

**ПРИЛОЖЕНИЕ I**  
**КРАТКА ХАРАКТЕРИСТИКА НА ПРОДУКТА**

## **1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

BESPONSA 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор

## **2. КАЧЕСТВЕН И КОЛИЧЕСТВЕН СЪСТАВ**

Всеки флакон съдържа 1 mg инотузумаб озогамицин (inotuzumab ozogamicin).

След разтваряне (вж. точка 6.6) 1 ml разтвор съдържа 0,25 mg инотузумаб озогамицин.

Инотузумаб озогамицин е конюгат антитяло-лекарство (antibody-drug conjugate, ADC), състоящ се от насочено към CD22 моноклонално антитяло, представляващо рекомбинантен хуманизиран имуноглобулин IgG4 kappa (произведен чрез рекомбинантна ДНК технология в клетки от яйчници на китайски хамстер), което е ковалентно свързано с N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид.

За пълния списък на помощните вещества вижте точка 6.1.

## **3. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат)

Бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса или прах

## **4. КЛИНИЧНИ ДАННИ**

### **4.1 Терапевтични показания**

BESPONSA е показан като монотерапия за лечение на възрастни с рецидивираща или рефрактерна CD22-положителна прекурсорна В-клетъчна остра лимфобластна левкемия (ОЛЛ). Възрастни пациенти с положителна за Филадельфийска хромозома (Ph<sup>+</sup>) рецидивираща или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ трябва да са претърпели неуспех с лечението с поне 1 инхибитор на тирозин киназа (tyrosine kinase inhibitor, ТКИ).

### **4.2 Дозировка и начин на приложение**

BESPONSA трябва да се прилага под наблюдението на лекар с опит в употребата на противораково лечение и при наличие на условия за незабавно извършване на пълна ресусцитация. Когато се обмисля употребата на BESPONSA като лечение за рецидивираща или рефрактерна В-клетъчна ОЛЛ, преди започване на лечението се изисква положителен резултат за CD22 > 0%, получен с използване на валидиран и чувствителен тест (вж. точка 5.1).

При пациентите с циркулиращи лимфобласти, циторедукция с комбинация на хидроксиурея, стероиди и/или винкристин до брой на периферните бласти  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$  се препоръчва преди първата доза.

Преди приложение се препоръчва премедикация с кортикостероиди, антипиретици и антихистамини (вж. точка 4.4).

При пациентите с висок туморен товар, преди приложение се препоръчва премедикация за понижаване на нивата на пикочна киселина и хидратация (вж. точка 4.4).

Пациентите трябва да се наблюдават по време на и поне 1 час след края на инфузията за симптоми на реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.4).

## Дозировка

BESPONSA трябва да се прилага в 3- до 4-седмични цикли.

При пациентите, които преминават към трансплантация на хемопоетични стволови клетки (haematopoietic stem cell transplant, HSCT), препоръчителната продължителност на лечението е 2 цикъла. Може да се обмисли трети цикъл при пациентите, които не постигнат пълна ремисия (complete remission, CR) или пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване (complete remission with incomplete haematological recovery, CRi) и отрицателен резултат за минимално остатъчно заболяване (МОЗ) след 2 цикъла (вж. точка 4.4). При пациентите, които не продължават към HSCT, могат да бъдат приложени най-много 6 цикъла. При всички пациенти, които не постигнат CR/CRi в рамките на 3 цикъла, лечението трябва да се прекрати.

В таблица 1 са посочени препоръчителните схеми на прилагане.

За първия цикъл препоръчителната обща доза BESPONSA за всички пациенти е 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложена, разделена на 3, на ден 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Цикъл 1 е с продължителност 3 седмици, но може да бъде удължен до 4 седмици, ако пациентът постигне CR/CRi, и/или за да се даде възможност за възстановяване от токсичност.

За следващите цикли препоръчителната обща доза BESPONSA е 1,5 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложена, разделена на 3, на ден 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) за пациентите, които постигнат CR/CRi, или 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложена, разделена на 3, на ден 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) за пациентите, които не постигнат CR/CRi. Следващите цикли са с продължителност 4 седмици.

**Таблица 1. Схема на прилагане за цикъл 1 и следващите цикли в зависимост от отговора към лечението**

	Ден 1	Ден 8 <sup>a</sup>	Ден 15 <sup>a</sup>
<b>Схема на прилагане за цикъл 1</b>			
<b>Всички пациенти:</b>			
Доза (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Продължителност на цикъла	21 дни <sup>b</sup>		
<b>Схема на прилагане за следващите цикли в зависимост от отговора към лечението</b>			
<b>Пациенти, които са постигнали CR<sup>b</sup> или CRi<sup>c</sup>:</b>			
Доза (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Продължителност на цикъла	28 дни <sup>d</sup>		
<b>Пациенти, които не са постигнали CR<sup>b</sup> или CRi<sup>c</sup>:</b>			
Доза (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Продължителност на цикъла	28 дни <sup>d</sup>		

Съкращения: ANC = абсолютен брой на неутрофилите; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване.

<sup>a</sup> +/- 2 дни (поддържайте най-малко 6 дни между дозите).

<sup>b</sup> За пациентите, които постигнат CR/CRi, и/или за да се даде възможност за възстановяване от токсичност, продължителността на цикъла може да бъде удължена до 28 дни (т.е. 7-дневен интервал без лечение, започващ на ден 21).

<sup>b</sup> CR се дефинира като < 5% бласти в костния мозък и липса на левкемични бласти в периферната кръв, пълно възстановяване на броя кръвни клетки в периферната кръв (тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$  и ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) и отшумяване на екстрамедуларно заболяване.

<sup>c</sup> CRi се дефинира като < 5% бласти в костния мозък и липса на левкемични бласти в периферната кръв, непълно възстановяване на броя кръвни клетки в периферната кръв (тромбоцити  $< 100 \times 10^9/l$  и/или ANC  $< 1 \times 10^9/l$ ) и отшумяване на екстрамедуларно заболяване.

<sup>d</sup> 7-дневен интервал без лечение, започващ на ден 21.

## Промени на дозата

Може да са необходими промени на дозата на BESPONSA въз основа на индивидуалната безопасност и поносимост (вж. точка 4.4). Овластяването на някои нежелани лекарствени реакции може да изисква прекъсване на приложението и/или понижени на дозата или окончателно прекратяване на приложението на BESPONSA (вж. точки 4.4 и 4.8). Ако дозата бъде понижена поради свързана с BESPONSA токсичност, не трябва да се повишава отново.

В таблица 2 и таблица 3 са представени указания за промени на дозата съответно при хематологична и нехематологична токсичност. Приложението на дозите BESPONSA в рамките на лечебния цикъл (т.е. ден 8 и/или 15) не трябва да се прекъсва поради неутропения или тромбоцитопения, но прекъсване в рамките на цикъла се препоръчва при нехематологична токсичност.

**Таблица 2. Промени на дозата при хематологична токсичност в началото на цикъл на лечение (ден 1)**

Хематологична токсичност	Токсичност и промяна(ени) на дозата
Стойности преди лечението с BESPONSA:	
ANC е $\geq 1 \times 10^9/l$	Ако ANC се понижи, прекъснете следващия цикъл на лечение до възстановяване на ANC до $\geq 1 \times 10^9/l$ .
Броят на тромбоцитите е $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Ако броят на тромбоцитите се понижи, прекъснете следващия цикъл на лечение, докато броят им се възстанови до $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
ANC е $< 1 \times 10^9/l$ и/или броят на тромбоцитите е $< 50 \times 10^9/l^a$	Ако ANC и/или броят на тромбоцитите се понижи, прекъснете следващия цикъл на лечение до настъпването на поне едно от долупосочените: - ANC и броят на тромбоцитите се възстановят поне до изходните нива за предходния цикъл или - ANC се възстанови до $\geq 1 \times 10^9/l$ и броят на тромбоцитите се възстанови до $\geq 50 \times 10^9/l^a$ или - стабилното или подобреното състояние (въз основа на най-скорошната оценка на костния мозък) и намалението на ANC и броя на тромбоцитите се счита, че се дължи на подлежащото заболяване (а не на свързана с BESPONSA токсичност).

Съкращение: ANC = абсолютен брой на неутрофилите.

<sup>a</sup> Броят на тромбоцитите, използван за дозирането, трябва да е независим от кръвна трансфузия.

**Таблица 3. Промени на дозата при нехематологична токсичност, по което и да е време на лечението**

<b>Нехематологична токсичност</b>	<b>Промяна(ени) на дозата</b>
VOD/SOS или друга сериозна чернодробна токсичност	Прекратете окончателно лечението (вж. точка 4.4).
Общ билирубин $> 1,5 \times \text{ULN}$ и AST/ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$	Прекъснете приложението до възстановяване на общия билирубин до $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ и AST/ALT до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ преди всяка доза, освен ако не се дължи на болест на Gilbert или хемолиза. Прекратете окончателно лечението, ако общият билирубин не се възстанови до $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ или AST/ALT не се възстанови до $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (вж. точка 4.4).
Реакция, свързана с инфузията	Прекъснете инфузията и приложете подходящо лечение. В зависимост от тежестта на свързаната с инфузията реакция, обмислете прекратяване на инфузията или прилагане на стероиди и антихистамини. При тежки или животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията, прекратете окончателно лечението (вж. точка 4.4).
Нехематологична токсичност степен $\geq 2^a$ (свързана с BESPONSA)	Прекъснете лечението до възстановяване до степен 1 или до стойностите от преди започване на лечението преди всяко приложение.

Съкращения: ALT = аланин аминотрансфераза; AST = аспартат аминотрансфераза; ULN = горна граница на нормата; VOD/SOS = венооклузивно заболяване/синдром на синусоидална обструкция.

<sup>a</sup> Степента на тежест е в съответствие с общите терминологични критерии за нежелани събития на Националния онкологичен институт на САЩ версия 3.0 (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE version 3.0).

В таблица 4 са посочени указанията за промени на дозата в зависимост от продължителността на прекъсванията на приложението поради токсичност.

**Таблица 4. Промени на дозата в зависимост от продължителността на прекъсването на приложението поради токсичност**

<b>Продължителност на прекъсването на приложението поради токсичност</b>	<b>Промяна(ени) на дозата</b>
$< 7$ дни (в рамките на цикъл)	Прекъснете следващото приложение (поддържайте най-малко 6 дни между приложенията).
$\geq 7$ дни	Пропуснете следващата доза в рамките на цикъла.
$\geq 14$ дни	След постигане на подходящо възстановяване, намалете общата доза с 25% за следващия цикъл. Ако е необходима допълнителна промяна на дозата, намалете броя на дозите до 2 на цикъл за следващите цикли. Ако понижението с 25% на общата доза, последвано от понижението до 2 дози на цикъл, не се понася, прекратете окончателно лечението.
$> 28$ дни	Обмислете окончателно прекратяване на приложението на BESPONSA.

#### Специални популации

##### *Старческа възраст*

Не е необходима корекция на началната доза въз основа на възрастта (вж. точка 5.2).

##### *Чернодробно увреждане*

Не е необходима корекция на началната доза при пациентите с чернодробно увреждане,

определено чрез общ билирубин  $\leq 1,5 \times$  горната граница на нормата (ULN) и аспартат аминотрансфераза (AST)/аланин аминотрансфераза (ALT)  $\leq 2,5 \times$  ULN (вж. точка 5.2). Налична е ограничена информация за безопасност при пациентите с общ билирубин  $> 1,5 \times$  ULN и AST/ALT  $> 2,5 \times$  ULN преди приложението. Прекъснете приложението до възстановяване на общия билирубин до  $\leq 1,5 \times$  ULN и AST/ALT до  $\leq 2,5 \times$  ULN преди всяка доза, освен ако не се дължи на синдром на Gilbert или хемолиза. Прекратете окончателно лечението, ако общият билирубин не се възстанови до  $\leq 1,5 \times$  ULN или AST/ALT не се възстанови до  $\leq 2,5 \times$  ULN (вж. таблица 3 и точка 4.4).

#### *Бъбречно увреждане*

Не е необходима корекция на началната доза при пациентите с лека, умерена или тежка степен на бъбречно увреждане (креатининов клирънс [CL<sub>cr</sub>] съответно 60-89 ml/min, 30-59 ml/min или 15-29 ml/min) (вж. точка 5.2). Безопасността и ефикасността на BESPONSA не са проучени при пациентите с терминална бъбречна недостатъчност.

#### *Педиатрична популация*

Безопасността и ефикасността на BESPONSA при деца (на възраст от 0 до <18 години) не са установени. Наличните понастоящем данни са описани в точки 4.8, 5.1 и 5.2, но препоръки за дозировката не могат да бъдат дадени.

#### Начин на приложение

BESPONSA е предназначен за интравенозно приложение. Инфузията трябва да се приложи в продължение на 1 час.

BESPONSA не бива да се прилага като интравенозно струйно вливане или болус.

Преди приложение BESPONSA трябва да се разтвори и разреди. За указания относно разтварянето и разреждането на BESPONSA преди приложение вижте точка 6.6.

### **4.3 Противопоказания**

- Свръхчувствителност към активното вещество или към някое от помощните вещества, изброени в точка 6.1.
- Пациенти, при които е наблюдавано предходно потвърдено тежко или настоящо венооклузивно чернодробно заболяване/синдром на синусоидална обструкция (venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome, VOD/SOS).
- Пациенти с тежко настоящо чернодробно заболяване (напр. цироза, нодуларна регенеративна хиперплазия, активен хепатит).

### **4.4 Специални предупреждения и предпазни мерки при употреба**

#### Проследимост

За да се подобри проследимостта на биологичните лекарствени продукти, името и партидният номер на приложения продукт трябва ясно да се записват.

