazmp.si

spletna stran: www.jazmp.si

4.9 Preveliko odmerjanje

V kliničnih preskušanjih pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL so bili največji enkratni oziroma večkratni odmerki inotuzumab ozogamicina 0,8 mg/m² oziroma 1,8 mg/m² na cikel, ki so jih dajali kot 3 deljene odmerke 1. (0,8 mg/m²), 8. (0,5 mg/m²) in 15. dan (0,5 mg/m²) (glejte poglavje 4.2). Preveliko odmerjanje lahko povzroči neželene učinke, ki so skladni z učinki, opaženimi pri priporočenem terapevtskem odmerku (glejte poglavje 4.8).

V primeru prevelikega odmerjanja je treba infundiranje začasno prekiniti in bolnike spremljati glede jetrne in hematološke toksičnosti (glejte poglavje 4.2). Ko vsi toksični učinki izzvenijo, je treba razmisliti o ponovni uvedbi zdravila BESPONSA s pravilnim terapevtskim odmerkom.

5. FARMAKOLOŠKE LASTNOSTI

5.1 Farmakodinamične lastnosti

Farmakoterapevtska skupina: zdravila z delovanjem na novotvorbe, druga zdravila z delovanjem na novotvorbe, monoklonska protitelesa, oznaka ATC: L01XC26.

Mehanizem delovanja

Inotuzumab ozogamicin je ADC, sestavljen iz monoklonskega protitelesa, ki je usmerjeno proti CD22 in kovalentno vezano na N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid. Inotuzumab je humanizirano protitelo, imunoglobulin razreda G podtipa 4 (IgG4), ki specifično prepozna humani CD22. Majhna molekula, N-acetil-gama-kaliheamicin, je citotoksično zdravilo.

N-acetil-gama-kaliheamicin je na protitelo kovalentno vezan preko povezovalca, katerega cepitev je kislinsko sprožena. Neklinični podatki kažejo, da zdravilo BESPONSA deluje proti rakavim obolenjem zaradi vezave ADC na tumorske celice z izraženim CD22, čemur sledi internalizacija kompleksa ADC-CD22, in znotrajcelično sproščanje N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida preko hidrolitske cepitve povezovalca. Aktivacija N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida inducira pretrganja dvojno vijačne DNK, kar posledično inducira zaustavitev celičnega cikla in apoptotično celično smrt.

Klinična učinkovitost in varnost

Bolniki z recidivno ali refraktarno ALL, ki so za ALL prejeli 1 ali 2 predhodna režima zdravljenja – Študija 1

Varnost in učinkovitost zdravila BESPONSA pri bolnikih s CD22-pozitivno recidivno ali refraktarno ALL so ocenili v odprti, mednarodni, multicentrični študiji 3. faze (Študija 1), v kateri so bolnike randomizirali na prejemanje zdravila BESPONSA (n = 164; 164 jih je prejelo zdravljenje) ali na kemoterapijo po izbiri raziskovalca (n = 162; 143 jih je prejelo zdravljenje), natančneje fludarabin + citarabin + granulocitne kolonije stimulirajoči faktor (FLAG) (n = 102; 93 jih je prejelo zdravljenje), mitoksantron/citarabin (MXN/Ara-C) (n = 38; 33 jih je prejelo zdravljenje) ali velike odmerke citarabina (HiDAC) (n = 22; 17 jih je prejelo zdravljenje).

Za vključitev so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let, z recidivno ali refraktarno prekursorso B-celično ALL, pozitivno na CD22, s prisotnim kromosomom Philadelphia (Ph⁺) ali brez njega (Ph⁻).

Izraženost CD22 so ocenjevali s pretočno citometrijo na osnovi aspirata kostnega mozga. Pri bolnikih z nezadostnim vzorcem aspirata kostnega mozga so testirali vzorec periferne krvi. Druga možnost je bila, da so izraženost CD22 pri bolnikih z nezadostnim aspiratom kostnega mozga in nezadostnimi blasti v obtoku ocenjevali imunohistokemijsko.

V kliničnem preskušanju je bila občutljivost nekaterih lokalnih preskusov manjša kot občutljivost preskusa centralnega laboratorija, zato je treba uporabljati samo validirane preskuse z dokazano veliko občutljivostjo.

Zahtevali so, da morajo vsi bolniki imeti $\geq 5\%$ blastov v kostnem mozgu in so za ALL prejeli 1 ali 2 predhodna režima indukcijske kemoterapije. Bolniki s Ph⁺ prekursorso B-celično ALL so morali biti predhodno neuspešno zdravljeni z vsaj 1 TKI druge ali tretje generacije in standardno kemoterapijo. Preglednica 1 (glejte poglavje 4.2) prikazuje režim odmerjanja za zdravljenje bolnikov.

