

VEDLEGG I
PREPARATOMTALE

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Se pkt. 4.8 for informasjon om bivirkningsrapportering.

1. LEGEMIDLETS NAVN

Besponsa 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning

2. KVALITATIV OG KVANTITATIV SAMMENSETNING

Hvert hetteglass inneholder 1 mg inotuzumab ozogamicin.

Etter rekonstituering (se pkt. 6.6) inneholder 1 ml oppløsning 0,25 mg inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin er et antistoff-legemiddel-konjugat (ADC) som består av et rekombinant humanisert IgG4 kappa CD22-rettet monoklonalt antistoff (produsert i ovarieceller hos kinesiske hamstre ved hjelp av rekombinant DNA-teknologi), som er kovalent bundet til N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid.

For fullstendig liste over hjelpestoffer, se pkt. 6.1.

3. LEGEMIDDELFORM

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hvit til off-white, frysetørret kake eller pulver.

4. KLINISKE OPPLYSNINGER

4.1 Indikasjoner

Besponsa er indisert som monoterapi til behandling av voksne med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor akutt lymfoblastisk leukemi (ALL). Voksne pasienter med Philadelphiakromosom positiv (Ph⁺) tilbakevendende eller refraktær B-celle-prekursor ALL skal ha hatt behandlingssvikt med minst 1 tyrosinkinasehemmer (TKI).

4.2 Dosering og administrasjonsmåte

Besponsa skal administreres under tilsyn av lege som har erfaring med kreftbehandling og i et miljø der avansert HLR er tilgjengelig. Ved vurdering av bruk av Besponsa ved tilbakevendende eller refraktær B-celle ALL, skal det før behandlingsstart benyttes en validert og sensitiv analyse som bekrefter CD22-positivitet på > 0 % (se pkt. 5.1).

Hos pasienter med sirkulerende lymfoblaster anbefales cytoreduksjon med en kombinasjon av hydroksyurea, steroider og/eller vinkristin til nivå av perifere blastceller på $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ før første dose.

Premedisinering med et kortikosteroid, antipyretikum og antihistamin anbefales før dosering (se pkt. 4.4).

For pasienter med høy tumorbyrde anbefales premedisinering for å redusere urinsyrenivåer, samt hydrering, før dosering (se pkt. 4.4).

Pasienter bør observeres under og i minst 1 time etter avsluttet infusjon for symptomer på infusjonsrelaterte reaksjoner (se pkt. 4.4).

Dosering

Besponsa skal administreres i sykluser på 3 til 4 uker.

Anbefalt varighet av behandlingen er 2 sykluser for pasienter som skal gjennomgå hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). En tredje syklus kan vurderes for pasienter som ikke oppnår komplett remisjon (CR), og for pasienter som oppnår komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon (CRi) og som har minimal restsykdom (MRD) etter 2 sykluser (se pkt. 4.4). Flere behandlingssykluser, inntil 6 sykluser, kan gis til pasienter som ikke skal ha HSCT. Behandlingen skal seponeres hos pasienter som ikke oppnår CR/CRi innen 3 sykluser.

Tabell 1 viser anbefalte doseregimer.

For første syklus er anbefalt total dose 1,8 mg/m² for alle pasienter, gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²). Syklus 1 varer i 3 uker, men kan forlenges til 4 uker dersom pasienten oppnår CR eller CRi, og/eller for å gi rom for restitusjon etter toksisitet.

For påfølgende sykluser er den anbefalte totale dosen av Besponsa 1,5 mg/m² per syklus gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,5 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²) for pasienter som oppnår CR/CRi, eller 1,8 mg/m² per syklus gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²) for pasienter som ikke oppnår CR/CRi. Påfølgende sykluser varer i 4 uker.

Tabell 1. Doseregime for syklus 1 og påfølgende sykluser avhengig av behandlingsrespons

	Dag 1	Dag 8 ^a	Dag 15 ^a
Doseregime for syklus 1			
Alle pasienter:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklusvarighet	21 dager ^b		
Doseregime for påfølgende sykluser avhengig av behandlingsrespons			
Pasienter som har oppnådd CR^c eller CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Syklusvarighet	28 dager ^e		
Pasienter som ikke har oppnådd CR^c eller CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklusvarighet	28 dager ^e		

Forkortelser: ANC = absolutt nøytrofittall; CR = komplett remisjon; CRi = komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon.

^a +/- 2 dager (minst 6 dager må opprettholdes mellom doser).

^b Syklusen kan forlenges til maksimalt 28 dager (dvs. med 7 dagers behandlingsfritt intervall som starter på dag 21) for pasienter som oppnår CR/CRi, og/eller for å gi rom for restitusjon etter toksisitet.

^c CR defineres som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, full restitusjon av perifere blodverdier (blodplater ≥100 × 10⁹/l og ANC ≥1 × 10⁹/l) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom.

^d CRi defineres som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, delvis restitusjon av perifere blodverdier (blodplater < 100 × 10⁹/l og/eller ANC < 1 × 10⁹/l) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom.

^e 7 dagers behandlingsfritt intervall som starter på dag 21.

Doseendringer

Doseendringer av Besponsa kan være nødvendig basert på individuell sikkerhet og toleranse (se pkt. 4.4). Enkelte bivirkninger av legemidlet kan håndteres med doseavbrudd og/eller dosereduksjoner

eller permanent seponering av Besponsa (se pkt. 4.4 og 4.8). Dersom dosen reduseres på grunn av toksisitet relatert til Besponsa, skal dosen ikke trappes opp igjen.

Tabell 2 og 3 viser retningslinjer for doseendring for hhv. hematologiske og ikke-hematologiske toksisiteter. Det er ikke nødvendig å avbryte doseringen av Besponsa i en behandlingssyklus (dvs. dag 8 og/eller 15) ved nøythropeni eller trombocytopeni, men det anbefales doseavbrudd i en syklus ved forekomst av ikke-hematologisk toksisitet.

Tabell 2. Doseendringer for hematologiske toksisiteter på dag 1 av behandlingssyklus

Hematologisk toksisitet	Doseendring(er)
Nivåer før behandling med Besponsa:	
ANC var $\geq 1 \times 10^9/l$	Dersom ANC reduseres, avbryt neste behandlingssyklus til ANC er $\geq 1 \times 10^9/l$.
Blodplater var $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Dersom antall blodplater reduseres, avbryt neste behandlingssyklus til antall blodplater er $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
ANC var $< 1 \times 10^9/l$ og/eller blodplater var $< 50 \times 10^9/l^a$	Dersom ANC og/eller antall blodplater reduseres, avbryt neste behandlingssyklus til minst ett av følgende skjer: – ANC og antall blodplater går tilbake til baselinenivåer (minimum) for den tidligere syklusen, eller – ANC går tilbake til $\geq 1 \times 10^9/l$ og antall blodplater går tilbake til $\geq 50 \times 10^9/l^a$, eller – Stabil eller forbedret sykdom (basert på den seneste vurderingen av beinmargen) og reduksjonen av ANC og antall blodplater vurderes å skyldes underliggende sykdom (toksisitet vurdert som ikke relatert til Besponsa).