#### Хепатотоксичност, включително VOD/SOS

Съобщава се за хепатотоксичност, включително тежко, животозастрашаващо, а понякога и летално венооклузивно чернодробно заболяване/синдром на синусоидална обструкция (VOD/SOS) при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, получаващи BESPONSA (вж. точка 4.8). BESPONSA значитимо повишава риска от VOD/SOS над този на стандартните

химиотерапевтични режими в тази популация пациенти. Рискът е най-значим при пациентите, на които след това се извършва HSCT.

В подгрупите по-долу съобщената честота на VOD/SOS след HSCT е  $\geq 50\%$ :

- пациентите, които са получили HSCT кондициониращ режим, включващ 2 алкилиращи средства;
- пациенти на възраст  $\geq 65$  години и
- пациенти със серумен билирубин  $\geq$  ULN преди HSCT.

Използването на HSCT кондициониращи режими, включващи 2 алкилиращи средства, трябва да се избягва. Трябва да се извърши внимателна оценка на съотношението полза/риск преди прилагане на BESPONSA на пациенти, при които използването в бъдеще на HSCT кондициониращи режими, включващи 2 алкилиращи средства, вероятно ще е неизбежно.

При пациенти, при които серумният билирубин преди HSCT е  $\geq$  ULN, HSCT след лечение с BESPONSA трябва да се извърши само след внимателна оценка на съотношението полза/риск. Ако тези пациенти преминават към HSCT, трябва да се проследяват внимателно за признаци и симптоми на VOD/SOS (вж. точка 4.2).

Други свързани с пациентите фактори, които изглеждат свързани с повишен риск от VOD/SOS след HSCT, включват предходна HSCT, възраст  $\geq 55$  години, анамнеза за чернодробно заболяване и/или хепатит преди лечението, по-късни линии на спасителна терапия и по-голям брой цикли на лечение.

Необходима е внимателна оценка преди прилагането на BESPONSA при пациенти с предходна HSCT. В клинични проучвания при пациентите с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, лекувани с BESPONSA, няма пациенти с извършена HSCT в рамките на предходните 4 месеца.

Преди лечение с BESPONSA трябва да се извърши внимателна оценка (напр. ултразвуково сканиране, изследване за вирусен хепатит) на пациентите с анамнеза за чернодробно заболяване, за да се изключи тежко настоящо чернодробно заболяване (вж. точка 4.3).

Поради риска от VOD/SOS при пациенти, които преминават към HSCT, препоръчителната продължителност на лечението с инотузумаб озогамицин е 2 цикъла; може да се обмисли трети цикъл за тези пациенти, които не постигнат CR или CRi и отрицателен резултат за MRD след 2 цикъла (вж. точка 4.2).

Трябва да се извършва внимателно проследяване за признаци и симптоми на VOD/SOS при всички пациенти, особено след HSCT. Признаците може да включват повишения на общия билирубин, хепатомегалия (която може да е болезнена), бързо повишаване на теглото и асцит. При проследяване само на общия билирубин може да не бъдат идентифицирани всички пациенти с риск от VOD/SOS. При всички пациенти трябва да се проследяват чернодробните показатели, включващи ALT, AST, общ билирубин и алкална фосфатаза, преди и след всяка доза BESPONSA. При пациентите, при които се наблюдават отклонения в чернодробните показатели, те, както и клиничните признаци и симптоми на хепатотоксичност, трябва по-често да се проследяват. При пациентите, които преминават към HSCT, чернодробните показатели трябва да се проследяват внимателно през първия месец след HSCT, след което не толкова често, в съответствие със стандартната медицинска практика. При повишение на стойностите на чернодробните показатели може да е необходимо прекъсване на приложението, намаляване на дозата или окончателно прекратяване на приложението на BESPONSA (вж. точка 4.2).

Лечението трябва да се прекрати окончателно при поява на VOD/SOS (вж. точка 4.2). Ако се наблюдава тежко VOD/SOS, пациентът трябва да се лекува съгласно стандартната медицинска практика.

### Миелосупресия/цитопении

При пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се съобщава за неутропения, тромбоцитопения, анемия, левкопения, фебрилна неутропения, лимфопения и панцитопения, някои от които са били животозастрашаващи (вж. точка 4.8).

При някои от пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се съобщава за усложнения, които са свързани с неутропения и тромбоцитопения (включително съответно инфекции и кървене/хеморагия) (вж. точка 4.8).

Пълната кръвна картина трябва да се проследява преди всяка доза BESPONSA и трябва да се следи за признаци и симптоми на инфекция по време на лечението и след HSCT (вж. точка 5.1), кървене/хеморагия и други ефекти на миелосупресия по време на лечението. Трябва да се приложат необходимите профилактични антиинфекциозни средства и да се извършат изследвания за проследяване по време и след лечението.

Лечението на тежка инфекция, кървене/хеморагия и други ефекти на миелосупресия, включително тежка неутропения или тромбоцитопения, може да изисква прекъсване на приложението, понижаване на дозата или прекратяване на лечението (вж. точка 4.2).

### Реакции, свързани с инфузията

При пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се съобщава за реакции, свързани с инфузията (вж. точка 4.8).

Преди приложение се препоръчва премедикация с кортикостероиди, антипиретици и антихистамини (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да се наблюдават внимателно поне 1 час след края на инфузията за потенциална поява на реакции, свързани с инфузията, включително симптоми, като хипотония, топли вълни или проблеми с дишането. Ако се появи реакция, свързана с инфузията, трябва да се прекъсне инфузията и да се приложи подходящо лечение. В зависимост от тежестта на свързаната с инфузията реакция, трябва да се обмисли прекратяване на инфузията или прилагане на стероиди и антихистамини (вж. точка 4.2). При тежки или животозастрашаващи реакции, свързани с инфузията, трябва да се прекрати окончателно лечението (вж. точка 4.2).

### Синдром на туморен лизис (TLS)

При пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се съобщава за TLS, който може да е животозастрашаващ или летален (вж. точка 4.8).

При пациентите с висок туморен товар преди приложение се препоръчва премедикация за понижаване на нивата на пикочна киселина и хидратация (вж. точка 4.2).

Пациентите трябва да бъдат наблюдавани за признаци и симптоми на TLS и да им се прилага лечение съгласно стандартната медицинска практика.

### Удължаване на QT интервала

При пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се съобщава за удължаване на QT интервала (вж. точки 4.8 и 5.2).

BESPONSA трябва да се прилага с повишено внимание при пациентите с анамнеза или предразположение към удължаване на QT интервала, които приемат лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала (вж. точка 4.5), както и при пациентите с електролитни нарушения. Трябва да се направят ЕКГ и изследвания на електролитите преди



започване на лечението и те трябва да се проследяват периодично по време на лечението (вж. точки 4.8 и 5.2).

#### Повишена амилаза и липаза

При пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се съобщава за повишена амилаза и липаза (вж. точка 4.8).

Пациентите трябва да бъдат проследявани за повишение на амилаза и липаза. Трябва да се извърши оценка за потенциално хепатобилиарно заболяване и да се проведе лечение в съответствие със стандартната медицинска практика.

#### Имунизации

Безопасността на имунизациите с живи противовирусни ваксини по време на или след лечението с BESPONSA не е проучвана. Имунизация с живи противовирусни ваксини не се препоръчва в рамките на поне 2 седмици преди началото на лечението с BESPONSA, по време на лечението и до възстановяване на В лимфоцитите, след последния цикъл на лечение.

#### Помощни вещества

##### *Натрий*

Този лекарствен продукт съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 mg инотузумаб озогамицин, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

Този лекарствен продукт може допълнително да се приготви за приложение с разтвори, съдържащи натрий (вж. точки 4.2 и 6.6) и това трябва да се взема предвид във връзка с общия натрий от всички източници, който ще бъде приложен на пациента.

#### **4.5 Взаимодействие с други лекарствени продукти и други форми на взаимодействие**

Не са провеждани проучвания за взаимодействия (вж. точка 5.2).

Въз основа на *in vitro* данни едновременното приложение на инотузумаб озогамицин с инхибитори или индуктори на лекарство-метаболизиращите ензими цитохром Р450 (СYP) или уридин дифосфат-глюкуронилтрансфераза (UGT) има малка вероятност да променят експозицията на N-ацетил-гама-калехеамицин диметилхидразид. В допълнение на това, има малка вероятност инотузумаб озогамицин и N-ацетил-гама-калехеамицин диметилхидразид да променят експозицията на субстрати на СYP изоензимите и N-ацетил-гама-калехеамицин диметилхидразид има малка вероятност да промени експозицията на субстратите на UGT ензимите или основните лекарствени транспортери.

При пациентите, получаващи инотузумаб озогамицин, се наблюдава удължаване на QT интервала (вж. точки 4.4). Поради това едновременната употреба на инотузумаб озогамицин с лекарствени продукти, за които е известно, че удължават QT интервала или индуцират Torsades de Pointes, трябва да се обмисли внимателно. Трябва да се проследява QT интервала при комбинации на такива лекарствени продукти (вж. точки 4.4, 4.8 и 5.2).

#### **4.6 Фертилитет, бременност и кърмене**

##### Жени с детероден потенциал/контрацепция при мъже и жени

Жените с детероден потенциал трябва да избягват забременяване, докато им се прилага BESPONSA.

Жените с детероден потенциал трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с BESPONSA и поне 8 месеца след последната доза. Мъжете, които имат партньорки с детероден потенциал, трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение с BESPONSA и поне 5 седмици след последната доза.

### Бременност

Липсват данни при бременни жени, използващи инотузумаб озогамицин. Въз основа на неклиничните данни за безопасност, инотузумаб озогамицин може да предизвика ембриофетално увреждане, когато се прилага при бременни жени. Проучванията при животни показват репродуктивна токсичност (вж. точка 5.3).

BESPONSA не трябва да се използва по време на бременност, освен ако потенциалната полза за майката не превишава потенциалните рискове за фетуса. При бременните жени или пациентките, които забременеят, докато получават инотузумаб озогамицин, или лекуваните пациенти от мъжки пол като партньори на бременни жени, трябва да се оцени потенциалният риск за фетуса.

### Кърмене

Липсват данни за наличието на инотузумаб озогамицин или неговите метаболити в кърмата, ефектите върху кърмачето или производството на кърма. Поради потенциала за нежелани реакции при кърмачето, жените не трябва да кърмят по време на лечението с BESPONSA и поне 2 месеца след последната доза (вж. точка 5.3).

### Фертилитет

Въз основа на неклиничните данни, фертилитетът при мъжете и жените може да се компрометира от лечението с инотузумаб озогамицин (вж. точка 5.3). Липсва информация относно фертилитета при пациенти. Както мъжете, така и жените трябва да потърсят съвет за запазване на фертилитета преди лечението.

## **4.7 Ефекти върху способността за шофиране и работа с машини**

BESPONSA има умерено влияние върху способността за шофиране и работа с машини. Пациентите могат да усетят умора по време на лечението с BESPONSA (вж. точка 4.8). Поради това се препоръчва повишено внимание при шофиране или работа с машини.

## **4.8 Нежелани лекарствени реакции**

### Резюме на профила на безопасност

Най-честите ( $\geq 20\%$ ) нежелани реакции са тромбоцитопения (51%), неутропения (49%), инфекция (48%), анемия (36%), левкопения (35%), умора (35%), кървене (33%), пирексия (32%), гадене (31%), главоболие (28%), фебрилна неутропения (26%), повишени трансминази (26%), болка в корема (23%), повишена гама-глутамилтрансфераза (21%) и хипербилирубинемия (21%).

При пациентите, които получават BESPONSA, най-честите ( $\geq 2\%$ ) сериозни нежелани реакции са инфекция (23%), фебрилна неутропения (11%), кървене (5%), коремна болка (3%), пирексия (3%), VOD/SOS (2%) и умора (2%).

### Табличен списък на нежеланите реакции

В таблица 5 са представени нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, получавали BESPONSA.

Нежеланите реакции са представени по системо-органен клас (СОК) и категории по честота, дефинирани чрез използване на следната конвенция: много чести ( $\geq 1/10$ ), чести ( $\geq 1/100$  до  $< 1/10$ ), нечести ( $\geq 1/1\ 000$  до  $< 1/100$ ), редки ( $\geq 1/10\ 000$  до  $< 1/1\ 000$ ), много редки ( $< 1/10\ 000$ ), с неизвестна честота (от наличните данни не може да бъде направена оценка). При всяко групиране в зависимост от честотата, нежеланите реакции са изброени в низходящ ред по отношение на тяхната сериозност.