Sočasna primarna opazovana dogodka sta bila CR/CRI, ki ju je ocenjeval neodvisni slepljeni Odbor za presojo opazovanih dogodkov (EAC – *Endpoint Adjudication Committee*), in celokupno preživetje (OS – *Overall Survival*). Sekundarni opazovani dogodki so vključevali negativen izvid za MRD, trajanje remisije (DoR – *Duration of Remission*), stopnjo PKMC in preživetje brez napredovanja bolezni (PFS – *Progression-Free Survival*). Primarno analizo CR/CRI in negativnega izvida za MRD so opravili pri prvotnih 218 randomiziranih bolnikih, analizo OS, PFS, DoR in stopnje PKMC pa pri vseh 326 randomiziranih bolnikih.

Od vseh 326 randomiziranih bolnikov (populacija ITT) je 215 (66 %) bolnikov prejelo 1 predhodni režim zdravljenja, 108 (33 %) bolnikov pa je prejelo 2 predhodna režima zdravljenja za ALL. Mediana starost je bila 47 let (razpon: 18-79 let), 206 (63 %) bolnikov je imelo prvo remisijo trajajočo < 12 mesecev in pri 55 (17 %) bolnikov so pred prejemom zdravila BESPONSA ali kemoterapije po izbiri raziskovalca opravili PKMC. Obe zdravljeni skupini sta bili na splošno uravnoveženi z vidika izhodiščnih demografskih značilnosti in značilnosti bolezni. Skupno 276 (85 %) bolnikov je imelo Ph⁺ ALL. Od 49 (15 %) bolnikov s Ph⁺ ALL 4 bolniki niso prejeli predhodnega TKI, 28 jih je prejelo en predhodni TKI in 17 jih je prejelo 2 predhodna TKI. Najpogosteje prejeti TKI je bil dasatinib (42 bolnikov), sledil mu je imatinib (24 bolnikov).

Osnovne značilnosti so bile podobne pri vseh začetnih 218 randomiziranih bolnikih.

Od 326 bolnikov (populacija ITT) je 253 bolnikov imelo vzorce, ki so bili ocenljivi za preskus za CD22 tako v lokalnem kot tudi v centralnem laboratoriju. Rezultati preskusov centralnega oziroma lokalnega laboratorija kažejo, da je 231/253 (91,3 %) bolnikov oziroma 130/253 (51,4 %) bolnikov imelo $\geq 70\%$ CD22-pozitivnih levkemičnih blastov ob izhodišču.

Preglednica 6 prikazuje rezultate učinkovitosti iz te študije.

Preglednica 6. Študija 1: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 18 let, z recidivno ali refraktarno prekursorso B-celično ALL, ki so prejeli 1 ali 2 predhodna režima zdravljenja za ALL

| | Zdravilo BESPONSA (n = 109) | HiDAC, FLAG ali MXN/Ara-C (n = 109) |
|--|--|--|
| CR ^a /CRI ^b ; n (%) [95 % IZ] | 88 (80,7 %) [72,1 % - 87,7 %] | 32 (29,4 %) [21,0 % - 38,8 %] |
| | 2-stranska vrednost p < 0,0001 | |
| CR ^a ; n (%) [95 % IZ] | 39 (35,8 %) [26,8 % - 45,5 %] | 19 (17,4 %) [10,8 % - 25,9 %] |
| | 2-stranska vrednost p = 0,0022 | |
| CRI ^b ; n (%) [95 % IZ] | 49 (45,0 %) [35,4 % - 54,8 %] | 13 (11,9 %) [6,5 % - 19,5 %] |
| | 2-stranska vrednost p < 0,0001 | |
| Negativen izvid za MRD ^c pri bolnikih, ki so dosegli CR/CRI; stopnja ^d (%) [95 % IZ] | 69/88 (78,4 %) [68,4 % - 86,5 %] | 9/32 (28,1 %) [13,7 % - 46,7 %] |
| | 2-stranska vrednost p < 0,0001 | |

| | Zdravilo BESPONSA (n = 164) | HiDAC, FLAG ali MXN/Ara-C (n = 162) |
|--|--|--|
| Mediano OS; meseci [95 % IZ] | 7,7 [6,0-9,2] | 6,2 [4,7-8,3] |
| | razmerje ogroženosti (95 % IZ) = 0,751 (0,588-0,959) 2-stranska vrednost p = 0,0210 | |
| Mediano PFS ^{e, f} ; meseci [95 % IZ] | 5,0 [3,9-5,8] | 1,7 [1,4-2,1] |
| | razmerje ogroženosti (95 % IZ) = 0,450 (0,348-0,581) 2-stranska vrednost p < 0,0001 | |
| Mediano DoR ^g ; meseci [95 % IZ] | 3,7 [2,8-4,6] | 0,0 [-,-] |
| | razmerje ogroženosti (95 % IZ) = 0,471 (0,366-0,606) 2-stranska vrednost p < 0,0001 | |

Okrajšave: ALL = akutna limfoblastna levkemija; ANC = absolutno število nevtrofilcev; Ara-C = citarabin; IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija; CRi = popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem; DoR = trajanje remisije; EAC = Odbor za presojo opazovanih dogodkov; FLAG = fludarabin + citarabin + granulocitne kolonije stimulirajoči faktor; HiDAC = veliki odmerki citarabina; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; ITT = populacija, ki so jo nameravali zdraviti (*Intent-To-Treat*); MRD = minimalna rezidualna bolezen; MXN = mitoksantron; n = število bolnikov; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