Forkortelse: ANC = absolutt nøytrofittall.

^a Antall blodplater som er grunnlag for dosering må være uavhengig av blodoverføring.

Tabell 3. Doseendringer for ikke-hematologiske toksisiteter under behandling

Ikke-hematologisk toksisitet	Doseendring(er)
VOD/SOS eller annen alvorlig levertoksisitet	Permanent seponering av behandling (se pkt. 4.4).
Totalbilirubin $> 1,5 \times ULN$ og ASAT/ALAT $> 2,5 \times ULN$	Avbryt doseringen frem til totalbilirubin er $\leq 1,5 \times ULN$ og ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times ULN$ før hver dose, med mindre dette skyldes Gilberts syndrom eller hemolyse. Behandlingen skal seponeres permanent dersom totalbilirubin ikke går tilbake til $\leq 1,5 \times ULN$, eller dersom ASAT/ALAT ikke går tilbake til $\leq 2,5 \times ULN$ (se pkt. 4.4).
Infusjonsrelatert reaksjon	Avbryt infusjonen og iverksett egnet medisinsk behandling. Avhengig av alvorlighetsgraden av den infusjonsrelaterte reaksjonen må det foretas en vurdering av om infusjonen skal seponeres eller om steroider og antihistaminer skal administreres. Ved alvorlige eller livstruende reaksjoner skal behandlingen seponeres permanent (se pkt. 4.4).
Grad $\geq 2^a$ ikke-hematologisk toksisitet (relatert til Besponsa)	Avbryt behandlingen frem til restitusjon til grad 1 er oppnådd, eller til oppnåelse av gradnivåene som var før behandling for hver dose.

Forkortelser: ALAT = alanin-aminotransferase; ASAT = aspartat-aminotransferase; ULN = øvre normalgrense; VOD/SOS = venookklusiv sykdom / sinusoid obstruksjonssyndrom.

^a Alvorlighetsgrad i henhold til National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versjon 3.0.

Tabell 4 viser retningslinjene for doseendringer avhengig av varighet av doseavbrudd grunnet toksisitet.

Tabell 4. Doseendringer avhengig av varighet av doseavbrudd grunnet toksisitet

Varighet av doseavbrudd grunnet toksisitet	Doseendring(er)
< 7 dager (i en syklus)	Utsett neste dose (oppretthold minst 6 dager mellom dosene).
≥ 7 dager	Neste dose i syklusen skal utelates.
≥ 14 dager	Når tilstrekkelig restitusjon er oppnådd skal den totale dosen reduseres med 25 % i påfølgende syklus. Hvis ytterligere dosejusteringer er nødvendig, skal antallet doser reduseres til 2 per syklus for påfølgende sykluser. Dersom en reduksjon på 25 % av total dose etterfulgt av en reduksjon til 2 doser per syklus ikke tolereres, skal behandlingen seponeres permanent.
> 28 dager	Permanent seponering av Besponsa skal vurderes.

Spesielle populasjoner

Eldre

Justering av startdosen er ikke nødvendig basert på alder (se pkt. 5.2).

Nedsatt leverfunksjon

Justering av startdosen er ikke nødvendig hos pasienter med nedsatt leverfunksjon definert som totalbilirubin på $\leq 1,5 \times$ øvre normalgrense (ULN) og aspartat-aminotransferase (ASAT) / alanin-aminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN (se pkt. 5.2). Det finnes begrenset sikkerhetsinformasjon for pasienter med totalbilirubin på $> 1,5 \times$ ULN og ASAT/ALAT $> 2,5 \times$ ULN før dosering. Avbryt doseringen frem til oppnådd restitusjon av totalbilirubin på $\leq 1,5 \times$ ULN og ASAT/ALAT på $\leq 2,5 \times$ ULN før hver dose, med mindre dette skyldes Gilberts syndrom eller hemolyse. Behandlingen skal seponeres permanent dersom totalbilirubin ikke restitueres til $\leq 1,5 \times$ ULN, eller dersom ASAT/ALAT ikke restitueres til $\leq 2,5 \times$ ULN (se tabell 3 og pkt. 4.4).

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke nødvendig med justering av startdosen hos pasienter med lett, moderat eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (kreatininclearance [CL_{cr}] på hhv. 60–89 ml/min, 30–59 ml/min eller 15–29 ml/min) (se pkt. 5.2). Sikkerhet og effekt av Besponsa er ikke studert hos pasienter med terminal nyresvikt.

Pediatrik populasjon

Sikkerhet og effekt av Besponsa hos barn fra 0 til < 18 år har ikke blitt fastslått. Det finnes ikke tilgjengelige data.

Administrasjonsmåte

Besponsa skal gis intravenøst. Infusjonen må administreres i løpet av 1 time.

Besponsa skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

Besponsa må rekonstitueres og fortynnes før administrering. For instruksjoner om rekonstituering og fortynning av Besponsa før administrering, se pkt. 6.6.

4.3 Kontraindikasjoner

- Overfølsomhet overfor virkestoffet eller overfor noen av hjelpestoffene listet opp i pkt. 6.1.
- Pasienter som tidligere har hatt alvorlig venookklusiv leversykdom/sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS) eller som har pågående VOD/SOS.
- Pasienter med alvorlig pågående leversykdom (for eksempel cirrhose, nodulær regenerativ hyperplasi, aktiv hepatitt).

4.4 Advarsler og forsiktighetsregler

For å forbedre sporbarheten til biologiske legemidler skal handelsnavnet og batchnummeret til det administrerte produktet tydelig noteres i pasientjournalen.

Levertoksisitet, inkludert venookklusiv leversykdom / sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS)

Levertoksisitet, inkludert alvorlig, livstruende og enkelte ganger dødelig VOD/SOS ble rapportert ved bruk av Besponsa til pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL (se pkt. 4.8). Bruk av Besponsa ga en betydelig økt risiko for VOD/SOS, og risikoen hos denne pasientgruppen var høyere enn ved kjemoterapi-regimer. Denne risikoen var mest påfallende hos pasienter som senere fikk HSCT.