**Таблица 5. Нежелани реакции, съобщени при пациенти с рецидивираща или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, получавали BESPONSA**

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Инфекции и инфестации	Инфекция (48%) <sup>a</sup> (включва сепсис и бактериемия [17%], гъбична инфекция [9%], инфекция на долните дихателни пътища [12%], инфекция на горните дихателни пътища [12%], бактериална инфекция [1%], вирусна инфекция [7%], стомашно-чревна инфекция [4%], кожна инфекция [4%])	
Нарушения на кръвта и лимфната система	Фебрилна неутропения (26%) Неутропения (49%) Тромбоцитопения (51%) Левкопения (35%) Лимфопения (18%) Анемия (36%)	Панцитопения <sup>b</sup> (2%)
Нарушения на имунната система		Свърхчувствителност (1%)
Нарушения на метаболизма и храненето	Намален апетит (12%)	Синдром на туморен лизис (2%) Хиперурекемия (4%)
Нарушения на нервната система	Главоболие (28%)	
Съдови нарушения	Хеморагия <sup>b</sup> (33%) (включва кървене в централната нервна система [1%], кървене в горните отдели на стомашно-чревния тракт [6%], кървене в долните отдели на стомашно-чревния тракт [4%], епистаксис [15%])	
Стомашно-чревни нарушения	Коремна болка (23%) Повръщане (15%) Диария (17%) Гадене (31%) Стоматит (13%) Запек (17%)	Асцит (4%) Раздуване на корема (6%)
Хепатобилиарни нарушения	Хипербилирубинемия (21%) Повишени трансаминази (26%) Повишена GGT (21%)	VOD/SOS (3% [преди HSCT]) <sup>c</sup>
Общи нарушения и ефекти на мястото на приложение	Пирексия (32%) Умора (35%) Втрисане (11%)	

Системо-органен клас по MedDRA	Много чести	Чести
Изследвания	Повишена алкална фосфатаза (13%)	Удължен QT интервал на ЕКГ (1%) Повишена амилаза (5%) Повишена липаза (9%)
Наранявания, отравяния и усложнения, възникнали в резултат на интервенции	Реакция, свързана с инфузията (10%)	

Нежеланите реакции включват появяващи се по време на лечението събития по каквато и да е причина, появили се на или след ден 1 на цикъл 1 в рамките на 42 дни след последната доза на BESPONSA, но преди започване на ново противораково лечение (включително HSCT).

Предпочитаните термини са получени чрез използване на Медицински речник за регулаторни дейности (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) версия 19.1.

Съкращения: ALL = остра лимфобластна левкемия; VOD/SOS = венооклузивно чернодробно заболяване/синдром на синусоидална обструкция; ЕКГ = електрокардиограма;

GGT = гама-глутамилтрансфераза; HSCT = трансплантация на хемопоеични стволови клетки.

<sup>a</sup> „Инфекция“ включва и други видове инфекции (11%). Забележка: пациентите може да са имали > 1 вид инфекция

<sup>b</sup> „Панцитопения“ включва следните съобщени предпочитани термини: костномозъчна недостатъчност, фебрилна костномозъчна аплазия и панцитопения.

<sup>b</sup> „Кървене“ включва и други видове кървене (17%). Забележка: пациентите може да са имали > 1 вид кървене.

<sup>г</sup> „VOD/SOS“ включва 1 допълнителен пациент с VOD, появило се на ден 56 без подлагане на HSCT. VOD/SOS се съобщава също при 18 пациенти след последващ HSCT.

#### Описание на избрани нежелани реакции

##### *Хепатотоксичност, включително VOD/SOS*

В основното клинично проучване (N = 164) се съобщава за VOD/SOS при 23 (14%) пациенти, включително 5 (3%) пациенти по време на лечението по проучването или при проследяването без междуременно подлагане на HSCT. При 79-те пациенти, които преминават към последваща HSCT (8, от които получават допълнителна спасителна терапия след терапия с BESPONSA преди да се премине към HSCT), VOD/SOS се съобщава при 18 (23%) пациенти. Пет от 18 събития на VOD/SOS, наблюдавани след HSCT, са летални (вж. точка 5.1).

Съобщава се за VOD/SOS до 56 дни след последната доза инотузумаб озогамицин без подлагане на HSCT. Медианата на времето от HSCT до появата на VOD/SOS е 15 дни (диапазон: 3-57 дни). От 5-мата пациенти, получили VOD/SOS по време на лечението с инотузумаб озогамицин, но без междуременно подлагане на HSCT, 2-ма пациенти са били подложени на HSCT преди лечението с BESPONSA.

При пациентите, които преминават към HSCT след лечение с BESPONSA, се съобщава за VOD/SOS при 5/11 (46%) пациенти, подложени на HSCT както преди, така и след лечението с BESPONSA и 13/68 (19%) пациенти, които са подложени на HSCT само след лечението с BESPONSA.

По отношение на другите рискови фактори, VOD/SOS се съобщава при 6/11 (55%) пациенти, получили HSCT кондициониращ режим, включващ 2 алкилиращи средства и 9/53 (17%) пациенти, получили HSCT кондициониращ режим, включващ 1 алкилиращо средство, 7/17 (41%) пациенти, които са на възраст  $\geq 55$  години и 11/62 (18%) пациенти, които са < 55 години, както и 7/12 (58%) пациенти със серумен билирубин  $\geq$  ULN преди HSCT и 11/67 (16%) пациенти със серумен билирубин < ULN преди HSCT.

В основното проучване (N = 164) се съобщава за хипербилирубинемия и повишени трансминази при съответно 35 (21%) и 43 (26%) пациенти. Съобщава се за хипербилирубинемия степен  $\geq 3$  и повишени трансминази при съответно 9 (6%) и

11 (7%) пациенти. Медианата на времето до поява на хипербилирубинемия и повишени трансминази е съответно 73 дни и 29 дни.

За клиничното лечение на хепатотоксичност, включително VOD/SOS, вижте точка 4.4.

#### *Миелосупресия/цитопении*

В основното проучване (N = 164) тромбоцитопения и неутропения се съобщават при съответно 83 (51%) и 81 (49%) пациенти. Съобщава се за тромбоцитопения степен 3 и неутропения при съответно 23 (14%) и 33 (20%) пациенти. Получени са съобщения за тромбоцитопения степен 4 и неутропения при съответно 46 (28%) и 45 (27%) пациенти. Фебрилна неутропения, която може да е животозастрашаваща, се съобщава при 43 (26%) пациенти.

За клиничното лечение на миелосупресия/цитопении вижте точка 4.4.

#### *Инфекции*

В основното проучване (N = 164) инфекции, включително сериозни инфекции, някои от които животозастрашаващи или летални, се съобщават при 79 (48%) пациенти. Честотата на конкретни инфекции е: сепсис и бактериемия (17%), инфекция на долните дихателни пътища (12%), инфекция на горните дихателни пътища (12%), гъбична инфекция (9%), вирусна инфекция (7%), стомашно-чревна инфекция (4%), кожна инфекция (4%) и бактериална инфекция (1%). Съобщава се за летални инфекции, включително пневмония, неутропеничен сепсис, сепсис, септичен шок и сепсис, причинен от *Pseudomonas* при 8 (5%) пациенти.

За клиничното лечение на инфекциите вижте точка 4.4.

#### *Кървене/хеморагия*

В основното проучване (N = 164) се съобщава за случаи на кървене/хеморагия, предимно леки по тежест, при 54 (33%) пациенти. Честотата на конкретни случаи на кървене/хеморагия е: епистаксис (15%), хеморагия в горните отдели на стомашно-чревния тракт (6%), хеморагия в долните отдели на стомашно-чревния тракт (4%) и хеморагия в централната нервна система (ЦНС) (1%). Случаи на кървене/хеморагия степен 3/4 се съобщават при 8/164 (5%) пациенти. Съобщен е един случай на кървене/хеморагия степен 5 (интраабдоминална хеморагия).

За клиничното лечение на случаите на кървене/хеморагия вижте точка 4.4.

#### *Реакции, свързани с инфузията*

В основното проучване (N = 164) реакции, свързани с инфузията, се съобщават при 17 (10%) пациенти. Всички събития са с тежест степен  $\leq 2$ . Реакциите, свързани с инфузията, обикновено се проявяват през цикъл 1 и скоро след края на инфузията с инотузумаб озогамидин и отзвучават спонтанно или с лечение.

За клиничното лечение на реакциите, свързани с инфузията, вижте точка 4.4.

#### *Синдром на туморен лизис (TLS)*

В основното проучване (N = 164) TLS, който може да е животозастрашаващ или летален, се съобщава при 4/164 (2%) пациенти. TLS степен 3/4 се съобщава при 3 (2%) пациенти. TLS се наблюдава скоро след края на инфузията с инотузумаб озогамидин и отзвучава след лечение.

За клиничното лечение на TLS вижте точка 4.4.

### *Удължаване на QT интервала*

В основното проучване (N = 164) максимално удължаване на QT интервала, коригиран за сърдечната честота с използване на формулата на Fridericia (QTcF),  $c \geq 30$  ms и  $\geq 60$  ms от изходно ниво е измерено при съответно 30/162 (19%) и 4/162 (3%) пациенти. Удължаване на QTcF интервала  $> 450$  ms се наблюдава при 26/162 (16%) пациенти. При нито един от пациентите не се наблюдава повишение на QTcF интервала  $> 500$  ms. Удължаване на QT интервала степен 2 се съобщава при 2/164 (1%) пациенти. Няма съобщения за удължаване на QT интервала степен  $\geq 3$  или случаи на Torsades de Pointes.

За периодичното проследяване на ЕКГ и нивата на електролитите вижте точка 4.4.

### *Повишена амилаза и липаза*

В основното проучване (N = 164) се съобщава за повишена амилаза и липаза при съответно 8 (5%) и 15 (9%) пациенти. Съобщава се за повишение на амилаза и липаза степен  $\geq 3$  при съответно 3 (2%) и 7 (4%) пациенти.

За периодичното проследяване на повишените амилаза и липаза вижте точка 4.4.

### Имуногенност

В клинични проучвания на инотузумаб озогамидин при възрастни пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, 7/236 (3%) пациенти са с положителен резултат при изследване за анти-инотузумаб озогамидин антители (ADA). Никой от пациентите не е с положителен резултат за неутрализиращи ADA. При пациентите с положителен резултат за ADA не се наблюдава ефект върху клирънса of BESPONSA въз основа на популационен фармакокинетичен анализ. Броят на пациентите с положителен резултат за ADA е прекалено малък, за да се оцени влиянието на ADA върху ефикасността и безопасността.

В клиничното проучване ITCC-059 на инотузумаб озогамидин при педиатрични пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ (N = 51) честотата на ADA срещу инотузумаб озогамидин е 0%.

### Педиатрична популация

BESPONSA е оценен при 53 педиатрични пациенти на възраст  $\geq 1$  и  $< 18$  години с рецидивираща или рефрактерна CD22-положителна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ в проучване ITCC-059 (вж. точка 5.1).

Най-честите нежелани реакции ( $> 30\%$ ) в педиатричното проучване ITCC-059 са тромбоцитопения (60%), пирексия (52%), анемия (48%), повръщане (48%), неутропения (44%), инфекция (44%), хеморагия (40%), фебрилна неутропения (32%), гадене (32%), коремна болка (32%) в кохортата във фаза 1 и пирексия (46%), тромбоцитопения (43%), анемия (43%), повръщане (43%), неутропения (36%), левкопения (36%), гадене (32%), инфекция (32%), повишени трансаминази (32%) и хеморагия (32%) в кохортата във фаза 2.

В кохортата във фаза 1 2/25 (8,0%) пациенти са с VOD (никой от тях не е получил трансплантация), а в кохортата във фаза 2 6/28 (21,4%) пациенти са с VOD, като честотата на VOD след HSCT е 5/18 (27,8% [95% CI: 9,69-53,48]). 1 8/25 пациенти (32%) в кохортата във фаза 1 и 18/28 (64%) в кохортата във фаза 2 получават последваща HSCT. Смъртността след HSCT без рецидив е съответно 2/8 (25%) и 5/18 (28%) в кохортата във фаза 1 и кохортата във фаза 2.

### Съобщаване на подозирани нежелани реакции

Съобщаването на подозирани нежелани реакции след разрешаване за употреба на лекарствения

продукт е важно. Това позволява да продължи наблюдението на съотношението полза/риск за лекарствения продукт. От медицинските специалисти се изисква да съобщават всяка подозирана нежелана реакция чрез национална система за съобщаване, посочена в [Приложение V](#).

## 4.9 Предозиране

В клинични проучвания при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ максималните единични и многократни дози инотузумаб озогамин са съответно 0,8 mg/m<sup>2</sup> и 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложени, разделени на 3, на ден 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (вж. точка 4.2). Предозирането може да доведе до нежелани реакции, които съответстват на реакциите, наблюдавани при препоръчителната терапевтична доза (вж. точка 4.8).

В случай на предозиране инфузията трябва да се прекъсне временно и пациентите трябва да се наблюдават за чернодробна и хематологична токсичност (вж. точка 4.2). Възобновяването на BESPONSA в подходящата терапевтична доза трябва да се обмисли, когато отзвучат всички прояви на токсичност.

## 5. ФАРМАКОЛОГИЧНИ СВОЙСТВА

### 5.1 Фармакодинамични свойства

Фармакотерапевтична група: антинеопластични и имуномодулиращи средства, моноклонални антитела и конюгати на лекарствени антитела, CD22 (кълстери на диференциация 22) инхибитори, АТС код: L01FB01

#### Механизъм на действие

Инотузумаб озогамин е ADC, състоящ се от моноклонално антитяло, насочено към CD22, което е ковалентно свързано с N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид. Инотузумаб е хуманизирано антитяло, представляващо имуноглобулин клас G подтип 4 (IgG4), което специфично разпознава човешките CD22. Малката молекула, N-ацетил-гама-калихеамицин, е цитотоксична.

N-ацетил-гама-калихеамицин е ковалентно свързан към антитялото чрез киселинно-разцепващ се линкер. Неклиничните данни предполагат, че противораковото действие на BESPONSA се дължи на свързването на ADC към CD22-експресиращи клетки, последвано от интернализация на ADC-CD22 комплекса и интрацелуларно освобождаване на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид чрез хидролитично разцепване на линкера. Активирането на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид индуцира разкъсването на двойноверижната ДНК, с което се индуцира спиране на клетъчния цикъл и апоптоза.