- ^a CR je odbor EAC opredelil kot < 5 % blastov v kostnem mozgu in odsotnost levkemičnih blastov v periferni krvi, popolno izboljšanje periferne krvne slike (trombociti $\geq 100 \times 10^9/l$ in ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) ter izboljšanje stanja katerekoli ekstramedularne bolezni.
- ^b CRi je odbor EAC opredelil kot < 5 % blastov v kostnem mozgu in odsotnost levkemičnih blastov v periferni krvi, delno izboljšanje periferne krvne slike (trombociti $< 100 \times 10^9/l$ in/ali ANC $< 1 \times 10^9/l$) ter izboljšanje stanja katerekoli ekstramedularne bolezni.
- ^c Negativen izvid za MRD so opredelili s pretočno citometrijo kot levkemične celice, ki predstavljajo $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01 %) jedrnih celic kostnega mozga.
- ^d Stopnjo je odbor EAC opredelil kot število bolnikov, ki so dosegli negativen izvid za MRD, deljeno s skupnim številom bolnikom, ki so dosegli CR/CRi.
- ^e PFS so opredelili kot čas od datuma randomizacije do najzgodnejšega datuma naslednjih dogodkov: smrt, napredovala bolezen (vključno z objektivnim napredovanjem, ponovitvijo bolezni od CR/CRi, prekinitvijo zdravljenja zaradi splošnega poslabšanja zdravstvenega stanja) in začetek novega indukcijskega zdravljenja ali PKMC po zdravljenju brez dosežene CR/CRi.
- ^f Pri standardni definiciji PFS, opredeljeni kot čas od datuma randomizacije do najzgodnejšega datuma naslednjih dogodkov: smrt, napredovala bolezen (vključno z objektivnim napredovanjem in ponovitvijo bolezni od CR/CRi), je bilo razmerje ogroženosti 0,568 (2-stranska vrednost p = 0,0002) in mediana PFS za zdravilo BESPONSA 5,6 mesecev ter za kemoterapijo po izbiri raziskovalca 3,7 mesecev.
- ^g Trajanje remisije so opredelili kot čas od prvega odziva CR^a ali CRi^b po oceni raziskovalca do datuma dogodka PFS ali datuma krnjenja, če niso zabeležili nobenega dogodka PFS. Analiza je temeljila na populaciji ITT z bolniki brez remisije, ki so jih obravnavali kot dogodek s trajanjem nič.

Od prvotnih 218 randomiziranih bolnikov je v skupini, ki so jo zdravili z zdravilom BESPONSA, CR/CRi v 1. oziroma 2. ciklu doseglo 64/88 (73 %) oziroma 21/88 (24 %) bolnikov. Noben dodaten bolnik v skupini, ki so jo zdravili z zdravilom BESPONSA, ni dosegel CR/CRi po 3. ciklu.

CR/CRi in negativni izvidi za MRD pri prvotnih 218 randomiziranih bolnikih so bili skladni s tistimi, ki so jih opazili pri vseh 326 randomiziranih bolnikih.

Med vsemi 326 randomiziranimi bolniki je bila verjetnost preživetja po 24 mesecih 22,8 % v skupini z zdravilom BESPONSA in 10 % v skupini s kemoterapijo po izbiri raziskovalca.

Pri skupno 79/164 (48,2 %) bolnikov v skupini z zdravilom BESPONSA in 36/162 (22,2 %) bolnikov v skupini s kemoterapijo po izbiri raziskovalca so v nadaljevanju opravili PKMC. To je vključevalo 70 bolnikov v skupini z zdravilom BESPONSA in 18 bolnikov v skupini s kemoterapijo po izbiri raziskovalca, ki so nadaljevali neposredno na PKMC. Pri bolnikih, ki so nadaljevali neposredno na PKMC, je bil mediani razmik od zadnjega odmerka inotuzumab ozogamicina do PKMC 4,8 tednov (razpon: 1-19 tednov). Pri bolnikih, ki so jim opravili PKMC, so opazili izboljšanje OS za zdravilo

BESPONSA v primerjavi s skupino s kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Čeprav je bila pogostnost zgodnjih smrti po PKMC (100. dan) večja v skupini z zdravilom BESPONSA, so za zdravilo BESPONSA obstajali dokazi o poznejšem izboljšanju preživetja. Pri bolnikih, ki so jim v nadaljevanju opravili PKMC, je bila mediana OS 11,9 mesecev (95 % IZ: 9,2; 20,6) za zdravilo BESPONSA v primerjavi z 19,8 mesecev (95 % IZ: 14,6; 26,7) za kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Po 24 mesecih je bila verjetnost preživetja 38,0 % (95 % IZ: 27,4; 48,5) v primerjavi s 35,5 % (95 % IZ: 20,1; 51,3) za zdravilo BESPONSA oziroma kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Poleg tega je bila po 24 mesecih verjetnost preživetja v skupini z zdravilom BESPONSA 38,0 % (95 % IZ: 27,4; 48,5) pri bolnikih, ki so jim v nadaljevanju opravili PKMC, v primerjavi z 8,0 % (95 % IZ: 3,3; 15,3) pri bolnikih, ki jim v nadaljevanju niso opravili PKMC.