Hos følgende undergrupper var den rapporterte forekomsten av VOD/SOS $\geq 50\%$:

- Pasienter som fikk et HSCT-forberedende regime som besto av 2 alkylende midler
- Pasienter ≥ 65 år, og
- Pasienter med serumbilirubin \geq ULN før HSCT.

Bruk av HSCT-forberedende regimer som inneholder 2 alkylende midler skal unngås. Nytte/risiko bør vurderes grundig før administrering av Besponsa til pasienter hvor framtidig bruk av HSCT-forberedende regimer med 2 alkylende midler sannsynligvis ikke kan unngås.

Hos pasienter hvor serumbilirubin er \geq ULN før HSCT bør nytte/risiko vurderes grundig før man eventuelt går videre med HSCT etter behandling med Besponsa. Dersom disse pasientene går videre med HSCT skal det gjøres en grundig overvåking for tegn og symptomer på VOD/SOS (se pkt. 4.2).

Andre pasientfaktorer som ser ut til å være assosiert med økt risiko for VOD/SOS etter HSCT inkluderer tidligere HSCT, alder ≥ 55 år, tidligere leversykdom og/eller hepatitt før behandling, senere behandlingslinje og et større antall behandlingssykluser.

En grundig evaluering er påkrevet før administrering av Besponsa til pasienter som tidligere har gjennomgått en HSCT. Ingen pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL som fikk behandling med Besponsa i kliniske studier hadde gjennomgått HSCT i løpet av de foregående 4 månedene.

For å utelukke alvorlig pågående leversykdom skal pasienter med tidligere leversykdom undersøkes grundig (for eksempel med ultralyd og testing for viral hepatitt) før behandling med Besponsa (se pkt. 4.3).

For å redusere risikoen for VOD/SOS er anbefalt behandlingsvarighet 2 sykluser, maksimalt 3, for pasienter som går videre til HSCT (se pkt. 4.2).

Alle pasienter må overvåkes nøye for tegn og symptomer på VOD/SOS, spesielt etter HSCT. Slike tegn kan omfatte økt totalbilirubin, hepatomegali (som kan være smertefullt), rask vektøkning og ascites. Overvåking av kun totalbilirubin vil muligens ikke identifisere alle pasienter med risiko for VOD/SOS. Leverprøver skal overvåkes hos alle pasienter, inkludert ALAT, ASAT, totalbilirubin og alkalisk fosfatase, før og etter hver Besponsa-dose. For pasienter som utvikler unormale leverprøver anbefales hyppigere overvåking av leverprøver og kliniske tegn og symptomer på levertoksisitet. For pasienter som går videre til HSCT anbefales tett overvåking av leverprøver den første måneden etter HSCT, deretter sjeldnere, i samsvar med vanlig klinisk praksis. Ved forhøyede leverprøver kan det

være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller permanent seponering av Besponsa (se pkt. 4.2).

Behandlingen skal seponeres permanent ved forekomst av VOD/SOS (se pkt. 4.2). Dersom alvorlig VOD/SOS oppstår, skal pasienten behandles i samsvar med gjeldende klinisk praksis.

Myelosuppresjon/cytopenier

Nøytropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril nøytropeni, lymfopeni og pancytopeni, noen av dem livstruende, har blitt rapportert hos pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 4.8).

Komplikasjoner forbundet med nøytropeni og trombocytopeni (inkludert hhv. infeksjoner og blødninger) ble rapportert hos enkelte pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 4.8).

Fullstendig hematologisk status skal undersøkes før hver dose av Besponsa. Under behandlingen skal man også se etter tegn og symptomer på infeksjon, blødning og andre følger av myelosuppresjon. Ved behov bør profylaktiske antiinfektiva administreres og overvåkingstester igangsettes under og etter behandling.

Ved håndtering av en alvorlig infeksjon, blødning og andre følger av myelosuppresjon, inkludert alvorlig nøytropeni eller trombocytopeni, kan det være nødvendig med doseavbrudd, dosereduksjon eller seponering av behandling (se pkt. 4.2).

Infusjonsrelaterte reaksjoner

Infusjonsrelaterte reaksjoner ble rapportert hos pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 4.8).

Premedisinering med et kortikosteroid, antipyretikum og antihistamin anbefales før dosering (se pkt. 4.2).

Pasientene bør overvåkes nøye under infusjonen og i minst 1 time etterpå for å se etter potensielle infusjonsrelaterte reaksjoner, inkludert symptomer som hypotensjon, hetetokter eller pusteproblemer. Dersom en infusjonsrelatert reaksjon oppstår skal infusjonen avbrytes og relevant medisinsk behandling iverksettes. Avhengig av alvorlighetsgraden av den infusjonsrelaterte reaksjonen må det vurderes om infusjonen skal avbrytes eller om steroider og antihistaminer skal administreres (se pkt. 4.2). Behandlingen skal seponeres permanent ved reaksjoner som er alvorlige eller livstruende (se pkt. 4.2).

Tumorlysesyndrom (TLS)

Det ble rapportert om TLS hos pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin. Dette kan være livstruende eller dødelig (se pkt. 4.8).

Premedisinering for å redusere urinsyrenivåer samt hydrering anbefales før dosering hos pasienter med høy tumorbyrde (se pkt. 4.2).

Pasienten må overvåkes for tegn og symptomer på TLS, og behandles i samsvar med gjeldende klinisk praksis.

Forlengelse av QT-intervall

Det ble observert forlenget QT-intervall hos pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 4.8 og 5.2).

Forsiktighet skal utvises ved administrering av Besponsa til pasienter som har hatt, eller er predisponert for, forlenget QT-intervall. Forsiktighet må også utvises hos pasienter som tar legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet (se pkt. 4.5) og hos pasienter med elektrolyttforstyrrelser. EKG skal tas og elektrolytter måles før behandlingsstart, og verdiene overvåkes regelmessig under behandlingen (se pkt. 4.8 og 5.2).

Økt amylase og lipase

Økninger i amylase og lipase er rapportert hos pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 4.8).

Pasienten bør overvåkes for økninger i amylase og lipase. En evaluering av potensiell lever- og galle sykdom utføres, og behandling igangsettes i henhold til gjeldende klinisk praksis.

Immunisering

Sikkerheten av immunisering med levende virusvaksiner under eller etter behandling med Besponsa er ikke undersøkt. Det anbefales å avstå fra vaksiner med levende virusvaksiner de siste 2 uker før behandlingsstart med Besponsa, under behandling og fram til restitusjon av B-lymfocytter etter siste behandlingssyklus.