#### Клинична ефикасност и безопасност

*Пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, получили 1 или 2 предходни схеми на лечение за ОЛЛ - проучване 1*

Безопасността и ефикасността на BESPONSA при пациенти с рецидивираща или рефрактерна CD22-положителна ОЛЛ са оценени в открито, международно, многоцентрово, проучване фаза 3 (проучване 1), в което пациентите са рандомизирани да получават BESPONSA (N = 164 [164 получили лечение]) или химиотерапия по избор на изследователя (N = 162 [143 получили лечение]), по-специално флударабин плюс цитарабин плюс гранулоцит-колониостимулиращ фактор (FLAG) (N = 102 [93 получили лечение]), митоксантрон/цитарабин (MXN/Ara-C) (N=38 [33 получили лечение]), или високи дози цитарабин (HIDAC) (N = 22 [17 получили лечение]).

Пациентите, отговарящи на критериите, са  $\geq 18$  години с отрицателна за Филадельфийска хромозома (Ph<sup>-</sup>) или Ph<sup>+</sup> рецидивираща или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна CD22-положителна ОЛЛ.

Експресията на CD22 е оценена с използване на флоуцитометрия на костномозъчен аспират. При пациентите с неподходяща проба от костномозъчен аспират е изследвана проба от периферна кръв. Като алтернативен начин, експресията на CD22 е оценена с използване на имунохистохимично изследване при пациентите с неподходящ костномозъчен аспират и недостатъчно количество циркулиращи бласти.

В клиничното проучване, чувствителността на някои изследвания на място е по-ниска от тази на изследването в централната лаборатория. По тази причина трябва да се използват само валидирани изследвания с доказана висока чувствителност.

Изисква се всички пациенти да имат  $\geq 5\%$  костномозъчни бласти и да са получили 1 или 2 предходни индукционни химиотерапевтични режима за ОЛЛ. При пациентите с Ph<sup>+</sup> прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ се изисква да имат неуспешно лечение с поне 1 ТКИ от второ или трето поколение и стандартна химиотерапия. В таблица 1 (вж. точка 4.2) е представена схема на прилагане, използвана за лечение на пациентите.

Съставните първични крайни точки са CR/CRi, оценена от заслепена независима комисия за оценка на крайните точки (endpoint adjudication committee, EAC), и обща преживяемост (overall survival, OS). Вторичните крайни точки включват отрицателен резултат за MRD, продължителност на ремисията (duration of remission, DoR), честота на HSCT и преживяемост без прогресия (progression-free survival, PFS). Първичният анализ на отрицателните резултати за CR/CRi и MRD е проведен за първоначално рандомизираните 218 пациенти, а анализът на OS, PFS, DoR и честота на HSCT е извършен за всичките 326 рандомизирани пациенти.

От всички 326 рандомизирани пациенти (ITT популация), 215 (66%) пациенти получават 1 предходен режим на лечение и 108 (33%) пациенти получават 2 предходни режима на лечение за ОЛЛ. Медианата на възрастта е 47 години (диапазон: 18-79 години), 206 (63%) от пациентите имат продължителност на първа ремисия < 12 месеца, и 55 (17%) от пациентите са претърпели HSCT преди да получат BESPONSA или химиотерапия по избор на изследователя. Като цяло 2-те терапевтични групи са балансирани по отношение на изходните демографски характеристики и тези на заболяването. Общо 276 (85%) пациенти са с Ph<sup>-</sup> ОЛЛ. От 49 (15%) пациенти с Ph<sup>+</sup> ОЛЛ, 4 пациенти не са получавали предишен ТКИ, 28 пациенти са получили 1 предходен ТКИ, и 17 пациенти са получили 2 предходни ТКИ. Най-често получаваният ТКИ е дазатиниб (42 пациенти), последван от иматиниб (24 пациенти).

Изходните характеристики са сходни при първоначално рандомизираните 218 пациенти.

От 326 пациенти (ITT популация), 253 пациенти имат проби, които подлежат на оценка за CD22, както от местна, така и от централна лаборатория. От централните и местните лабораторни тестове съответно 231/253 (91,3%) пациенти и 130/253 (51,4%) пациенти имат  $\geq 70\%$  CD22-положителни левкемични бласти на изходно ниво.

В таблица 6 са показани резултатите за ефикасност от това проучване.



**Таблица 6. Проучване 1: Резултати за ефикасност при пациенти  $\geq 18$  години с рецидивираща или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, получили 1 или 2 предходни режима на лечение за ОЛЛ**

	<b>BESPONSA (N = 109)</b>	<b>HIDAC, FLAG или MXN/Ara-C (N = 109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
2-странна р-стойност < 0,0001		
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
2-странна р-стойност = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
2-странна р-стойност < 0,0001		
Отрицателен резултат за MRD <sup>b</sup> за пациентите, постигнали CR/CRi; степен <sup>г</sup> (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
2-странна р-стойност < 0,0001		
	<b>BESPONSA (N = 164)</b>	<b>HIDAC, FLAG или MXN/Ara-C (N = 162)</b>
Медиана на OS; месеци [95% CI]	7,7 [6,0 до 9,2]	6,2 [4,7 до 8,3]
Коефициент на риск [95% CI] = 0,751 [0,588-0,959] 2-странна р-стойност = 0,0210		
Медиана на PFS <sup>а, е</sup> ; месеци [95% CI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
Коефициент на риск [95% CI] = 0,450 [0,348-0,581] 2-странна р-стойност < 0,0001		
Медиана на DoR <sup>ж</sup> ; месеци [95% CI]	3,7 [2,8 до 4,6]	0,0 [-,-]
Коефициент на риск [95% CI] = 0,471 [0,366-0,606] 2-странна р-стойност < 0,0001		

Съкращения: ALL = остра лимфобластна левкемия; ANC = абсолютен брой на неутрофилите; Ara-C = цитарабин; CI = доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване; DoR = продължителност на ремисията; EAC = Комисия за оценка на крайните точки; FLAG = флударабин + цитарабин + гранулоцит-колониостимулиращ фактор; HIDAC = висока доза цитарабин; HSCT = трансплантация на хемопоеични стволови клетки; ITT = цялата рандомизирана популация; MRD = минимално остатъчно заболяване; MXN = митоксантрон; N/n = брой пациенти; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия.

- <sup>a</sup> CR според EAC се дефинира като < 5% бласти в костния мозък и отсъствие на левкемични бласти в периферната кръв, пълно възстановяване на броя на кръвните клетки в периферната кръв (тромбоцити  $\geq 100 \times 10^9/l$  и ANC  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) и отзвучаване на каквото и да е екстрамедуларно заболяване.
- <sup>b</sup> CRi според EAC се дефинира като < 5% бласти в костния мозък и отсъствие на левкемични бласти в периферната кръв, частично възстановяване на броя на кръвните клетки в периферната кръв (тромбоцити  $< 100 \times 10^9/l$  и/или ANC  $< 1 \times 10^9/l$ ) и отзвучаване на каквото и да е екстрамедуларно заболяване.
- <sup>b</sup> Отрицателен резултат за MRD се дефинира чрез флоуцитометрия като левкемични клетки, съставляващи  $< 1 \times 10^{-4}$  ( $< 0,01\%$ ) от костномозъчните нуклеирани клетки.
- <sup>г</sup> Честотата се дефинира като брой на пациентите, които постигат отрицателен резултат за MRD, разделен на общия брой на пациентите, които постигат CR/CRi според оцененото от EAC.
- <sup>д</sup> PFS се дефинира като времето от датата на рандомизиране до най-ранната дата на следните събития: смърт, прогресия на заболяването (включително обективна прогресия, рецидив след CR/CRi, прекратяване на лечението поради общо влошаване на здравния статус) и започване на ново индукционно лечение или посттерапевтична HSCT без постигане на CR/CRi.
- <sup>е</sup> В стандартната дефиниция на PFS, определена като времето от датата на рандомизиране до най-ранната дата на следните събития: смърт, прогресивно заболяване (включително обективна прогресия и рецидив след CR/CRi), HR е 0,568 (2-странна р-стойност = 0,0002) и медианата на PFS е

5,6 месеца и 3,7 месеца, съответно в рамото на BESPONSA и в рамото на химиотерапия по избор на изследователя.

\* Продължителността на ремисията се дефинира като времето от първия отговор на CR<sup>a</sup> или CRi<sup>b</sup> по оценка на изследователя до датата на PFS събитие или дата на цензуриране, ако не е документирано PFS събитие. Анализът е базиран на ITT популацията с пациенти без ремисия, за които е определена продължителност нула и се счита за събитие.

От първоначално рандомизираните 218 пациенти 64/88 (73%) и 21/88 (24%) от пациентите с отговор според EAC постигат CR/CRi съответно в цикли 1 и 2 в рамото на BESPONSA. Не се постига CR/CRi при допълнителни пациенти след цикъл 3 в рамото на BESPONSA.

Находките за CR/CRi и отрицателен резултат за MRD при първоначално рандомизираните 218 пациенти съответстват на тези, наблюдавани при всичките 326 рандомизирани пациенти.

При всичките 326 рандомизирани пациенти вероятността на преживяемостта след 24 месеца е 22,8% в рамото на BESPONSA и 10% в рамото на химиотерапия по избор на изследователя.

При общо 79/164 (48,2%) от пациентите в рамото на BESPONSA и 36/162 (22,2%) от пациентите в рамото на химиотерапия по избор на изследователя има последваща HSCT. Това включва 70 и 18 пациенти, съответно в рамото на BESPONSA и в рамото на химиотерапия по избор на изследователя, които преминават директно към HSCT. При пациентите, които преминават директно към HSCT, има разлика в медианата от 4,8 седмици (диапазон: 1-19 седмици) между последната доза инотузумаб озогамицин и HSCT. При пациентите, претърпели HSCT, се наблюдава подобрене в OS при BESPONSA спрямо рамото на химиотерапия по избор на изследователя. Въпреки че има по-висока честота на случаите на ранна смърт след HSCT (на ден 100) в рамото на BESPONSA, има доказателства за полза по отношение на късната преживяемост при BESPONSA. При пациенти, подложени на последваща HSCT, медианата на OS е 11,9 месеца (95% CI: 9,2; 20,6) за BESPONSA спрямо 19,8 месеца (95% CI: 14,6; 26,7) за химиотерапия по избор на изследователя. На месец 24 вероятността за преживяемост е 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) спрямо 35,5% (95% CI: 20,1; 51,3) за BESPONSA и съответно химиотерапия по избор на изследователя. В допълнение, вероятността за преживяемост на месец 24 при пациентите с извършена последваща HSCT е 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5), в сравнение с 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) при пациентите, на които не е извършена последваща HSCT, в рамото на BESPONSA.

BESPONSA подобрява OS спрямо химиотерапия по избор на изследователя за всички стратификационни фактори, включително продължителност на първата ремисия  $\geq 12$  месеца, статус по отношение на спасителна терапия 1 и възраст при рандомизирането  $< 55$  години. Също така има тенденция за по-добра OS с BESPONSA при пациентите с други прогностични фактори (Ph<sup>-</sup>, без предходна HSCT, положителен изходен резултат за  $\geq 90\%$  CD22 положителни левкемични бласти на изходно ниво, без бласти в периферната кръв на изходно ниво и с хемоглобин  $\geq 100$  g/l на изходно ниво въз основа на експлораторни анализи). При пациентите със смесена левкемия (mixed-lineage leukaemia, MLL) с пренареждане на гени, включително t(4;11), при които като цяло има по-ниска експресия на CD22 преди лечението, има по-лош резултат по отношение на OS след лечение с BESPONSA или химиотерапия по избор на изследователя.

За съобщените от пациентите резултати повечето функционални и симптомни скорове са в полза на BESPONSA в сравнение с химиотерапията по избор на изследователя. Съобщените от пациентите резултати, измерени чрез използване на Основния въпросник за качеството на живот на Европейската организация за изследване и лечение на рака (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire, EORTC QLQ-C30) са значимо по-добри за BESPONSA по изчислени средни скорове след изходно ниво (съответно BESPONSA и химиотерапия по избор на изследователя) по отношение на ролева функция (64,7 спрямо 53,4, подобрене малка степен), физическа функция (75,0 спрямо 68,1, подобрене малка степен), социална функция (68,1 спрямо 59,8, подобрене средна степен) и загуба на апетит (17,6 спрямо 26,3, подобрене малка степен) в сравнение с химиотерапия по избор на изследователя. Наблюдава се тенденция в полза на BESPONSA, подобрене в малка степен за

изчислени средни скорове след изходно ниво (съответно за BESPONSA и избор на изследователя), по отношение на глобален здравен статус/качество на живот (QoL) (62,1 спрямо 57,8), когнитивна функция (85,3 спрямо 82,5), диспнея (14,7 спрямо 19,4), диария (5,9 спрямо 8,9), умора (35,0 спрямо 39,4). Наблюдава се тенденция в полза на BESPONSA за изчислените средни скорове след изходното ниво от въпросника EuroQoL 5 (EQ-5D) (съответно за BESPONSA и химиотерапия по избор на изследователя) по отношение на индекс EQ-5D (0,80 спрямо 0,76, минимално значима разлика за рак = 0,06).

*Пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, които са получили 2 или повече предходни режима на лечение за ОЛЛ – проучване 2*

Безопасността и ефикасността на BESPONSA са оценени в открито, многоцентрово, фаза 1/2 проучване с едно рамо (проучване 2). Пациентите, отговарящи на критериите, са  $\geq 18$  години с рецидивираща или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ.

От 93 скринирани пациенти, 72 пациенти получават BESPONSA. Медианата на възрастта е 45 години (диапазон: 20-79 години); 76,4% са със  $\geq 2$  спасителни терапии; 31,9% са подложени на предходна HSCT и 22,2% са Rh<sup>+</sup>. Най-честите причини за прекратяване на лечението са: прогресия на заболяването/рецидив (30 [41,7%]), резистентно заболяване (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]), и нежелани реакции (13 [18,1%]).