Zdravilo BESPONSA je v primerjavi s kemoterapijo po izbiri raziskovalca izboljšalo OS pri vseh stratifikacijskih dejavnikih, vključno s trajanjem prve remisije ≥ 12 mesecev, rešilnim statusom 1 in starostjo ob randomizaciji < 55 let. Prisoten je bil tudi trend boljšega OS pri uporabi zdravila BESPONSA pri bolnikih z drugimi prognostičnimi dejavniki (Ph⁻, brez predhodne PKMC, ≥ 90 % levkemičnih blastov, pozitivni na CD22 ob izhodišču, brez blastov v periferni krvi ob izhodišču in izhodiščni hemoglobin ≥ 10 g/dl glede na raziskovalne analize). Bolniki s preureditvami gena levkemije mešane celične linije (MLL – *Mixed-Lineage Leukaemia*), vključno s t(4;11), ki imajo pred zdravljenjem običajno nižjo izraženost CD22, so imeli po zdravljenju z zdravilom BESPONSA ali kemoterapiji po izbiri raziskovalca slabši izid OS.

Pri izidih, o katerih so poročali bolniki, je bila večina rezultatov funkcionalnosti in simptomov v korist zdravila BESPONSA v primerjavi s kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Izidi, o katerih so poročali bolniki in ki so jih merili z osrednjim vprašalnikom za oceno kakovosti življenja Evropske organizacije za raziskovanje in zdravljenje raka (EORTC QLQ-C30 – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire*), so bili bistveno boljši za zdravilo BESPONSA glede na ocenjene povprečne rezultate od izhodišča (zdravilo BESPONSA v primerjavi s kemoterapijo po izbiri raziskovalca) za opravljanje vsakodnevnih dejavnosti (64,7 v primerjavi s 53,4; izboljšanje nizke stopnje), telesno funkcijo (75,0 v primerjavi z 68,1; izboljšanje nizke stopnje), družbeno udejstvovanje (68,1 v primerjavi z 59,8; izboljšanje srednje stopnje) in izgubo apetita (17,6 v primerjavi s 26,3; izboljšanje nizke stopnje) v primerjavi s kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Prisoten je bil trend v korist zdravila BESPONSA, in sicer izboljšanje nizke stopnje pri ocenjenih povprečnih rezultatih od izhodišča (zdravilo BESPONSA v primerjavi z izbiro raziskovalca) glede splošnega zdravstvenega stanja/kakovosti življenja (QoL – *Quality of Life*) (62,1 v primerjavi s 57,8), kognitivnega delovanja (85,3 v primerjavi z 82,5), dispneje (14,7 v primerjavi z 19,4), diareje (5,9 v primerjavi z 8,9) in utrujenosti (35,0 v primerjavi z 39,4). Prisoten je bil trend v korist zdravila BESPONSA pri ocenjenih povprečnih rezultatih od izhodišča, ki so jih ocenjevali s petdimenzionalnim vprašalnikom EuroQoL (EQ-5D) (zdravilo BESPONSA v primerjavi s kemoterapijo po izbiri raziskovalca) glede kazalnika EQ-5D (0,80 v primerjavi z 0,76, minimalno pomembna razlika za raka = 0,06).

Bolniki z recidivno ali refraktarno ALL, ki so za ALL prejeli 2 ali več predhodnih režimov zdravljenja – Študija 2

Varnost in učinkovitost zdravila BESPONSA so ocenili v odprti, multicentrični študiji 1./2. faze z eno skupino (Študija 2). Za vključitev v raziskavo so bili primerni bolniki, stari ≥ 18 let, z recidivno ali refraktarno prekurzorsko B-celično ALL.

Od 93 pregledanih bolnikov so jih 72 dodelili na in zdravili s preučevanim zdravilom BESPONSA. Mediana starost je bila 45 let (razpon: 20-79 let); 76,4 % je imelo rešilni status ≥ 2 ; pri 31,9 % so predhodno opravili PKMC in 22,2 % je imelo Ph⁺. Najpogostejši razlogi za prenehanje zdravljenja so bili: napredovanje bolezni/relaps (30 (41,7 %)), odporna bolezen (4 (5,6 %)), PKMC (18 (25,0 %)) in neželeni učinki (13 (18,1 %)).

V 1. fazi študije je 37 bolnikov prejelo zdravilo BESPONSA v skupnem odmerku 1,2 mg/m² (n = 3), 1,6 mg/m² (n = 12) ali 1,8 mg/m² (n = 22). Priporočeni odmerek zdravila BESPONSA, ki so ga

določili, je bil 1,8 mg/m²/cikel, dan v odmerku 0,8 mg/m² na 1. dan in 0,5 mg/m² na 8. in 15. dan 28-dnevnega cikla, po doseženi CR/CRi pa so odmerek zmanjšali.