4.5 Interaksjon med andre legemidler og andre former for interaksjon

Ingen formelle kliniske interaksjonsstudier har blitt utført (se pkt. 5.2).

Basert på *in vitro*-data er det ikke sannsynlig at samtidig administrering av inotuzumab ozogamicin med hemmere eller induktorer av cytokrom P450 (CYP) eller legemiddelmetaboliserende enzymer som uridindifosfatglukuronosyltransferase (UGT) endrer eksponeringen for N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid. Det er heller ikke sannsynlig at inotuzumab ozogamicin og N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid vil endre eksponeringen av substrater for CYP-enzymene, eller at N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid vil endre eksponeringen av substrater for UGT-enzymene eller de viktigste legemiddeltransportørene.

Forlenget QT-intervall ble observert hos pasienter som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 4.4). Man må derfor gjøre en grundig vurdering før samtidig bruk av inotuzumab ozogamicin med legemidler som er kjent for å forlenge QT-intervallet eller indusere torsades de pointes. QT-intervallet må overvåkes ved kombinasjoner av slike legemidler (se pkt. 4.4, 4.8 og 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet og amming

Fertile kvinner / bruk av prevensjonsmidler hos menn og kvinner

Fertile kvinner skal unngå å bli gravide under behandling med Besponsa.

Kvinner skal bruke sikker prevensjon under behandling med Besponsa og i minst 8 måneder etter siste dose. Menn med kvinnelige fertile partnere skal bruke sikker prevensjon under behandling med Besponsa og i minst 5 måneder etter siste dose.

Graviditet

Det er ingen data på bruk av inotuzumab ozogamicin hos gravide kvinner. Inotuzumab ozogamicin kan, basert på prekliniske sikkerhetsdata, forårsake embryoføtal skade dersom det administreres til gravide kvinner. Studier på dyr har vist reproduksjonstoksisitet (se pkt. 5.3).

Besponsa skal ikke brukes under graviditet med mindre den mulige nytteverdien for mor oppveier potensiell risiko for fosteret. Informasjon om potensiell risiko for fosteret må gis til gravide kvinner, til

kvinner som blir gravide mens de får inotuzumab ozogamicin, samt til behandlede menn med gravide partnere.

Amming

Det finnes ingen data på utskillelse av inotuzumab ozogamicin/ metabolitter i morsmelk hos mennesker, effekter på barn som ammes eller påvirkning av melkeproduksjonen. På grunn av risiko for bivirkninger hos barnet skal kvinner avstå fra å amme mens de behandles med Besponsa, og i minst 2 måneder etter siste dose (se pkt. 5.3).

Fertilitet

Basert på prekliniske funn kan fertilitet hos menn og kvinner bli nedsatt ved behandling med inotuzumab ozogamicin (se pkt. 5.3). Det finnes ikke informasjon om fertilitet hos mennesker. Både menn og kvinner må søke råd om fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

4.7 Påvirkning av evnen til å kjøre bil og bruke maskiner

Besponsa har en moderat påvirkning på evnen til å kjøre bil og bruke maskiner. Pasienter kan oppleve fatigue under behandling med Besponsa (se pkt. 4.8). Forsiktighet anbefales derfor ved kjøring eller bruk av maskiner.

4.8 Bivirkninger

Sammendrag av sikkerhetsprofilen

De vanligste bivirkningene ($\geq 20\%$) var trombocytopeni (51 %), nøytropeni (49 %), infeksjon (48 %), anemi (36 %), leukopeni (35 %), fatigue (35 %), blødning (33 %), feber (32 %), kvalme (31 %), hodepine (28 %), febril nøytropeni (26 %), økte transaminaser (26 %), abdominale smerter (23 %), økt gamma-glutamyltransferase (21 %) og hyperbilirubinemi (21 %).

De vanligste alvorlige bivirkningene ($\geq 2\%$) hos pasienter som fikk Besponsa var infeksjon (23 %), febril nøytropeni (11 %), blødning (5 %), abdominale smerter (3 %), feber (3 %), VOD/SOS (2 %) og fatigue (2 %).

Bivirkningstabell

Tabell 5 viser bivirkninger rapportert hos pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL som fikk Besponsa.

Bivirkningene som er angitt i tabellen nedenfor er presentert etter organklassesystem og frekvenskategorier, og er definert i henhold til følgende konvensjon: svært vanlige ($\geq 1/10$), vanlige ($\geq 1/100$ til $< 1/10$), mindre vanlige ($\geq 1/1000$ til $< 1/100$), sjeldne ($\geq 1/10\ 000$ til $< 1/1000$), svært sjeldne ($< 1/10\ 000$) og ikke kjent (kan ikke anslås ut ifra tilgjengelige data). Innenfor hver frekvensgruppering er bivirkningene presentert etter synkende alvorlighetsgrad.

Tabell 5. Bivirkninger rapportert hos pasienter med tilbakevendende eller refraktær B-celleprekursor ALL som ble behandlet med Bespona

MedDRA – organklassesystem	Svært vanlige	Vanlige
Infeksiøse og parasittære sykdommer	Infeksjon (48 %) ^a (inkludert sepsis og bakteriemi [16 %], soppinfeksjon [9 %], nedre luftveisinfeksjon [12 %], øvre luftveisinfeksjon [12 %], bakterieinfeksjon [1 %], virusinfeksjon [8 %], gastrointestinal infeksjon [4 %], hudinfeksjon [4 %])	
Sykdommer i blod og lymfatiske organer	Febril nøytropeni (26 %) Nøytropeni (49 %) Trombocytopeni (51 %) Leukopeni (35 %) Lymfopeni (18 %) Anemi (36 %)	Pancytopeni ^b (2 %)
Forstyrrelser i immunsystemet		Overfølsomhet (1 %)
Stoffskifte- og ernæringsbetingede sykdommer	Redusert matlyst (12 %)	Tumorlysesyndrom (2 %) Hyperurikemi (4 %)
Nevrologiske sykdommer	Hodepine (28 %)	
Karsykdommer	Blødning ^c (33 %) (inkludert CNS-blødning [1 %], blødning i øvre gastrointestinaltrakt [5 %], blødning i nedre gastrointestinaltrakt [4 %], neseblødning [15 %])	
Gastrointestinale sykdommer	Abdominale smerter (23 %) Oppkast (15 %) Diaré (17 %) Kvalme (31 %) Stomatitt (13 %) Forstoppelse (17 %)	Ascites (4 %) Abdominal distensjon (6 %)
Sykdommer i lever og galleveier	Hyperbilirubinemi (21 %) Økte transaminaser (26 %) Økt GGT (21 %)	Venookklusiv leversykdom (sinusoid obstruksjonssyndrom) (3 % [pre-HSCT] ^d)
Generelle lidelser og reaksjoner på administrasjonsstedet	Feber (32 %) Fatigue (35 %) Frysninger (11 %)	
Undersøkelser	Økt alkalisk fosfatase (13 %)	Forlenget QT ved EKG (1 %) Økt amylase (5 %) Økt lipase (9 %)
Skader, forgiftninger og komplikasjoner ved medisinske prosedyrer	Infusjonsrelatert reaksjon (10 %)	