По време на фаза 1 на проучването, 37 пациенти получават BESPONSA с обща доза 1,2 mg/m<sup>2</sup> (N=3), 1,6 mg/m<sup>2</sup> (N=12) или 1,8 mg/m<sup>2</sup> (N=22). Определената препоръчителна доза BESPONSA е 1,8 mg/m<sup>2</sup>/цикъл, приложена като 0,8 mg/m<sup>2</sup> на Ден 1 и 0,5 mg/m<sup>2</sup> на Дни 8 и 15 от 28-дневен цикъл, с намаляване на дозата при постигане на CR/CRi.

По време на фаза 2 на проучването, пациентите трябва да са получили поне 2 предишни терапевтични схеми за ОЛЛ и пациентите с Rh<sup>+</sup> В-клетъчна ОЛЛ трябва да са претърпели неуспех на лечението с поне 1 ТКИ. От 9-те пациенти с Rh<sup>+</sup> В-клетъчна ОЛЛ, 1 пациент е получил 1 предшестваш ТКИ и 1 пациент не е получавал предшестваш ТКИ.

В таблица 7 са показани резултатите за ефикасност от това проучване.

**Таблица 7. Проучване 2: Резултати за ефикасност при пациенти на възраст  $\geq 18$  години с рецидивираща или рефрактерна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ, които са получили 2 или повече предходни режима на лечение за ОЛЛ**

	<b>BESPONSA (N = 35)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
Медиана DoR <sup>f</sup> ; месеци [95% CI]	2,2 [1,0 – 3,8]
Отрицателен резултат за MRD <sup>g</sup> за пациентите, постигнали CR/CRi; степен <sup>g</sup> (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
Медиана на PFS <sup>a</sup> ; месеци [95% CI]	3,7 [2,6 до 4,7]
Медиана на OS; месеци [95% CI]	6,4 [4,5 до 7,9]

Съкращения: ALL = остра лимфобластна левкемия; ANC = абсолютен брой на неутрофилите; CI = доверителен интервал; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване; DoR = продължителност на ремисията; HSCT = трансплантация на хемопоетични стволови клетки; MRD = минимално остатъчно заболяване; N/n = брой пациенти; OS = обща преживяемост; PFS = преживяемост без прогресия.

а, б, в, г, д, е За определенията, вж. табл. 6 (с изключение на CR/CRi, което не е според ЕАС за проучване 2)

По време на фаза 2 на проучването, 8/35 (22,9%) пациенти са претърпели последваща HSCT.

### Педиатрична популация

Проучването ITCC-059 е проведено в съответствие със съгласувания План за педиатрично изследване (вж. точка 4.2 за информация относно употребата в педиатрията).

Проучването ITCC-059 е многоцентрово, открито проучване фаза 1/2 с едно рамо, проведено при 53 педиатрични пациенти на възраст  $\geq 1$  и  $< 18$  години с рецидивираща или рефрактерна CD22-положителна прекурсорна В-клетъчна ОЛЛ за установяване на препоръчителна доза за фаза 2 (фаза 1) и за допълнителна оценка на ефикасността, безопасността и поносимостта на избрани дози BESPONSA като самостоятелно средство (фаза 2). В проучването са оценени и фармакокинетиката и фармакодинамиката на BESPONSA като монотерапия (вж. точка 5.2).

В кохортата във фаза 1 (N = 25) са изследвани две дозови нива (начална доза 1,4 mg/m<sup>2</sup> на цикъл и начална доза 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл). В кохортата във фаза 2 (N = 28) пациентите са лекувани с начална доза 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл (0,8 mg/m<sup>2</sup> на ден 1, 0,5 mg/m<sup>2</sup> на ден 8 и 15), последвано от понижаване на дозата до 1,5 mg/m<sup>2</sup> на цикъл при пациентите в ремисия. В двете кохорти медианата на приложените терапевтични цикли при пациентите е 2 цикъла (диапазон: 1 до 4 цикъла). В кохортата във фаза 1 медианата на възрастта е 11 години (диапазон: 1-16 години) и 52% от пациентите имат втора или по-висока рецидивираща В-клетъчна прекурсорна ОЛЛ. В кохортата във фаза 2 медианата на възрастта е 7,5 години (диапазон: 1-17 години) и 57% от пациентите имат два или повече рецидива на рецидивираща В-клетъчна прекурсорна ОЛЛ.

Ефикасността е оценена въз основа на честотата на обективен отговор (ORR), дефинирана като делът на пациентите с CR+CRp+CRi. В кохортата във фаза 1 20/25 (80%) пациенти са със CR, ORR е 80% (95% CI: 59,3-93,2), а медианата на продължителност на отговора (DoR) е 8,0 месеца (95% CI: 3,9-13,9). В кохортата във фаза 2 18/28 (64%) пациенти са с CR, ORR е 79% (95% CI: 59,0-91,7), а DoR е 7,6 месеца (95% CI: 3,3-не е изчислено (NE)). 1 8/25 пациенти (32%) в кохортата във фаза 1 и 18/28 (64%) в кохортата във фаза 2 получават последваща HSCT.

## **5.2 Фармакокинетични свойства**

При пациентите с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, лекувани с инотузумаб озогамицин в препоръчителната начална доза 1,8 mg/m<sup>2</sup>/цикъл (вж. точка 4.2), експозицията в стационарно състояние се постига до цикъл 4. Средната (SD) максимална серумна концентрация (C<sub>max</sub>) на инотузумаб озогамицин е 308 ng/ml (362). Средната (SD) симулирана обща площ под кривата концентрация-време (AUC) на цикъл в стационарно състояние е 100 µg•ч/ml (32,9).

### Разпределение

*In vitro* свързването на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид с плазмени протеини при хора е приблизително 97%. *In vitro* N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид е субстрат на Р-гликопротеин (P-gp). При хора общият обем на разпределение на инотузумаб озогамицин е приблизително 12 l.

### Биотрансформация

*In vitro* N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид се метаболизира основно чрез неензимна редукция. При хора серумните нива на N-ацетил-гама-калихеамицин диметилхидразид обикновено са под границата на количествено определяне (50 pg/ml), но при някои пациенти се получават спорадично измерими нива на неконюгиран калихеамицин до 276 pg/ml.

## Елиминиране

Фармакокинетиката на инотузумаб озогамицин е добре охарактеризирана чрез двукомпартиментен модел с линеен и времево-зависим клирънс. При 234 пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ, клирънсът на инотузумаб озогамицин в стационарно състояние е 0,0333 l/час и терминалният елиминационен полуживот ( $t_{1/2}$ ) в края на цикъл 4 е приблизително 12,3 дни. След многократно прилагане се наблюдава 5,3 пъти кумулиране на инотузумаб озогамицин между цикъл 1 и 4.

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ при 765 пациенти, е доказано, че телесната повърхност повлиява значимо разпределението на инотузумаб озогамицин. Дозата на инотузумаб озогамицин се прилага въз основа на телесната повърхност (вж. точка 4.2).

Фармакокинетика при специални групи участници или пациенти

## Възраст, раса и пол

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ, възрастта, расата и полът не повлияват значимо разпределението на инотузумаб озогамицин.

## Чернодробно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания на инотузумаб озогамицин при пациенти с чернодробно увреждане.

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ на 765 пациенти клирънсът на инотузумаб озогамицин при пациентите с чернодробно увреждане, дефинирано чрез категория B1 на работната група по органна дисфункция на Националния онкологичен институт (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG) (общ билирубин  $\leq$  ULN и AST  $>$  ULN; N = 133) или B2 (общ билирубин  $>$  1,0-1,5  $\times$  ULN и AST каквото и да е ниво; N = 17) е подобен на този при пациентите с нормална чернодробна функция (общ билирубин/AST  $\leq$  ULN; N = 611) (вж. точка 4.2). При 3 пациенти с чернодробно увреждане, дефинирано чрез категория C на NCI ODWG (общ билирубин  $>$  1,5-3  $\times$  ULN и AST каквото и да е ниво) и 1 пациент с чернодробно увреждане, дефинирано чрез категория D на NCI ODWG (общ билирубин  $>$  3  $\times$  ULN и AST каквото и да е ниво), клирънсът на инотузумаб озогамицин не изглежда понижен.

## Бъбречно увреждане

Не са провеждани официални фармакокинетични проучвания на инотузумаб озогамицин при пациенти с бъбречно увреждане.

Въз основа на популяционен фармакокинетичен анализ при 765 пациенти, клирънсът на инотузумаб озогамицин при пациентите с лека ( $CL_{cr}$  60-89 ml/min; N = 237), умерена ( $CL_{cr}$  30-59 ml/min; N = 122) или тежка степен на бъбречно увреждане ( $CL_{cr}$  15-29 ml/min; N = 4) е сходен с този при пациентите с нормална бъбречна функция ( $CL_{cr} \geq$  90 ml/min; N = 402) (вж. точка 4.2). Инотузумаб озогамицин не е проучван при пациенти с терминален стадий на бъбречна болест (вж. точка 4.2).

## Педиатрична популация

При препоръчителната доза за възрастни медианата на експозицията при педиатрични пациенти с ОЛЛ (на възраст  $\geq$  1 и  $<$  18 години) е 25% по-висока, отколкото тази при възрастни. Клиничната значимост на повишената експозиция е неизвестна.

## Сърдечна електрофизиология

Популационната фармакокинетична/фармакодинамична оценка предполага корелация между повишаващите се серумни концентрации на инотузумаб озогамидин и удължаването на QTc интервала при пациенти с ОЛЛ и неходжкинов лимфом (НХЛ). Медианата (горна граница на 95% CI) на промяната на QTcF при супратерапевтична концентрация  $C_{max}$  е 3,87 ms (7,54 ms).

В рандомизирано клинично проучване при пациенти с рецидивираща или рефрактерна ОЛЛ (проучване 1), максимално удължаване на QTcF интервала с  $\geq 30$  ms и  $\geq 60$  ms от изходно ниво е измерено при съответно 30/162 (19%) и 4/162 (3%) пациенти в рамото с инотузумаб озогамидин, спрямо 18/124 (15%) и 3/124 (2%) в рамото с химиотерапия по избор на изследователя. Удължаване на QTcF интервала  $> 450$  ms и  $> 500$  ms е наблюдавано при 26/162 (16%) и при нито един от пациентите в рамото на инотузумаб озогамидин, спрямо съответно 12/124 (10%) и 1/124 (1%) пациент в рамото на химиотерапия по избор на изследователя (вж. точка 4.8).

### **5.3 Предклинични данни за безопасност**

#### Токсичност при многократно прилагане

При животни основните таргетни органи включват черния дроб, костния мозък и лимфоидните органи със свързани хематологични промени, бъбреците и нервната система. Другите наблюдавани промени включват ефекти върху мъжките и женските репродуктивни органи (вж. по-долу) и пренеопластични и неопластични чернодробни лезии (вж. по-долу). Повечето ефекти са обратими до частично обратими с изключение на ефектите в черния дроб и нервната система. Значимостта за хората на необратимите находки при животни е неясна.

#### Генотоксичност

Инотузумаб озогамидин е кластогенен *in vivo* в костния мозък на мъжки мишки. Това е в съответствие с известната индукция на разкъсване на ДНК от калихеамидин. N-ацетил-гама-калихеамидин диметилхидразид (цитотоксичното средство, който се освобождава от инотузумаб озогамидин) е мутагенен при *in vitro* бактериален тест за обратни мутации (Ames).

#### Канцерогенен потенциал

Не са провеждани официални проучвания за канцерогенност с инотузумаб озогамидин. В проучвания за токсичност плъховете развиват овалноклетъчна хиперплазия, огнища на хепатоцелуларни промени и хепатоцелуларни аденоми в черния дроб при приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC. При 1 маймуна се открива огнище на хепатоцелуларна промяна при приблизително 3,1 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC в края на 26-седмичния период на приложение. Значимостта за хората на тези находки при животни е неясна.

#### Репродуктивна токсичност

Приложението на инотузумаб озогамидин на женски плъхове в токсични за майката дози (приблизително 2,3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC) преди чифтосване и през първата седмица на гестацията водят до ембриофетална токсичност, включително повишена резорбция и намалена жизнеспособност на ембрионите. Дозите, които са токсични за майката (приблизително 2,3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC), също водят до забавяне на растежа на плода, включително намалено тегло на плода и забавяне на осификацията на скелета. Леко забавяне на растежа на плода при плъхове също се наблюдава при приблизително 0,4 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC (вж. точка 4.6).

Счита се, че инотузумаб озогомицин има потенциал да нарушава репродуктивната функция и фертилитета при мъже и жени на базата на неклиничните находки (вж. точка 4.6). В проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове и маймуни находките по отношение на репродукцията при женските индивиди включват атрофия на яйчниците, матката, влагалището и млечната жлеза. Нивото, при което не се наблюдават нежелани реакции (NOAEL), за ефектите върху женските репродуктивни органи при плъхове и маймуни, е приблизително 2,2 и 3,1 пъти клиничната експозиция при хора въз основа AUC. В проучванията за токсичност при многократно прилагане при плъхове находките по отношение на репродукцията при мъжките индивиди включват дегенерация на тестисите, свързана с хипоспермия и атрофия на простатата и семенното мехурче. Не е определено NOAEL за ефектите върху мъжките репродуктивни органи, които са наблюдавани при приблизително 0,3 пъти клиничната експозиция при хора въз основа на AUC.