V 2. fazi študije so bolniki morali prejeti najmanj 2 predhodna režima zdravljenja za ALL, bolniki s Ph⁺ B-celično ALL pa so morali imeti neuspešno zdravljenje z vsaj 1 TKI. Od 9 bolnikov s Ph⁺ B-celično ALL je 1 bolnik prejel 1 predhodni TKI, 1 bolnik pa ni prejel predhodnih TKI.

Preglednica 7 prikazuje rezultate učinkovitosti iz te študije.

Preglednica 7. Študija 2: Rezultati učinkovitosti pri bolnikih, starih ≥ 18 let, z recidivno ali refraktarno prekursoro B-celično ALL, ki so prejeli 2 ali več predhodnih režimov zdravljenja za ALL

| | Zdravilo BESPONSA (n = 35) |
|--|---------------------------------------|
| CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95 % IZ] | 24 (68,6 %) [50,7 % - 83,2 %] |
| CR ^a ; n (%) [95 % IZ] | 10 (28,6 %) [14,6 % - 46,3 %] |
| CRi ^b ; n (%) [95 % IZ] | 14 (40,0 %) [23,9 % - 57,9 %] |
| Mediano DoR ^f ; meseci [95 % IZ] | 2,2 [1,0-3,8] |
| Negativen izvid za MRD ^c pri bolnikih, ki so dosegli CR/CRi; stopnja ^d (%) [95 % IZ] | 18/24 (75 %) [53,3 % - 90,2 %] |
| Mediano PFS ^e ; meseci [95 % IZ] | 3,7 [2,6-4,7] |
| Mediano OS; meseci [95 % IZ] | 6,4 [4,5-7,9] |

Okrajšave: ALL = akutna limfoblastna levkemija; ANC = absolutno število nevtrofilcev; IZ = interval zaupanja; CR = popolna remisija; CRi = popolna remisija z delnim hematološkim okrevanjem; DoR = trajanje remisije; PKMC = presaditev krvotvornih matičnih celic; MRD = minimalna rezidualna bolezen; n = število bolnikov; OS = celokupno preživetje; PFS = preživetje brez napredovanja bolezni.

a, b, c, d, e, f Za definicijo glejte preglednico 6 (z izjemo, da CR/CRi ni bil po EAC za Študijo 2).

V 2. fazi študije so 8/35 (22,9 %) bolnikom v nadaljevanju opravili PKMC.

Pediatrična populacija

Evropska agencija za zdravila je začasno odložila zahtevo za predložitev rezultatov študij z zdravilom BESPONSA za 1 ali več podskupin pediatrične populacije za zdravljenje recidivne ali refraktarne ALL (za podatke o uporabi pri pediatrični populaciji glejte poglavje 4.2).

5.2 Farmakokinetične lastnosti

Pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL, ki so jih zdravili z inotuzumab ozogamicinom v priporočenem začetnem odmerku 1,8 mg/m²/cikel (glejte poglavje 4.2), so izpostavljenost v stanju dinamičnega ravnovesja dosegli do 4. cikla. Največja povprečna (SD) koncentracija (C_{max}) inotuzumab ozogamicina v serumu je bila 308 ng/ml (362). Povprečna (SD) simulirana skupna površina pod krivuljo koncentracije zdravila v odvisnosti od časa (AUC) na cikel v stanju dinamičnega ravnovesja je bila 100 µg•h/ml (32,9).

Porazdelitev

In vitro delež vezave N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida na človeške beljakovine v plazmi znaša približno 97 %. N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid je *in vitro* substrat glikoproteina P (P-gp). Celotni volumen porazdelitve inotuzumab ozogamicina je pri ljudeh znašal približno 12 l.

Biotransformacija

In vitro se je N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid primarno presnavljal preko neencimske redukcije. Pri ljudeh so bile serumske vrednosti N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazida običajno pod mejo kvantifikacije (50 pg/ml), pri nekaterih bolnikih pa so se občasno pojavljale izmerljive ravni nekonjugiranega kaliheamicina do 276 pg/ml.

Izločanje

Za farmakokinetiko inotuzumab ozogamicina je bil zelo značilen dvoprostorni model z linearnimi in časovno odvisnimi komponentami očistka. Pri 234 bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL je bil očistek inotuzumab ozogamicina v stanju dinamičnega ravnovesja 0,0333 l/h, končni razpolovni čas izločanja ($t_{1/2}$) ob koncu 4. cikla pa je znašal približno 12,3 dneva. Po uporabi večkratnih odmerkov so med 1. in 4. ciklom opazili 5,3-kratno kopičenje inotuzumab ozogamicina.

S populacijsko farmakokinetično analizo pri 765 bolnikih so ugotovili, da telesna površina pomembno vpliva na odstranjevanje inotuzumab ozogamicina. Odmerek inotuzumab ozogamicina je treba dajati glede na telesno površino (glejte poglavje 4.2).

Starost, rasa in spol

Glede na populacijsko farmakokinetično analizo starost, rasa in spol niso pomembno vplivali na odstranjevanje inotuzumab ozogamicina.

Okvara jeter

Formalnih farmakokinetičnih preskušanj z inotuzumab ozogamicinom pri bolnikih z okvaro jeter niso izvedli.