Bivirkninger inkluderte behandlingskrevende hendelser av alle årsaker som startet på, eller etter dag 1 i syklus 1, innen 42 dager etter siste dose med Besponsa, men før oppstart av ny behandling mot kreft (inkludert HSCT). Foretrukne termer ble innhentet fra MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) versjon 18.1. Forkortelser: ALL = akutt lymfoblastisk leukemi; EKG = elektrokardiogram; GGT = gammaglutamyltransferase; HSCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon.

- ^a Infeksjon inkluderer også andre typer infeksjoner (11 %). NB: Pasientene kan ha hatt mer enn én type infeksjon.
- ^b Pancytopeni inkluderer følgende rapporterte foretrukne termer: Beinmargssvikt, febril beinmargsaplasi og pancytopeni.
- ^c Blødning inkluderer også andre typer blødning (16 %). NB: Pasientene kan ha hatt mer enn én type blødning.
- ^d VOD inkluderer 1 ekstra pasient hvor venookklusiv leversykdom oppsto på dag 56 uten intervensjoner. VOD/SOS ble også rapportert hos 17 pasienter etter en påfølgende HSCT.

Beskrivelse av utvalgte bivirkninger

Levertoksisitet, inkludert venookklusiv leversykdom / sinusoid obstruksjonssyndrom (VOD/SOS)

I den pivotale kliniske studien (N=164) ble VOD/SOS rapportert hos 22 pasienter (13 %), inkludert 5 pasienter (3 %) under behandling i studien eller i oppfølgingsperioden uten en intervensjon. Blant de 77 pasientene som gikk videre til påfølgende HSCT (hvorav 6 fikk ytterligere behandling etter Besponsa før de gikk til HSCT), ble VOD/SOS rapportert hos 17 pasienter (22 %). Fem av 17 VOD/SOS-hendelser som oppsto etter HSCT, var dødelige.

VOD/SOS ble rapportert inntil 56 dager etter den siste dosen av inotuzumab ozogamicin uten en intervensjon. Median tid fra HSCT til VOD/SOS startet var 15 dager (range: 3–57 dager). Av de 5 pasientene som fikk VOD/SOS under behandling med inotuzumab ozogamicin, uten intervensjon, hadde 2 pasienter gjennomgått en HSCT før behandling med Besponsa.

Blant pasienter som gikk videre til HSCT etter Besponsa-behandling, ble VOD/SOS rapportert hos 5 av 11 pasienter (46 %) som hadde en HSCT både før og etter Besponsa-behandling, og hos 12 av 66 pasienter (18 %) som kun fikk HSCT etter Besponsa-behandling.

Vedrørende andre risikofaktorer ble VOD/SOS rapportert hos 6 av 11 pasienter (55 %) som fikk et HSCT-forberedende regime som inneholdt 2 alkylende midler, hos 8 av 52 pasienter (15 %) som fikk et HSCT-forberedende regime som inneholdt 1 alkylende middel, hos 7 av 17 pasienter (41 %) som var ≥ 55 år, hos 10 av 60 pasienter (17 %) som var < 55 år, hos 7 av 12 pasienter (58 %) med serumbilirubin \geq ULN før HSCT, og hos 10 av 65 pasienter (15 %) med serumbilirubin $<$ ULN før HSCT.

I den pivotale studien (N=164) ble hyperbilirubinemi og økte transaminaser rapportert hos hhv. 35 (21 %) og 43 (26 %) av pasientene. Grad ≥ 3 hyperbilirubinemi og økte transaminaser ble rapportert hos hhv. 9 (6 %) og 11 (7 %) av pasientene. Median latenstid for hyperbilirubinemi og økte transaminaser var hhv. 73 og 29 dager.

For informasjon om klinisk håndtering av levertoksisitet, inkludert VOD/SOS, se pkt. 4.4.

Myelosuppresjon/cytopenier

I den pivotale studien (N=164) ble trombocytopeni og nøytropeni rapportert hos hhv. 83 (51 %) og 81 (49 %) av pasientene. Trombocytopeni og nøytropeni, grad 3, ble rapportert hos hhv. 23 (14 %) og 33 (20 %) av pasientene. Trombocytopeni og nøytropeni, grad 4, ble rapportert hos hhv. 46 (28 %) og 45 (27 %) av pasientene. Febril nøytropeni, som kan være livstruende, ble rapportert hos 43 pasienter (26 %).

For informasjon om klinisk håndtering av myelosuppresjon/cytopenier, se pkt. 4.4.

Infeksjoner

I den pivotale studien (N=164) ble infeksjoner, inkludert alvorlige infeksjoner, enkelte livstruende eller dødelige, rapportert hos 79 pasienter (48 %). Frekvensen av spesifikke infeksjoner var som følger: sepsis og bakteriemi (16 %), nedre luftveisinfeksjon (12 %), øvre luftveisinfeksjon (12 %), soppinfeksjon (9 %), virusinfeksjon (8 %), gastrointestinal infeksjon (4 %), hudinfeksjon (4 %) og bakterieinfeksjon (1 %). Dødelige infeksjoner, inkludert pneumoni, nøytropenisk sepsis, sepsis, septisk sjokk og pseudomonas-sepsis ble rapportert hos 8 pasienter (5 %).

For informasjon om klinisk håndtering av infeksjoner, se pkt. 4.4.

Blødning

I den pivotale kliniske studien (N=164) ble blødninger, stort sett med mild alvorlighetsgrad, rapportert hos 54 pasienter (33 %). Frekvensen av spesifikke blødninger var som følger: neseblødning (15 %), blødning i øvre gastrointestinaltrakt (5 %), blødning i nedre gastrointestinaltrakt (4 %) og CNS-blødning (1 %). Blødninger av grad 3/4 ble rapportert hos 8 av 164 pasienter (5 %). Én grad 5-blødning (intraabdominal blødning) ble rapportert.