## **6. ФАРМАЦЕВТИЧНИ ДАННИ**

### **6.1 Списък на помощните вещества**

Захароза  
Полисорбат 80  
Натриев хлорид  
Трометамин

### **6.2 Несъвместимости**

При липса на проучвания за несъвместимости този лекарствен продукт не трябва да се смесва с други лекарствени продукти, с изключение на посочените в точка 6.6.

### **6.3 Срок на годност**

#### Неотворени флакони

5 години.

#### Реконституиран разтвор

BESPONSA не съдържа бактериостатични консерванти. Реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако реконституираният разтвор не може да се използва незабавно, той може да се съхранява за период до 4 часа в хладилник (2 °C – 8 °C). Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

#### Разреден разтвор

Разреденият разтвор трябва да се използва незабавно или да се съхранява при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до края на прилагането трябва да бъде ≤ 8 часа, с ≤ 4 часа между разтварянето и разреждането. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

### **6.4 Специални условия на съхранение**

Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).

Да не се замразява.

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

За условията на съхранение след разтваряне и разреждане вижте точка 6.3.

## 6.5 Вид и съдържание на опаковката

Флакони от тъмно стъкло (тип 1) със запушалка от хлоробутилова гума и алуминиева обкатка с отчупващо се капаче, съдържащ 1 mg прах.

Всяка картонена опаковка съдържа 1 флакон.

## 6.6 Специални предпазни мерки при изхвърляне и работа

### Инструкции за разтваряне, разреждане и приложение

Използвайте подходяща асептична техника за процедурите на разтваряне и разреждане. Инотузумаб озогомицин (който е с плътност от 1,02 g/ml при 20°C) е чувствителен към светлина и трябва да се предпазва от ултравиолетова светлина по време на разтваряне, разреждане и приложение.

Максималното време от разтварянето до края на приложението трябва да бъде  $\leq 8$  часа, с  $\leq 4$  часа между разтварянето и разреждането.

### *Реконституиране*

- Изчислете дозата (mg) и броя на необходимите флакони BESPONSA.
- Разтворете всеки флакон от 1 mg с 4 ml вода за инжекции, за да се получи разтвор за еднократна употреба от 0,25 mg/ml BESPONSA.
- Завъртете внимателно флакона, за да улесните разтварянето. Да не се разклаща.
- Проверете реконституирания разтвор за частици и промяна в цвета. Реконституираният разтвор трябва да е бистър до леко мътен, безцветен и практически без видими чужди частици. Не го използвайте, ако забележите частици или промяна в цвета.
- BESPONSA не съдържа бактериостатични консерванти. Реконституираният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако реконституираният разтвор не може да се използва незабавно, той може да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) за период до 4 часа. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

### *Разреждане*

- Изчислете необходимия обем от реконституирания разтвор за получаване на подходящата доза съгласно телесната повърхност на пациента. Изтеглете това количество от флакона(ите), като използвате спринцовка. Да се предпазва от светлина. Изхвърлете неизползвания реконституиран разтвор, останал във флакона.
- Добавете реконституирания разтвор към инфузионен контейнер с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор до общ номинален обем от 50 ml. Крайната концентрация трябва да е между 0,01 и 0,1 mg/ml. Да се предпазва от светлина. Препоръчва се инфузионен контейнер, изработен от поливинилхлорид (PVC) (ди(2-етилхексил)фталат, съдържащ [ДЕНР] или несъдържащ ДЕНР), полиолефин (полипропилен и/или полиетилен) или етилен винил ацетат (EVA).
- Обърнете внимателно инфузионния контейнер, за да смесите разределения разтвор. Да не се разклаща.
- Разределеният разтвор трябва да се използва незабавно или да се съхранява при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до края на прилагането трябва да бъде  $\leq 8$  часа, с  $\leq 4$  часа между разтварянето и разреждането. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

### *Приложение*

- Ако разределеният разтвор е съхраняван в хладилник (2 °C – 8 °C), той трябва да се остави да достигне стайна температура (20 °C – 25 °C) за приблизително 1 час преди



приложение.

- Не се изисква филтриране на разредения разтвор. Ако обаче разреденият разтвор се филтрира, се препоръчват филтри на основата на полиетерсулфон (PES), поливинилиден флуорид (PVDF) или хидрофилен полисулфон (HPS). Не използвайте филтри, изработени от найлон или смесен целулозен естер (MCE).
- По време на инфузия предпазвайте интравенозния сак от светлина, като използвате покритие, блокиращо ултравиолетова светлина (т.е. светлокафяви, тъмнокафяви или зелени сакове или алуминиево фолио). Не е необходимо останалата част на инфузионната система да се предпазва от светлина.
- Влейте разредения разтвор в продължение на 1 час със скорост 50 ml/ч при стайна температура (20 °C – 25 °C). Да се предпазва от светлина. Препоръчват се инфузионни системи, изработени от PVC (съдържащи DEHP или несъдържащи DEHP), полиолефин (полипропилен и/или полиетилен) или полибутадиен.

Не смесвайте BESPONSA и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.

В таблица 8 са посочени периодът на използване и условията на съхранение при разтваряне, разреждане и приложение на BESPONSA.

**Таблица 8. Период на използване и условия на съхранение на разтворения и разреден разтвор BESPONSA**

← Максимално време от разтваряне до края на прилагането ≤ 8 часа <sup>a</sup> →		
Реконституиран разтвор	Разреден разтвор	
	След започване на разреждането	Приложение
Използвайте реконституирания разтвор незабавно или след съхранение в хладилник (2 °C – 8 °C) до 4 часа. Да се предпазва от светлина. Да не се замразява.	Използвайте разредения разтвор незабавно или след съхранение при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до края на приложението трябва да бъде ≤ 8 часа, с ≤ 4 часа между разтварянето и разреждането. Да се предпазва от светлина. Да не се замразява.	Ако разреденият разтвор е съхраняван в хладилник (2 °C – 8 °C), оставете го да достигне стайна температура (20 °C – 25 °C) за около 1 час преди приложение. Приложете разредения разтвор като 1-часова инфузия със скорост 50 ml/час при стайна температура (20 °C – 25 °C). Да се предпазва от светлина.

<sup>a</sup> C < 4 часа между разтварянето и разреждането

### Изхвърляне

BESPONSA е само за еднократна употреба.

Неизползваният лекарствен продукт или отпадъчните материали от него трябва да се изхвърлят в съответствие с местните изисквания.

## **7. ПРИТЕЖАТЕЛ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**8. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1200/001

**9. ДАТА НА ПЪРВО РАЗРЕШАВАНЕ/ПОДНОВЯВАНЕ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

Дата на първо разрешаване: 29 юни 2017

Дата на последно подновяване: 16 февруари 2022

**10. ДАТА НА АКТУАЛИЗИРАНЕ НА ТЕКСТА**

Подробна информация за този лекарствен продукт е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата <http://www.ema.europa.eu>.

## **ПРИЛОЖЕНИЕ II**

- A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**
- Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**
- В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**
- Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

**A. ПРОИЗВОДИТЕЛ НА БИОЛОГИЧНО АКТИВНОТО ВЕЩЕСТВО И ПРОИЗВОДИТЕЛ, ОТГОВОРЕН ЗА ОСВОБОЖДАВАНЕ НА ПАРТИДИ**

Име и адрес на производителя на биологично активното вещество

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,  
401 North Middletown Road,  
Pearl River, New York (NY) 10965  
Съединени американски щати (САЩ)

Име и адрес на производителя, отговорен за освобождаване на партидите

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
B-1930, Zaventem  
Белгия

**Б. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА ДОСТАВКА И УПОТРЕБА**

Лекарственият продукт се отпуска по ограничено лекарско предписание (вж. Приложение I: Кратка характеристика на продукта, точка 4.2).

**В. ДРУГИ УСЛОВИЯ И ИЗИСКВАНИЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

- **Периодични актуализирани доклади за безопасност (ПАДБ)**

Изискванията за подаване на ПАДБ за този лекарствен продукт са посочени в списъка с референтните дати на Европейския съюз (EURD списък), предвиден в чл. 107в, ал. 7 от Директива 2001/83/ЕО, и във всички следващи актуализации, публикувани на европейския уебпортал за лекарства.

**Г. УСЛОВИЯ ИЛИ ОГРАНИЧЕНИЯ ЗА БЕЗОПАСНА И ЕФЕКТИВНА УПОТРЕБА НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

- **План за управление на риска (ПУР)**

Притежателят на разрешението за употреба (ПРУ) трябва да извършва изискваните дейности и действия, свързани с проследяване на лекарствената безопасност, посочени в одобрения ПУР, представен в Модул 1.8.2 на разрешението за употреба, както и във всички следващи одобрени актуализации на ПУР.

Актуализиран ПУР трябва да се подава:

- по искане на Европейската агенция по лекарствата;
- винаги, когато се изменя системата за управление на риска, особено в резултат на получаване на нова информация, която може да доведе до значими промени в съотношението полза/риск, или след достигане на важен етап (във връзка с проследяване на лекарствената безопасност или свеждане на риска до минимум).

**ПРИЛОЖЕНИЕ III**  
**ДАНИИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА И ЛИСТОВКА**

## **A. ДАННИ ВЪРХУ ОПАКОВКАТА**

**ДАНИИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖА ВТОРИЧНАТА ОПАКОВКА**  
**КАРТОНЕНА ОПАКОВКА**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ**

BESPONSA 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор  
инотузумаб озогамицин

**2. ОБЯВЯВАНЕ НА АКТИВНОТО(ИТЕ) ВЕЩЕСТВО(А)**

Всеки флакон съдържа 1 mg инотузумаб озогамицин.  
След разтваряне всеки флакон съдържа 0,25 mg/ml инотузумаб озогамицин.

**3. СПИСЪК НА ПОМОЩНИТЕ ВЕЩЕСТВА**

Захароза  
Полисорбат 80  
Натриев хлорид  
Трометамин

**4. ЛЕКАРСТВЕНА ФОРМА И КОЛИЧЕСТВО В ЕДНА ОПАКОВКА**

Прах за концентрат за инфузионен разтвор  
1 флакон  
1 mg

**5. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ И ПЪТ(ИЩА) НА ВЪВЕЖДАНЕ**

Преди употреба прочетете листовката.  
**Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане**  
Само за еднократна употреба.

**6. СПЕЦИАЛНО ПРЕДУПРЕЖДЕНИЕ, ЧЕ ЛЕКАРСТВЕНИЯТ ПРОДУКТ  
ТРЯБВА ДА СЕ СЪХРАНЯВА НА МЯСТО, ДАЛЕЧЕ ОТ ПОГЛЕДА И  
ДОСЕГА НА ДЕЦА**

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

**7. ДРУГИ СПЕЦИАЛНИ ПРЕДУПРЕЖДЕНИЯ, АКО Е НЕОБХОДИМО**

**8. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

Годен до:

**9. СПЕЦИАЛНИ УСЛОВИЯ НА СЪХРАНЕНИЕ**

Да се съхранява в хладилник.

**Да не се замразява.**

Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.

**10. СПЕЦИАЛНИ ПРЕДПАЗНИ МЕРКИ ПРИ ИЗХВЪРЛЯНЕ НА НЕИЗПОЛЗВАНА ЧАСТ ОТ ЛЕКАРСТВЕНИТЕ ПРОДУКТИ ИЛИ ОТПАДЪЧНИ МАТЕРИАЛИ ОТ ТЯХ, АКО СЕ ИЗИСКВАТ ТАКИВА**

**11. ИМЕ И АДРЕС НА ПРИТЕЖАТЕЛЯ НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

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

**12. НОМЕР(А) НА РАЗРЕШЕНИЕТО ЗА УПОТРЕБА**

EU/1/17/1200/001

**13. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Партида:

**14. НАЧИН НА ОТПУСКАНЕ**

**15. УКАЗАНИЯ ЗА УПОТРЕБА**

**16. ИНФОРМАЦИЯ НА БРАЙЛОВА АЗБУКА**

Прието е основание да не се включи информация на Брайлова азбука.

**17. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДВУИЗМЕРЕН БАРКОД**

Двуизмерен баркод с включен уникален идентификатор.

**18. УНИКАЛЕН ИДЕНТИФИКАТОР — ДАННИ ЗА ЧЕТЕНЕ ОТ ХОРА**

PC  
SN  
NN



**МИНИМУМ ДАННИ, КОИТО ТРЯБВА ДА СЪДЪРЖАТ МАЛКИТЕ ЕДИНИЧНИ ПЪРВИЧНИ ОПАКОВКИ**

**ФЛАКОН**

**1. ИМЕ НА ЛЕКАРСТВЕНИЯ ПРОДУКТ И ПЪТ НА ВЪВЕЖДАНЕ**

BESPONSA 1 mg прах за концентрат  
инотузумаб озогамицин

**Интравенозно приложение след разтваряне и разреждане.**

**2. НАЧИН НА ПРИЛОЖЕНИЕ**

Само за еднократна употреба.

**3. ДАТА НА ИЗТИЧАНЕ НА СРОКА НА ГОДНОСТ**

EXP

**4. ПАРТИДЕН НОМЕР**

Lot

**5. СЪДЪРЖАНИЕ КАТО МАСА, ОБЕМ ИЛИ ЕДИНИЦИ**

**6. ДРУГО**

## **Б. ЛИСТОВКА**

## Листовка: информация за потребителя

### BESPONSA 1 mg прах за концентрат за инфузионен разтвор инотузумаб озогамицин (inotuzumab ozogamicin)

**Прочетете внимателно цялата листовка, преди да започнете да използвате това лекарство, тъй като тя съдържа важна за Вас информация.**

- Запазете тази листовка. Може да се наложи да я прочетете отново.
- Ако имате някакви допълнителни въпроси, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.
- Ако получите някакви нежелани реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва и всички възможни нежелани реакции, неописани в тази листовка. Вижте точка 4.