S populacijsko farmakokinetično analizo pri 765 bolnikih so ugotovili, da je bil očistek inotuzumab ozogamicina pri bolnikih z okvaro jeter, kot jo opredeljujeta kategorija B1 (celokupni bilirubin \leq ZMN in AST $>$ ZMN; n = 133) ali B2 (celokupni bilirubin $>$ 1,0-1,5 \times ZMN in katerakoli vrednost AST; n = 17) delovne skupine Nacionalnega inštituta za rakava obolenja za področje motenj delovanja organov (NCI ODWG – *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*), podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem jeter (celokupni bilirubin/AST \leq ZMN; n = 611) (glejte poglavje 4.2). Pri 3 bolnikih z okvaro jeter, kot jo opredeljuje kategorija C NCI ODWG (celokupni bilirubin $>$ 1,5-3 \times ZMN in katerakoli vrednost AST), in 1 bolniku z okvaro jeter, kot jo opredeljuje kategorija D NCI ODWG (celokupni bilirubin $>$ 3 \times ZMN in katerakoli vrednost AST), niso opazili, da bi bil očistek inotuzumab ozogamicina zmanjšan.

Okvara ledvic

Formalnih farmakokinetičnih preskušanj z inotuzumab ozogamicinom pri bolnikih z okvaro ledvic niso izvedli.

S populacijsko farmakokinetično analizo pri 765 bolnikih so ugotovili, da je bil očistek inotuzumab ozogamicina pri bolnikih z blago (CL_{cr} 60-89 ml/min; n = 237), zmerno (CL_{cr} 30-59 ml/min; n = 122) ali hudo okvaro ledvic (CL_{cr} 15-29 ml/min; n=4) podoben kot pri bolnikih z normalnim delovanjem ledvic ($CL_{cr} \geq$ 90 ml/min; n = 402) (glejte poglavje 4.2). Pri bolnikih s končno ledvično odpovedjo inotuzumab ozogamicina niso preučevali (glejte poglavje 4.2).

Elektrofiziologija srca

Populacijsko farmakokinetično/farmakodinamično vrednotenje je pokazalo povezavo med zvečanjem koncentracij inotuzumab ozogamicina v serumu in podaljšanjem intervalov QTc pri bolnikih z ALL in

ne-Hodgkinovim limfomom (NHL). Mediana (zgornja meja 95 % IZ) za spremembo intervala QTcF pri supratherapevtski koncentraciji C_{max} je bila 3,87 ms (7,54 ms).

V randomiziranem kliničnem preskušanju pri bolnikih z recidivno ali refraktarno ALL (Študija 1) so največja podaljšanja intervala QTcF za ≥ 30 ms in ≥ 60 ms glede na izhodišče izmerili pri 30/162 (19 %) in 4/162 (3 %) bolnikov v skupini z inotuzumab ozogamicinom, v primerjavi z 18/124 (15 %) oziroma 3/124 (2 %) bolnikov v skupini s kemoterapijo po izbiri raziskovalca. Podaljšanja intervala QTcF za > 450 ms in > 500 ms so opazili pri 26/162 (16 %) bolnikov oziroma jih niso opazili pri nobenem bolniku v skupini z inotuzumab ozogamicinom, v primerjavi z 12/124 (10 %) in 1/124 (1 %) bolnikov v skupini s kemoterapijo po izbiri raziskovalca (glejte poglavje 4.8).

5.3 Predklinični podatki o varnosti

Toksičnost pri ponavljajočih odmerkih

Pri živalih so primarni tarčni organi vključevali jetra, kostni mozeg in limfatične organe s povezanimi hematološkimi spremembami, ledvice in živčni sistem. Druge opažene spremembe so vključevale učinke na moške in ženske reprodukcijske organe (glejte spodaj) in preneoplastične in neoplastične lezije v jetrih (glejte spodaj). Večina učinkov je bila reverzibilnih do delno reverzibilnih, razen učinkov na jetra in živčni sistem. Pomen ireverzibilnih ugotovitev pri živalih za ljudi je negotov.

Genotoksičnost

Inotuzumab ozogamicin je bil klastogen *in vivo* v kostnem mozgu mišjih samcev. To je skladno z znano indukcijo pretrganja DNK s kaliheamicinom. N-acetil-gama-kaliheamicin dimetilhidrazid (citotoksična učinkovina, ki jo sprošča inotuzumab ozogamicin) je deloval mutageno pri *in vitro* preskusu bakterijske reverzne mutacije (Amesov preskus).

Kancerogenost

Formalnih preskušanj kancerogenosti z inotuzumab ozogamicinom niso izvedli. V preskušanjih toksičnosti so se pri podganah pri približno 0,3-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC razvili hiperplazija ovalnih celic, spremenjena hepatocelična žarišča in hepatocelični adenomi v jetrih. Pri 1 opici so na koncu 26-tedenskega obdobja odmerjanja zaznali žarišče hepatoceličnih sprememb pri približno 3,1-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC. Pomen teh ugotovitev pri živalih za ljudi je negotov.