For informasjon om klinisk håndtering av blødninger, se pkt. 4.4.

Infusjonsrelaterte reaksjoner

I den pivotale studien (N=164) ble infusjonsrelaterte reaksjoner rapportert hos 17 pasienter (10 %). Alle hendelsene hadde alvorlighetsgrad ≤ 2 . Infusjonsrelaterte reaksjoner oppsto generelt i syklus 1 og kort tid etter avsluttet inotuzumab ozogamicin-infusjon, og de gikk over av seg selv eller ved medisinsk behandling.

For informasjon om klinisk håndtering av infusjonsrelaterte reaksjoner, se pkt. 4.4.

Tumorlysesyndrom (TLS)

I den pivotale studien (N=164) ble TLS, som kan være livstruende eller dødelig, rapportert hos 4 av 164 pasienter (2 %). TLS av grad 3/4 ble rapportert hos 3 pasienter (2 %). TLS oppsto kort tid etter avsluttet inotuzumab ozogamicin-infusjon og ble løst ved medisinsk behandling.

For informasjon om klinisk håndtering av TLS, se pkt. 4.4.

Forlengelse av QT-intervall

I den pivotale studien (N=164) ble det målt økt QT-intervall korrigert for hjerterytme med Fridericia-formelen ($QTcF$) ≥ 60 ms fra baseline hos 4 av 162 pasienter (3 %). Ingen pasienter hadde $QTcF$ -verdier på > 500 ms. Forlengelse av QT, grad 2, ble rapportert hos 2 av 164 pasienter (1 %). Det ble ikke rapportert om forlengelse av QT grad ≥ 3 , eller om tilfeller av torsades de pointes.

For informasjon om regelmessig overvåking av EKG og elektrolyttnivåer, se pkt. 4.4.

Økning i amylase og lipase

I den pivotale studien (N=164) ble økninger i amylase og lipase rapportert hos henholdsvis 8 (5 %) og 15 (9 %) av pasientene. Økning til grad ≥ 3 amylase og lipase ble rapportert hos henholdsvis 3 (2 %) og 7 (4 %) av pasientene.

For informasjon om regelmessig overvåking av økt amylase og lipase, se pkt. 4.4.

Immunogenisitet

I kliniske studier av Besponsa hos pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL testet 7 av 236 pasienter (3 %) positivt for antistoffer mot inotuzumab ozogamicin. Ingen pasienter testet positivt for nøytraliserende antistoffer mot inotuzumab ozogamicin. Det ble ikke observert noen påvirkning på clearance av Besponsa i den populasjonsfarmakokinetiske analysen hos pasienter som testet positivt for antistoffer mot inotuzumab ozogamicin. Antallet pasienter var for lite til å vurdere påvirkning av antistoffer mot inotuzumab ozogamicin på effekt og sikkerhet.

Melding av mistenkte bivirkninger

Melding av mistenkte bivirkninger etter godkjenning av legemidlet er viktig. Det gjør det mulig å overvåke forholdet mellom nytte og risiko for legemidlet kontinuerlig. Helsepersonell oppfordres til å melde enhver mistenkt bivirkning. Dette gjøres via det nasjonale meldesystemet som beskrevet i Appendix V.

4.9 Overdosering

I kliniske studier av pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL var maksimale enkeltdoser og gjentatte doser av inotuzumab ozogamicin på hhv. 0,8 mg/m² og 1,8 mg/m² per syklus, gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²) (se pkt. 4.2). Overdoser kan føre til bivirkninger som samsvarer med reaksjoner som forekommer ved anbefalt terapeutisk dose (se pkt. 4.8).

Ved en eventuell overdose skal infusjonen midlertidig avbrytes, og pasientene overvåkes for levertoksisitet og hematologisk toksisitet (se pkt. 4.2). Gjenoppstart av Besponsa i riktig terapeutisk dose bør vurderes når all toksisitet har gått tilbake.

5. FARMAKOLOGISKE EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiske egenskaper

Farmakoterapeutisk gruppe: Antineoplastiske midler, andre antineoplastiske midler, monoklonale antistoffer, ATC-kode: L01X C26.

Virkningsmekanisme

Inotuzumab ozogamicin er et ADC som består av et CD22-rettet monoklonalt antistoff som er kovalent bundet til N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid. Inotuzumab er et antistoff av humanisert immunglobulin klasse G, undertype 4 (IgG4), som spesifikt gjenkjenner humant CD22. Det lille molekylet, N-acetyl-gamma-kalikeamicin, er et cytotoxisk produkt.

N-acetyl-gamma-kalikeamicin er kovalent bundet til antistoffet via en syrelabil kobling. Prekliniske data antyder at antitumoraktiviteten til Besponsa skyldes bindingen av ADC til CD22-uttrykkende tumorceller, etterfulgt av internalisering av ADC-CD22-komplekset samt intracellulær frigjøring av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid via hydrolytisk spaltning av koblingen. Aktivering av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid induserer brudd i dobbelttrådet DNA, som videre induserer cellesyklusarrest og apoptotisk celledød.

Klinisk effekt og sikkerhet

Pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL som har fått 1 eller 2 tidligere behandlingsregimer for ALL – studie 1

Sikkerhet og effekt av Besponsa hos pasienter med tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv ALL ble evaluert i en åpen, internasjonal, fase 3 multisenterstudie (studie 1), hvor pasienter ble randomisert

til å få Besponsa (N=164 [164 fikk behandling]) eller utprøvers valg av kjemoterapi (N=162 [143 fikk behandling]), nærmere bestemt fludarabin pluss cytarabin pluss granulocytstoloniserende faktor (FLAG) (N=102 [93 fikk behandling]), mitoksantron/cytarabin (MXN/Ara-C) (N=38 [33 fikk behandling]), eller høydose cytarabin (HIDAC) (N=22 [17 fikk behandling]).

Egnede pasienter var ≥ 18 år gamle og hadde Philadelphiakromosom negativ (Ph^-) eller Ph^+ tilbakevendende eller refraktær CD22-positiv B-celle-prekursor ALL.

CD22-uttrykk ble vurdert ved flowcytometri av beinmargaspirat. Hos pasienter hvor prøven av beinmargaspirat var utilstrekkelig, ble det testet på perifert blod. Alternativt ble CD22-uttrykk vurdert ved bruk av immunhistokjemi hos pasienter med utilstrekkelig beinmargaspirat og utilstrekkelig mengde sirkulerende blaster.

I den kliniske studien var sensitiviteten til enkelte lokale tester lavere enn den som ble brukt ved sentrallaboratoriet. Kun validerte tester med dokumentert høy sensitivitet skal derfor brukes.