#### Какво съдържа тази листовка

1. Какво представлява BESPONSA и за какво се използва
2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BESPONSA
3. Как се прилага BESPONSA
4. Възможни нежелани реакции
5. Как да съхранявате BESPONSA
6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

#### 1. Какво представлява BESPONSA и за какво се използва

Активното вещество в BESPONSA е инотузумаб озогамицин. Той принадлежи към група лекарства, които са насочени към раковите клетки. Тези лекарства се наричат антинеопластични средства.

BESPONSA се използва за лечение на възрастни с остра лимфобластна левкемия. Острата лимфобластна левкемия е раково заболяване на кръвта, при което има прекалено много бели кръвни клетки. BESPONSA е предназначен за лечение на остра лимфобластна левкемия при възрастни пациенти, които преди това са опитали други лекарства, но тези лечения са били неуспешни.

BESPONSA действа като се свързва към клетки с белтък, наречен CD22. Лимфобластните левкемични клетки имат този белтък. След като се свърже към лимфобластните левкемични клетки, лекарството отделя в тях вещество, което повлиява на ДНК на клетките и в крайна сметка ги убива.

#### 2. Какво трябва да знаете, преди да използвате BESPONSA

##### Не използвайте BESPONSA

- ако сте алергични към инотузумаб озогамицин или към някоя от останалите съставки на това лекарство (изброени в точка 6).
- ако сте имали предходно тежко венооклузивно заболяване (състояние, при което кръвоносните съдове на черния дроб се увреждат и блокират от кръвни съсиреци), което е потвърдено, или имате настоящо венооклузивно заболяване.
- ако имате сериозно настоящо чернодробно заболяване, напр. цироза (състояние, при което черният дроб не функционира правилно поради продължително увреждане), нодуларна регенеративна хиперплазия (състояние с признаци и симптоми на портална хипертония, което може да е предизвикано от хронична употреба на лекарства), активен хепатит (заболяване, което се характеризира с възпаление на черния дроб).

## Предупреждения и предпазни мерки

Говорете с Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра преди да Ви бъде приложена BESPONSA ако:

- имате анамнеза за чернодробни проблеми или чернодробни заболявания или имате признаци и симптоми на тежко състояние, наречено чернодробно венооклузивно заболяване, при което кръвоносните съдове в черния дроб се увреждат и запушват от кръвни съсиреци. Венооклузивното заболяване може да е смъртоносно и се свързва с бързо повишаване на теллото, болка в горната дясна част на корема, увеличаване на размера на черния дроб, събиране на течност, което води до подуване на корема, както и повишаване на билирубина и/или чернодробните ензими при кръвни изследвания (това може да доведе до пожълтяване на кожата или очите). Това състояние може да се наблюдава по време на лечение с BESPONSA или след последващо лечение с трансплантация на стволови клетки. Трансплантацията на стволови клетки е процедура за присаждане на стволови клетки от друг човек (които се развиват в нови кръвни клетки) в кръвообращението Ви. Тази процедура може да бъде извършена, ако се получи пълен отговор на заболяването към лечението.
- имате признаци или симптоми на понижен брой на кръвни клетки, наречени неутрофили (понякога придружен от треска), червени кръвни клетки, бели кръвни клетки, лимфоцити или понижен брой на тромбоцитите; тези признаци и симптоми включват развитие на инфекция или треска, лесно образуване на синини или често кървене от носа.
- получите признаци и симптоми на реакция, свързана с инфузията, като треска и втрисане или проблеми с дишането по време или скоро след вливането на BESPONSA.
- получите признаци и симптоми на синдром на туморен разпад, който може да е свързан със симптоми от страна на стомаха и червата (например гадене, повръщане, диария), сърцето (например промени в ритъма), бъбреците (напр. намаляване на урината, кръв в урината) и нервите и мускулите (напр. мускулни спазми, слабост, крампи) по време на или скоро след вливането на BESPONSA.
- имате анамнеза или склонност към удължаване на QT интервала (промяна в електрическата активност на сърцето, която предизвиква сериозно нарушение на сърдечния ритъм), приемате лекарства, за които е известно, че удължават QT интервала и/или имате отклонение в нивата на електролитите (напр. калций, магнезий, калий).
- имате повишение на ензимите амилаза или липаза, което може да е признак на проблеми с панкреаса или черния дроб и жлъчния мехур или жлъчните пътища.

**Незабавно уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра, ако забременеете по време на лечението с BESPONSA и за период до 8 месеца след завършване на лечението.**

Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания за проследяване на броя на кръвните клетки по време на лечението с BESPONSA. Вижте също т. 4.

По време на лечението, особено през първите няколко дни след започване на лечението, броят на Вашите бели кръвни клетки може да е сериозно понижен (неутропения), което може да е придружено с треска (фебрилна неутропения).

По време на лечението, особено през първите няколко дни след началото на лечението, може да имате повишени нива на чернодробните ензими. Вашият лекар ще извършва редовни кръвни изследвания за проследяване на чернодробните ензими по време на лечението с BESPONSA.

Лечението с BESPONSA може да удължи QT интервала (промяна в електрическата активност на сърцето, което може да доведе до сериозни нарушения на сърдечния ритъм). Вашият лекар ще Ви направи електрокардиограма (ЕКГ) и кръвни изследвания за измерване на електролитите (напр. калций, магнезий, натрий) преди първата доза BESPONSA и ще повтаря тези изследвания по време на лечението. Вижте също точка 4.

Вашият лекар ще проследява също и за признаци и симптоми на синдрома на туморен разпад след като получите BESPONSA. Вижте също точка 4.

### **Деца и юноши**

BESPONSA не трябва да се използва при деца и юноши под 18 години поради наличието на ограничени данни в тази популация.

### **Други лекарства и BESPONSA**

Трябва да кажете на Вашия лекар или фармацевт, ако приемате, наскоро сте приемали или е възможно да приемате други лекарства. Това включва лекарства, отпускани без лекарско предписание, и билкови препарати.

### **Бременност, кърмене и фертилитет**

Ако сте бременна или кърмите, смятате, че може да сте бременна или планирате бременност, посъветвайте се с Вашия лекар или медицинска сестра преди да Ви бъде приложено това лекарство.

#### Контрацепция

Трябва да избягвате забременяване или, ако сте мъж, да зачевате дете. Жените трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и поне 8 месеца след последната доза от лечението. Мъжете трябва да използват ефективна контрацепция по време на лечение и поне 5 месеца след последната доза от лечението.

#### Бременност

Ефектите на BESPONSA при бременни жени не са известни, но въз основа на неговия механизъм на действие BESPONSA може да доведе до увреждане на плода. Не трябва да използвате BESPONSA по време на бременността, освен ако Вашият лекар не смята, че това е най-доброто лекарство за Вас.

Незабавно се свържете с Вашия лекар, ако Ви е или, ако сте мъж, Вашата партньорка забременее по време на периода на лечение с това лекарство.

#### Фертилитет

Мъжете и жените трябва да потърсят съвет относно запазване на фертилитета преди лечението.

#### Кърмене

Ако се нуждаете от лечение с BESPONSA, трябва да спрете да кърмите по време на лечението и поне 2 месеца след лечението. Говорете с Вашия лекар.

### **Шофиране и работа с машини**

Ако се чувствате необичайно изморени (това е много честа нежелана реакция на BESPONSA), не трябва да шофирате или работите с машини.

### **BESPONSA съдържа натрий**

Това лекарство съдържа по-малко от 1 mmol натрий (23 mg) на 1 mg инотузумаб озогамицин, т.е. може да се каже, че практически не съдържа натрий.

### 3. Как се прилага BESPONSA

Винаги използвайте това лекарство точно както Ви е казал Вашият лекар, фармацевт или медицинска сестра. Ако не сте сигурни в нещо, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Как се прилага BESPONSA

- Вашият лекар ще реши каква е точната доза.
- Лекар или медицинска сестра ще Ви приложи BESPONSA чрез вливане във вена (интравенозна инфузия), което ще продължи 1 час.
- Всяка доза се прилага седмично и всеки цикъл на лечение включва 3 дози.
- Ако ефектът на лекарството е добър и ще Ви бъде направена трансплантация на стволови клетки (вижте точка 2), може да Ви бъдат приложени 2 цикъла или най-много 3 цикъла на лечение.
- Ако ефектът на лекарството е добър, но няма да Ви бъде направена трансплантация на стволови клетки (вижте точка 2), може да Ви бъдат приложени най-много 6 цикъла на лечение.
- Ако не се получи отговор към лекарството в рамките на 3 цикъла, лечението Ви ще бъде спряно.
- Вашият лекар може да промени дозата, да прекъсне или да спре окончателно лечението с BESPONSA, ако получите определени нежелани реакции.
- Вашият лекар може да понижи дозата въз основа на Вашия отговор към лечението.
- По време на лечението Вашият лекар ще направи кръвни изследвания, за да провери за нежелани реакции и за отговор към лечението.

Ако имате някакви допълнителни въпроси, свързани с употребата на това лекарство, попитайте Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра.

#### Лекарства, прилагани преди лечението с BESPONSA

Преди лечението с BESPONSA, ще получите други лекарства (премедикация) за подпомагане на намаляването на реакциите от вливането и други възможни нежелани реакции. Тези лекарства може да включват кортикостероиди (напр. дексаметазон), антипиретици (лекарства, които понижават високата температура) и антихистамини (лекарства, които намаляват алергичните реакции).

Преди лечение с BESPONSA могат да Ви бъдат приложени лекарства и оводняване за предотвратяване на появата на синдром на туморен разпад. Синдромът на туморен разпад е свързан с различни симптоми от страна на стомаха и червата (напр. гадене, повръщане, диария), сърцето (напр. промени в ритъма), бъбреците (напр. намаляване на урината, кръв в урината) и нервите и мускулите (напр. мускулни спазми, слабост, крампи).

### 4. Възможни нежелани реакции

Както всички лекарства, това лекарство може да предизвика нежелани реакции, въпреки че не всеки ги получава. Някои от тези нежелани реакции може да са сериозни.

**Незабавно информирайте Вашия лекар**, ако имате признаци и симптоми на някои от следните сериозни нежелани реакции:

- реакция, свързана с инфузията (вижте точка 2); признаците и симптомите включват висока температура и втрисане или проблеми с дишането по време на или скоро след вливането на BESPONSA.

- венооклузивно чернодробно заболяване (вижте точка 2); признаците и симптомите включват бързо наддаване на тегло, болка в горната дясна част на корема, увеличаване на размера на черния дроб, натрупване на течност, което предизвиква подуване на корема, повишаване на стойностите на билирубина и/или чернодробните ензими (това може да доведе до пожълтяване на кожата или очите).
- понижен брой на кръвни клетки, наречени неутрофили (понякога придружен с треска), червените кръвни клетки, белите кръвни клетки, лимфоцитите или понижен брой на тромбоцитите (вижте точка 2); признаците и симптомите включват развитие на инфекция или треска или по-лесно образуване на синини или редовно кръвотечение от носа.
- синдром на туморен разпад (вижте точка 2); това може да бъде свързано с редица симптоми от страна на стомаха и червата (напр. гадене, повръщане, диария), сърцето (напр. промени в сърдечния ритъм), бъбреците (напр. намалено количество на урината, кръв в урината), и нервите и мускулите (напр. мускулни спазми, слабост, крампи).
- удължаване на QT интервала (вижте точка 2); признаците и симптомите включват промяна в електрическата активност на сърцето, която може да предизвика сериозни ритъмни нарушения. Кажете на Вашия лекар ако имате симптоми като световъртеж, замаяност или припадъци.

Другите нежелани реакции може да включват:

**Много чести:** могат да засегнат повече от 1 на 10 души

- инфекции
- намален брой на белите кръвни клетки, което може да доведе до обща слабост и склонност към развиване на инфекции
- намален брой на лимфоцитите (вид бели кръвни клетки), което може да доведе до обща слабост и склонност към развиване на инфекции
- намален брой на червените кръвни клетки, което може да доведе до умора и задух
- намален апетит
- главоболие
- кървене
- болка в корема
- повръщане
- диария
- гадене
- възпаление на устата
- запек
- повишени нива на билирубин, които могат да доведат до жълтеникаво оцветяване на кожата, очите и други тъкани
- треска
- втрисане
- умора
- високи нива на чернодробни ензими (които може да са индикатори за чернодробно увреждане) в кръвта

**Чести:** могат да засегнат до 1 на 10 души

- понижаване на броя на различни типове кръвни клетки
- прекомерно количество пикочна киселина в кръвта
- прекомерно натрупване на течност в корема
- подуване на корема
- промени в сърдечния ритъм (може да се наблюдават на електрокардиограма)
- необичайно високи нива на амилаза (ензим, необходим за храносмилането и преобразуването на скорбялата в захари) в кръвта

- необичайно високи нива в кръвта на липаза (ензим, който е необходим за обработване на мазнините от храната)
- Свръхчувствителност

### Съобщаване на нежелани реакции

Ако получите някакви нежелани лекарствени реакции, уведомете Вашия лекар, фармацевт или медицинска сестра. Това включва всички възможни неописани в тази листовка нежелани реакции. Можете също да съобщите нежелани реакции директно чрез **националната система за съобщаване**, посочена в [Приложение V](#). Като съобщавате нежелани реакции, можете да дадете своя принос за получаване на повече информация относно безопасността на това лекарство.

## 5. Как да съхранявате BESPONSA

Да се съхранява на място, недостъпно за деца.