Škodljiv vpliv na sposobnost razmnoževanja

Uporaba inotuzumab ozogamicina je pri podganjih samicah pri odmerku, ki je toksičen za samice matere (približno 2,3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC), pred parjenjem in v prvem tednu gestacije povzročila toksičnost za zarodek/plod, vključno z zvečano resorpcijo in zmanjšanim številom za življenje sposobnih zarodkov. Odmerek, toksičen za samice matere (približno 2,3-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC), je povzročil tudi upočasnitev rasti ploda, vključno z zmanjšanjem telesne mase ploda in zapoznelo osifikacijo kosti. Rahla upočasnitev rasti ploda pri podganah se je pojavila tudi pri približno 0,4-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC (glejte poglavje 4.6).

Na podlagi nekliničnih ugotovitev velja, da lahko inotuzumab ozogamicin potencialno oslabi sposobnost razmnoževanja in plodnost pri moških in ženskah (glejte poglavje 4.6). V preskušanjih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah so ugotovitve glede ženskih reprodukcijskih organov vključevale atrofijo jajčnikov, maternice, nožnice in mlečne žleze. Odmerek brez opaznega neželenega učinka (NOAEL – *No Observed Adverse Effect Level*) za učinke na ženske reprodukcijske organe pri podganah oziroma opicah je bil približno 2,2- oziroma 3,1-kratnik klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC. V preskušanjih toksičnosti pri ponavljajočih odmerkih pri podganah in opicah so ugotovitve glede moških reprodukcijskih organov vključevale degeneracijo testisov, povezano s hipospermijo in atrofijo prostate in semenjaka. Odmerka NOAEL za

učinke na moške reprodukcijske organe, ki so jih opazili pri približno 0,3-kratniku klinične izpostavljenosti pri ljudeh na podlagi vrednosti AUC, niso ugotovili.

6. FARMACEVTSKI PODATKI

6.1 Seznam pomožnih snovi

saharoza
polisorbat 80
natrijev klorid
trometamol

6.2 Inkompatibilnosti

V primeru pomanjkanja študij kompatibilnosti zdravila ne smemo mešati z drugimi zdravili, razen s tistimi, ki so omenjena v poglavju 6.6.

6.3 Rok uporabnosti

Neodprta viala

5 let

Rekonstituirana raztopina

Zdravilo BESPONSA ne vsebuje bakteriostatičnih konzervansov. Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj. Če rekonstituirane raztopine ne morete uporabiti takoj, jo lahko hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 4 ure. Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

Razredčena raztopina

Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj oziroma hraniti pri sobni temperaturi (20 °C - 25 °C) ali v hladilniku (2 °C - 8 °C). Najdaljši čas od rekonstitucije do konca uporabe mora biti ≤ 8 ur, čas med rekonstitucijo in redčenjem pa ≤ 4 ure. Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

6.4 Posebna navodila za shranjevanje

Shranjujte v hladilniku (2 °C - 8 °C).

Ne zamrzujte.

Shranjujte v originalni škatli za zagotovitev zaščite pred svetlobo.

Za pogoje shranjevanja po rekonstituciji in redčenju zdravila glejte poglavje 6.3.

6.5 Vrsta ovojnine in vsebina

Viala iz rjavega stekla tipa I z zamaškom iz klorobutilne gume in objemno zaporko s snemljivim pokrovčkom, ki vsebuje 1 mg praška.

Ena škatla vsebuje 1 vialo.

6.6 Posebni varnostni ukrepi za odstranjevanje in ravnanje z zdravilom

Navodila za rekonstitucijo, redčenje in uporabo

Za postopke rekonstitucije in redčenja uporabite ustrezno aseptično tehniko. Inotuzumab ozogamicin (ki ima gostoto 1,02 g/ml pri 20 °C/68 °F) je občutljiv na svetlobo in ga je treba med rekonstitucijo, redčenjem in uporabo zaščititi pred ultravijolično svetlobo.

Najdaljši čas od rekonstitucije do konca uporabe mora biti ≤ 8 ur, čas med rekonstitucijo in redčenjem pa ≤ 4 ure.

Rekonstitucija

- Izračunajte odmerek (mg) in število vial zdravila BESPONSA, ki jih potrebujete.
- Eno 1 mg vialo rekonstituirajte s 4 ml vode za injekcije, da dobite raztopino zdravila BESPONSA 0,25 mg/ml za enkratno uporabo.
- Vialo narahlo sučite, da pospešite raztapljanje. Ne stresajte.
- Rekonstituirano raztopino preglejte glede prisotnosti vidnih delcev in obarvanosti. Rekonstituirana raztopina mora biti bistra do rahlo motna, brezbarvna in praktično brez vidnih tujih delcev. Če opazite delce ali obarvanost, je ne uporabite.
- Zdravilo BESPONSA ne vsebuje bakteriostatičnih konzervansov. Rekonstituirano raztopino je treba uporabiti takoj. Če rekonstituirane raztopine ne morete uporabiti takoj, jo lahko hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 4 ure. Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