Alle pasientene måtte ha $\geq 5\%$ blastceller i beinmargen og ha mottatt 1 eller 2 tidligere induksjonskjemoterapiregimer for ALL. Pasienter med Ph^+ B-celle-prekursor ALL måtte ha sviktet på behandling med minst én andre- eller tredjegenasjons-TKI og standard kjemoterapi. Tabell 1 (se pkt. 4.2) viser doseregimet som ble brukt for behandling av pasienter.

De kombinerte primære endepunktene var CR/CRi, vurdert av en blindet uavhengig endepunktskomité (EAC), og total overlevelse (OS). De sekundære endepunktene inkluderte MRD-negativitet (se tabell 1 i pkt. 4.2), varighet av remisjon (DoR), HSCT-rate og progresjonsfri overlevelse (PFS). Den primære analysen av CR/CRi og MRD-negativitet ble utført på de første 218 randomiserte pasientene og analyse av OS, PFS, DoR og HSCT-raten ble utført hos alle de 326 randomiserte pasientene.

Blant de 326 randomiserte pasientene (ITT-populasjonen) hadde 215 pasienter (66 %) fått 1 tidligere behandlingsregime, og 108 pasienter (33 %) hadde fått 2 tidligere behandlingsregimer for ALL. Median alder var 47 år (range: 18-79 år), 206 pasienter (63 %) hadde en varighet av første remisjon på < 12 måneder, og 55 pasienter (17 %) hadde gjennomgått en HSCT før de fikk Besponsa eller utprøvers valg av kjemoterapi. Totalt 276 pasienter (85 %) hadde Ph^- ALL. Av de 49 pasientene (15 %) med Ph^+ ALL, var det 4 pasienter som ikke tidligere hadde fått en TKI, 28 pasienter som hadde fått 1 tidligere TKI, og 17 pasienter som hadde fått 2 tidligere TKIs. Dasatinib var den TKI som oftest ble gitt (42 pasienter), etterfulgt av imatinib (24 pasienter).

Baseline-karakteristika var tilsvarende hos de første 218 pasientene som ble randomisert.

Av de 326 pasientene (ITT-populasjon) hadde 253 pasienter prøver som var egnet for CD22-testing ved både lokalt og sentralt laboratorium. Ved sentrale og lokale laboratorietester hadde henholdsvis 231 av 253 pasienter (91,3 %) og 130 av 253 pasienter (51,4 %) $\geq 70\%$ CD22-positiv leukemiblaste ved baseline.

Tabell 6 viser effektresultatene fra denne studien.

Tabell 6. Studie 1: Effektresultater hos pasienter ≥ 18 år med tilbakevendende eller refraktær B-celle-prekursor ALL som fikk 1 eller 2 tidligere behandlingsregimer for ALL

	Besponsa (N=109)	HIDAC, FLAG eller MXN/Ara-C (N=109)
CR^a/CRi^b ; n (%) [95 % KI]	88 (80,7 %) [72,1 – 87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0 – 38,8 %]
2-sidig p-verdi på $< 0,0001$		
CR^a ; n (%) [95 % KI]	39 (35,8 %) [26,8 – 45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 – 25,9 %]

	2-sidig p-verdi = 0,0022	
CRI ^b ; n (%) [95 % KI]	49 (45,0 %) [35,4 – 54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 – 19,5 %]
	2-sidig p-verdi på < 0,0001	
MRD-negativitet ^c for pasienter som oppnådde CR/CRI; andel ^d (%) [95 % KI]	69/88 (78,4 %) [68,4 – 86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 – 46,7 %]
	2-sidig p-verdi på < 0,0001	
	Besponsa (N=164)	HIDAC, FLAG eller MXN/Ara-C (N=162)
Median OS; måneder [95 % KI]	7,7 [6,0 - 9,2]	6,7 [4,9 - 8,3]
	Hasard-ratio [95 % CI] = 0,770 [0,599 – 0,990] 2-sidig p-verdi = 0,0407	
Median PFS ^{e, f} ; måneder [95 % KI]	5,0 [3,7 - 5,6]	1,8 [1,5 - 2,2]
	Hasard-ratio [95 % CI] = 0,452 [0,349 – 0,586] 2-sidig p-verdi på < 0,0001	
Median DoR ^g ; måneder [95 % KI]	3,7 [2,8 - 4,3 måneder]	0,0 [-,-]
	Hasard-ratio [95 % CI] = 0,468 [0,363–0,603] 2-sidig p-verdi på < 0,0001	

Forkortelser: ALL = akutt lymfoblastisk leukemi; ANC = absolutt nøytrofittall; Ara-C = cytarabin; KI = konfidensintervall; CR = komplett remisjon; CRi = komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon; DoR = varighet av remisjon; EAC = endepunktskomité (Endpoint Adjudication Committee); FLAG = fludarabin + cytarabin + granulocytstimmulerende faktor; HIDAC = høydose cytarabin; HSCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon; ITT = intent-to-treat; MRD = minimal restsykdom; MXN = mitoksantron; N/n = antall pasienter; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse.

^a I henhold til EAC defineres CR som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, full restitusjon av perifere blodverdier (blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$ og ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom.

^b I henhold til EAC defineres CRi som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, delvis hematologisk restitusjon (blodplater $< 100 \times 10^9/l$ og/eller ANC $< 1 \times 10^9/l$) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom.

^c MRD-negativitet ble ved flowcytometri definert som leukemiceller som består av $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01 %) av beinmargceller med kjerne.

^d I henhold til EAC ble andelen definert som antall pasienter som oppnådde MRD-negativitet, delt på det totale antallet pasienter som oppnådde CR/CRI.

^e PFS ble definert som tid fra randomiseringsdato til tidligste dato for følgende hendelser: død, sykdomsprogresjon (inkludert objektiv progresjon, tilbakefall fra CR/CRI, seponering av behandling pga. generell forverring i helsestatus) og oppstart av ny induksjonsbehandling eller HSCT etter behandling uten å oppnå CR/CRI.

^f I henhold til standarddefinisjonen av PFS, definert som tid fra randomiseringsdato til tidligste dato for følgende hendelser: død, sykdomsprogresjon (inkludert objektiv progresjon og tilbakefall fra CR/CRI), var HR 0,535 (2-sidig p-verdi < 0,0001) og median PFS var henholdsvis 5,6 måneder og 3,6 måneder i Besponsa-armen og i armen med utprøvers valg av kjemoterapi.