Не използвайте това лекарство след срока на годност, отбелязан върху етикета на флакона и картонената опаковка след „EXP“ „Годен до:“. Срокът на годност отговаря на последния ден от посочения месец.

### Неотворен флакон

- Да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C).
- Да се съхранява в оригиналната опаковка, за да се предпази от светлина.
- Да не се замразява.

### Приготвен разтвор

- Да се използва незабавно или да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) за период до 4 часа.
- Да се предпазва от светлина.
- Да не се замразява.

### Разреден разтвор

- Да се използва незабавно или да се съхранява при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до края на прилагането трябва да бъде ≤ 8 часа, с ≤ 4 часа между разтварянето и разреждането.
- Да се предпазва от светлина.
- Да не се замразява.

Преди приложение лекарството трябва да се огледа визуално за видими частици и промяна в цвета. Не го използвайте, ако забележите частици или промяна в цвета.

Не изхвърляйте лекарствата в канализацията или в контейнера за домашни отпадъци. Попитайте Вашия лекар как да изхвърляте лекарствата, които вече не използвате. Тези мерки ще спомогнат за опазване на околната среда.

## 6. Съдържание на опаковката и допълнителна информация

### Какво съдържа BESPONSA

- Активно вещество: инотузумаб озогамицин. Всеки флакон съдържа 1 mg инотузумаб озогамицин. След разтваряне 1 ml разтвор съдържа 0,25 mg инотузумаб озогамицин.
- Други съставки: захароза, полисорбат 80, натриев хлорид и трометамин (вижте точка 2).



## Как изглежда BESPONSA и какво съдържа опаковката

BESPONSA е прах за концентрат за инфузионен разтвор (прах за концентрат).

Всяка опаковка BESPONSA съдържа:

- 1 стъклен флакон, съдържащ бяла до почти бяла лиофилизирана компактна маса или прах.

## Притежател на разрешението за употреба

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

## Производител

Pfizer Service Company BV  
Hoge Wei 10  
B-1930, Zaventem  
Белгия

За допълнителна информация относно това лекарство, моля, свържете се с локалния представител на притежателя на разрешението за употреба:

**Belgique/België/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

**Lietuva**  
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje  
Tel: + 370 52 51 4000

**България**  
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон  
България  
Тел.: +359 2 970 4333

**Magyarország**  
Pfizer Kft.  
Tel: +36-1-488-37-00

**Česká republika**  
Pfizer, spol. s r.o.  
Tel: +420 283 004 111

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Nederland**  
Pfizer bv  
Tel: +31 (0)800 63 34 636

**Deutschland**  
Pfizer Pharma GmbH  
Tel: +49 (0)30 550055 51000

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Österreich**  
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.  
Tel: +43 (0)1 521 15-0

**Ελλάδα**  
Pfizer Ελλάς Α.Ε.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**Polska**  
Pfizer Polska Sp. z o.o.  
Tel: +48 22 335 61 00

**España**

Pfizer, S.L.  
Tel: +34 91 490 99 00

**France**

Pfizer  
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

**Hrvatska**

Pfizer Croatia d.o.o.  
Tel: + 385 1 3908 777

**Ireland**

Pfizer Healthcare Ireland  
Tel: 1800 633 363 (toll free)  
+44 (0)1304 616161

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

Pfizer S.r.l.  
Tel: +39 06 33 18 21

**Κύπρος**

Pfizer Ελλάς Α.Ε. (Cyprus Branch)  
Τηλ: +357 22 817690

**Latvija**

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā  
Tel: + 371 670 35 775

**Portugal**

Laboratórios Pfizer, Lda.  
Tel: +351 21 423 5500

**România**

Pfizer Romania S.R.L.  
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

**Slovenija**

Pfizer Luxembourg SARL  
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja  
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana  
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

**Slovenská republika**

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka  
Tel: + 421 2 3355 5500

**Suomi/Finland**

Pfizer Oy  
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

**Sverige**

Pfizer AB  
Tel: +46 (0)8 550-520 00

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Дата на последно преразглеждане на листовката****Други източници на информация**

Подробна информация за това лекарство е предоставена на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата: <http://www.ema.europa.eu>. Посочени са също линкове към други уебсайтове, където може да се намери информация за редки заболявания и лечения.

Тази листовка е налична на всички езици на ЕС/ЕИП на уебсайта на Европейската агенция по лекарствата.

---

Посочената по-долу информация е предназначена само за медицински специалисти. За пълна информация относно дозировката и промените в дозата, моля, консултирайте се с Кратката характеристика на продукта.

**Начин на приложение**

BESPONSA е предназначен за интравенозно приложение. Инфузията трябва да се приложи в продължение на 1 час.

Не прилагайте BESPONSA като интравенозно струйно вливане или болус.

Преди приложение BESPONSA трябва да се разтвори и разреди.

BESPONSA трябва да се прилага в 3- до 4-седмични цикъла.

При пациентите, които продължават към трансплантация на хемопоеетични стволови клетки (HSCT), препоръчителната продължителност на лечението е 2 цикъла. Може да се обмисли трети цикъл за пациентите, при които не се постига CR/CRi и отрицателен резултат за MRD след 2 цикъла. При пациентите, които не продължават към HSCT, могат да бъдат приложени най-много 6 цикъла общо. Всички пациенти, които не постигнат CR/CRi в рамките на 3 цикъла трябва да прекратят лечението (вижте Кратката характеристика на продукта, точка 4.2).

В таблицата по-долу са посочени препоръчителните схеми на прилагане.

За първия цикъл препоръчителната обща доза за всички пациенти е 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложена, разделена на 3 на ден 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Цикъл 1 е с продължителност 3 седмици, но може да бъде удължен до 4 седмици, ако пациентът постигне CR/CRi, и/или за да се даде възможност за възстановяване от токсичност.

За следващите цикли препоръчителната обща доза е 1,5 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложена, разделена на 3, на ден 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) за пациентите, които постигнат CR/CRi, или 1,8 mg/m<sup>2</sup> на цикъл, приложена, разделена на 3, на ден 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) и 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) за пациентите, които не постигнат CR/CRi. Следващите цикли са с продължителност 4 седмици.

**Схема на прилагане за цикъл 1 и следващите цикли в зависимост от отговора към лечението**

	Ден 1	Ден 8 <sup>a</sup>	Ден 15 <sup>a</sup>
<b>Схема на прилагане за цикъл 1</b>			
<b>Всички пациенти:</b>			
Доза (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Продължителност на цикъла	21 дни <sup>b</sup>		
<b>Схема на прилагане за следващите цикли в зависимост от отговора към лечението</b>			
<b>Пациенти, които са постигнали CR<sup>b</sup> или CRi<sup>†</sup>:</b>			
Доза (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Продължителност на цикъла	28 дни <sup>‡</sup>		
<b>Пациенти, които не са постигнали CR<sup>b</sup> или CRi<sup>†</sup>:</b>			
Доза (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Продължителност на цикъла	28 дни <sup>‡</sup>		

Съкращения: ANC = абсолютен брой на неутрофилите; CR = пълна ремисия; CRi = пълна ремисия с непълно хематологично възстановяване.

<sup>a</sup> +/- 2 дни (поддържайте най-малко 6 дни между дозите).

<sup>b</sup> За пациентите, които постигнат CR/CRi, и/или да се даде възможност за възстановяване от токсичност, продължителността на цикъла може да бъде удължена до 28 дни (т.е. 7-дневен интервал без лечение, започващ на ден 21).

<sup>b</sup> CR се дефинира като < 5% бласти в костния мозък и липса на левкемични бласти в периферната кръв, пълно възстановяване на броя кръвни клетки в периферната кръв (тромбоцити ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l и ANC ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/l) и отшумяване на екстрамедуларно заболяване.

<sup>†</sup> CRi се дефинира като < 5% бласти в костния мозък и липса на левкемични бласти в периферната кръв, непълно възстановяване на броя кръвни клетки в периферната кръв (тромбоцити < 100 × 10<sup>9</sup>/l и ANC < 1 × 10<sup>9</sup>/l) и без екстрамедуларно заболяване.

<sup>‡</sup> 7-дневен интервал без лечение, започващ на ден 21.

## Инструкции за разтваряне, разреждане и приложение

Използвайте подходяща асептична техника за процедурите на разтваряне и разреждане. Инотузумаб озогомицин (който е с плътност от 1,02 g/ml при 20°C) е чувствителен към светлина и трябва да се предпазва от ултравиолетова светлина по време на разтваряне, разреждане и приложение.

Максималното време от разтварянето до прилагането трябва да бъде  $\leq 8$  часа, с  $\leq 4$  часа между разтварянето и разреждането.

### *Разтваряне:*

- Изчислете дозата (mg) и броя на необходимите флакони BESPONSA.
- Разтворете всеки флакон от 1 mg с 4 ml вода за инжекции, за да се получи разтвор за еднократна употреба от 0,25 mg/ml BESPONSA.
- Завъртете внимателно флакона, за да улесните разтварянето. Да не се разклаща.
- Проверете приготвения разтвор за частици и промяна в цвета. Приготвеният разтвор трябва да е бистър до леко мътен, безцветен и практически без видими чужди частици. Не го използвайте, ако забележите частици или промяна в цвета.
- BESPONSA не съдържа бактериостатични консерванти. Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако приготвеният разтвор не може да се използва незабавно, той може да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) за период до 4 часа. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

### *Разреждане:*

- Изчислете необходимия обем от приготвения разтвор за получаване на подходящата доза съгласно телесната повърхност на пациента. Изтеглете това количество от флакона(ите), като използвате спринцовка. Да се предпазва от светлина. Изхвърлете неизползвания приготвен разтвор, останал във флакона.
- Добавете приготвения разтвор към инфузионен контейнер с натриев хлорид 9 mg/ml (0,9%) инжекционен разтвор до общ номинален обем от 50 ml. Крайната концентрация трябва да е между 0,01 и 0,1 mg/ml. Да се предпазва от светлина. Препоръчва се инфузионен контейнер, изработен от поливинилхлорид (PVC) (съдържащ или несдържащ ди(2-етилхексил)фталат [DEHP]), полиолефин (полипропилен и/или полиетилен) или етилен винил ацетат (EVA).
- Обърнете внимателно инфузионния контейнер, за да смесите разределения разтвор. Да не се разклаща.
- Разределеният разтвор трябва да се използва незабавно, да се съхранява при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до прилагането трябва да бъде  $\leq 8$  часа, с  $\leq 4$  часа между разтварянето и разреждането. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

### *Приложение:*

- Ако разределеният разтвор е съхраняван в хладилник (2 °C – 8 °C), той трябва да се остави да достигне стайна температура (20 °C – 25 °C) за приблизително 1 час преди приложение.
- Не се изисква филтриране на разределения разтвор. Ако обаче разределеният разтвор се филтрира, се препоръчват филтри на основата на полиетерсулфон (PES), поливинилиден флуорид (PVDF) или хидрофилен полисулфон (HPS). Не използвайте филтри, изработени от найлон или смесен целулозен естер (MCE).
- По време на инфузия предпазвайте интравенозния сак от светлина, като използвате покритие, блокиращо ултравиолетова светлина (т.е. светлокафяви, тъмнокафяви или зелени сакове или алуминиево фолио). Не е необходимо останалата част на инфузионната система да се предпазва от светлина.

- Влейте разредения разтвор в продължение на 1 час със скорост 50 ml/ч при стайна температура (20 °C – 25 °C). Да се предпазва от светлина. Препоръчват се инфузионни системи, изработени от PVC (съдържащи DEHP или несъдържащи DEHP), полиолефин (полипропилен и/или полиетилен) или полибутадиен.

Не смесвайте BESPONSA и не го прилагайте като инфузия с други лекарствени продукти.

Времената и условията на съхранение за разтваряне, разреждане и приложение на BESPONSA са показани по-долу.

**Период на използване и условия на съхранение на разтворения и разреден разтвор BESPONSA**

←————— Максимално време от разтваряне до края на прилагането ≤ 8 часа <sup>a</sup> —————→		
Приготвен разтвор	Разреден разтвор	
	След започване на разреждането	Приложение
Използвайте приготвения разтвор незабавно или след съхранение в хладилник (2 °C – 8 °C) до 4 часа. Да се предпазва от светлина. Да не се замразява.	Използвайте разредения разтвор незабавно или след съхранение при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до прилагането трябва да бъде ≤ 8 часа, с ≤ 4 часа между разтварянето и разреждането. Да се предпазва от светлина. Да не се замразява.	Ако разреденият разтвор е съхраняван в хладилник (2 °C – 8 °C), оставете го да достигне стайна температура (20 °C – 25 °C) за около 1 час преди приложение. Приложете разредения разтвор като 1-часова инфузия със скорост 50 ml/час при стайна температура (20 °C – 25 °C). Да се предпазва от светлина.

<sup>a</sup> C ≤ 4 часа между разтварянето и разреждането.

Условия на съхранение и срок на годност

*Неотворени флакони*

5 години.

*Приготвен разтвор*

BESPONSA не съдържа бактериостатични консерванти. Приготвеният разтвор трябва да се използва незабавно. Ако приготвеният разтвор не може да се използва незабавно, той може да се съхранява в хладилник (2 °C – 8 °C) за период до 4 часа. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.

*Разреден разтвор*

Разреденият разтвор трябва да се използва незабавно или да се съхранява при стайна температура (20 °C – 25 °C) или в хладилник (2 °C – 8 °C). Максималното време от разтварянето до прилагането трябва да бъде ≤ 8 часа, с ≤ 4 часа между разтварянето и разреждането. Да се предпазва от светлина и да не се замразява.