Redčenje

- Izračunajte potreben volumen rekonstituirane raztopine, da dobite ustrezen odmerek glede na bolnikovo telesno površino. Z brizgo izvlcite to količino iz vial(e). Zaščitite pred svetlobo. Neuporabljeni rekonstituirano raztopino, ki ostane v viali, zavrzite.
- Rekonstituirano raztopino dodajte v infuzijski vsebnik z 9 mg/ml (0,9 %) raztopino natrijevega klorida za injiciranje do skupnega nominalnega volumna 50 ml. Končna koncentracija mora biti od 0,01 do 0,1 mg/ml. Zaščitite pred svetlobo. Priporočljiv je vsebnik za infuzijo iz polivinil klorida (PVC) (ki vsebuje ali ne vsebuje di-(2-etilheksil)ftalata (DEHP)), poliolefina (polipropilena in/ali polietilena) ali etilen-vinil acetata (EVA).
- Infuzijski vsebnik nežno zasukajte, da zmešate razredčeno raztopino. Ne stresajte.
- Razredčeno raztopino je treba uporabiti takoj oziroma hraniti pri sobni temperaturi (20 °C - 25 °C) ali v hladilniku (2 °C - 8 °C). Najdaljši čas od rekonstitucije do konca uporabe mora biti ≤ 8 ur, čas med rekonstitucijo in redčenjem pa ≤ 4 ure. Zaščitite pred svetlobo in ne zamrzujte.

Uporaba

- Če razredčeno raztopino hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C), jo morate pred uporabo pustiti, da se 1 uro segreva na sobni temperaturi (20 °C - 25 °C).
- Filtriranje razredčene raztopine ni potrebno. Če boste razredčeno raztopino kljub temu filtrirali, priporočamo filtre na osnovi polietersulfona (PES), poliviniliden fluorida (PVDF) ali hidrofilnega polisulfona (HPS). Ne uporabljajte filtrov, izdelanih iz najlona ali estra mešane celuloze (MCE – *Mixed Cellulose Ester*).
- Infuzijsko vrečko med infundiranjem zaščitite pred svetlobo s prekrivalom, ki ne prepušča ultravijolične svetlobe (tj. z rumenorjavimi, temnorjavimi ali zelenimi vrečkami ali aluminijasto folijo). Infuzijskega sistema ni treba zaščititi pred svetlobo.
- Razredčeno raztopino infundirajte 1 uro pri sobni temperaturi (20 °C - 25 °C) s hitrostjo 50 ml/h. Zaščitite pred svetlobo. Priporočljivi so infuzijski sistemi, izdelani iz PVC (ki vsebujejo ali ne vsebujejo DEHP), poliolefina (polipropilena in/ali polietilena) ali polibutadiena.

Zdravila BESPONSA ne smemo mešati ali dajati kot infuzijo z drugimi zdravili.

Preglednica 8 prikazuje čase shranjevanja in pogoje rekonstitucije, redčenja in uporabe zdravila BESPONSA.

Preglednica 8. Čas in pogoji shranjevanja za rekonstituirano in razredčeno raztopino zdravila BESPONSA

| ← Najdaljši čas od rekonstitucije do konca uporabe ≤ 8 ur ^a → | | |
|---|---|---|
| Rekonstituirana raztopina | Razredčena raztopina | |
| | po začetku redčenja | uporaba |
| Rekonstituirano raztopino uporabite takoj ali po tem, ko ste jo hranili v hladilniku (2 °C - 8 °C) največ 4 ure. Zaščitite pred svetlobo. Ne zamrzujte. | Razredčeno raztopino uporabite takoj ali po tem, ko ste jo hranili na sobni temperaturi (20 °C - 25 °C) ali v hladilniku (2 °C - 8 °C). Najdaljši čas od rekonstitucije do konca uporabe mora biti ≤ 8 ur, čas med rekonstitucijo in redčenjem pa ≤ 4 ure. Zaščitite pred svetlobo. Ne zamrzujte. | Če razredčeno raztopino hranite v hladilniku (2 °C - 8 °C), jo približno 1 uro pred uporabo prenesite na sobno temperaturo (20 °C - 25 °C). Razredčeno raztopino infundirajte 1 uro pri sobni temperaturi (20 °C - 25 °C) s hitrostjo 50 ml/h. Zaščitite pred svetlobo. |

^a Čas med rekonstitucijo in redčenjem mora biti ≤ 4 ure.

Odstranjevanje

Zdravilo BESPONSA je samo za enkratno uporabo.

Neuporabljeni zdravilo ali odpadni material zavržite v skladu z lokalnimi predpisi.

7. IMETNIK DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgija

8. ŠTEVILKA (ŠTEVILKE) DOVOLJENJA (DOVOLJENJ) ZA PROMET Z ZDRAVILOM

EU/1/17/1200/001

9. DATUM PRIDOBITVE/PODALJŠANJA DOVOLJENJA ZA PROMET Z ZDRAVILOM

Datum prve odobritve: 29. junij 2017

10. DATUM ZADNJE REVIZIJE BESEDILA

16. oktober 2020

Podrobne informacije o zdravilu so objavljene na spletni strani Evropske agencije za zdravila <http://www.ema.europa.eu>.