^g Varighet av remisjon ble definert som tid fra første respons med CR^a eller CRi^b iht. utprøvers vurdering til dato for en PFS-hendelse eller avslutningsdato dersom ingen PFS-hendelse var dokumentert. Analysen var basert på ITT-populasjonen og pasienter uten remisjon ble gitt en varighet lik null og vurdert som en hendelse.

Blant de første 218 randomiserte pasientene oppnådde 64 av 88 (73 %) og 21 av 88 (24 %) av de responderende pasientene i henhold til EAC en CR/CRI i hhv. syklus 1 og 2 i Besponsa-armen. Ingen ytterligere pasienter oppnådde CR/CRI etter syklus 3 i Besponsa-armen.

Nivå av CR-, CRi- og MRD-negativitet hos de første 218 randomiserte pasientene samsvarte med det som ble observert hos alle de 326 randomiserte pasientene.

Blant alle de 326 randomiserte pasientene var sannsynligheten for overlevelse ved 24 måneder på henholdsvis 22,6 % i Besponsa-armen og 9,6 % i armen med utprøvers valg av kjemoterapi.

Totalt 77 av 164 pasienter (47,0 %) i Besponsa-armen og 33 av 162 pasienter (20,4 %) i armen med utprøvers valg av kjemoterapi gikk videre til HSCT. Dette inkluderte henholdsvis 71 pasienter i Besponsa-armen og 18 pasienter i armen med utprøvers valg av kjemoterapi, som gikk direkte videre til HSCT. Hos pasientene som gikk direkte videre til HSCT var det en pause på median 4,9 uker (range: 1-19 uker) mellom siste dose av inotuzumab ozogamicin og HSCT. Forbedring i OS for Besponsa-armen versus armen med utprøvers valg av kjemoterapi ble sett hos pasienter som gjennomgikk HSCT. Selv om det var en høyere forekomst av tidlige dødsfall etter HSCT (inntil dag 100) i Besponsa-armen, er det vist en tydelig nytte med Besponsa ved senere overlevelse. Hos pasienter som gjennomgikk en oppfølgings-HSCT var median OS 11,9 måneder (95 % CI: 8,6; 20,6) versus 16,7 måneder (95 % KI: 14,6; 27,8) og sannsynlighet for overlevelse ved 24. måned var henholdsvis 38,9 % (95 % KI: 27,6; 50,0) og 35,7 % (95 % KI: 16,3; 55,8) for BESPONSA og utprøvers valg av kjemoterapi.

Basert på eksplorative analyser hadde pasienter med mer fordelaktige prognostiske faktorer (varighet av første remisjon ≥ 12 måneder, 1 tidligere behandlingsregime, alder < 55 år, Ph⁻, ingen tidligere HSCT, ≥ 90 % CD22-positive leukemiblastceller ved baseline, ingen perifere blastceller ved baseline og hemoglobin ≥ 10 g/dl ved baseline) et bedre OS-resultat. Pasienter med Mixed Lineage Leukaemia (MLL) genrearrangering, inkludert t(4;11), som generelt har lavere CD22-uttrykk før behandling, hadde et dårligere OS-resultat etter behandling med Besponsa eller utprøvers valg av kjemoterapi.

For pasientrapporterte resultater var vurderinger av funksjon og symptom bedre med Besponsa sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi. For pasientrapporterte resultater målt ved hjelp av spørreskjemaet om livskvalitet fra European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), førte Besponsa til signifikant bedre estimerte gjennomsnittlige vurderinger etter baseline (hhv. Besponsa og utprøvers valg av kjemoterapi) i rollefunksjon (64,7 versus 53,4; $p = 0,0065$), fysisk funksjon (75,0 versus 68,1; $p = 0,0139$), sosial funksjon (68,1 versus 59,8; $p = 0,0336$), redusert matlyst (17,6 versus 26,3; $p = 0,0193$) sammenlignet med utprøvers valg av kjemoterapi. Selv om det ikke nådde statistisk signifikans, ga Besponsa bedre estimerte gjennomsnittlige vurderinger etter baseline (hhv. Besponsa og utprøvers valg av kjemoterapi) for generell helsestatus/livskvalitet (Quality of life; QoL) (62,1 versus 57,8; $p=0,1572$), kognitiv funksjon (85,3 versus 82,5; $p=0,1904$), dyspné (14,7 versus 19,4; $p=0,1281$), diaré (5,9 versus 8,9; $p=0,1534$), fatigue (35,0 versus 39,4; $p=0,1789$), kvalme og oppkast (8,7 versus 10,4; $p=0,4578$), økonomiske problemer (29,5 versus 32,0; $p=0,4915$), insomni (25,4 versus 27,1; $p=0,6207$) og smerte (21,3 versus 22,0; $p=0,8428$). Selv om det ikke nådde statistisk signifikans, ga Besponsa en forverring i estimerte gjennomsnittlige vurderinger etter baseline (hhv. Besponsa og utprøvers valg av kjemoterapi) for emosjonell funksjon (77,4 versus 79,6; $p=0,3307$) og forstoppelse (12,1 versus 10,7; $p=0,6249$). For pasientrapporterte resultater målt ved bruk av spørreskjemaet 'EuroQoL 5 Dimension' (EQ-5D), resulterte Besponsa i bedre estimerte gjennomsnittlige vurderinger etter baseline (hhv. Besponsa og utprøvers valg av kjemoterapi), selv om det ikke nådde statistisk signifikans, for EQ-5D indeksen (0,80 versus 0,76; $p=0,1710$) og 'EQ visual analogue scale' (EQ-VAS) (67,1 versus 62,5; $p=0,1172$).

Pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL som har fått 2 eller flere tidligere behandlingsregimer for ALL – studie 2

Sikkerhet og effekt av Besponsa ble evaluert i en enarmet, åpen, fase 1/2 multisenterstudie (studie 2). Egnede pasienter var ≥ 18 år med tilbakevendende eller refraktær B-celle-prekursor ALL.

Av 93 screenede pasienter fikk 72 studiemedisin og ble behandlet med Besponsa. Median alder var 45 år (range 20-79); 76,4 % hadde ≥ 2 tidligere behandlingsregimer; 31,9 % hadde tidligere fått HSCT og 22,2 % var Ph⁺. De vanligste årsakene til seponering av behandling var: sykdomsprogresjon/tilbakefall (30 [41,7 %]), resistent sykdom (4 [5,6 %]); HSCT (18 [25,0 %]), og bivirkninger (13 [18,1 %]).

I fase 1-delen av studien fikk 37 pasienter Besponsa med en totaldose på 1,2 mg/m² (n=3), 1,6 mg/m² (n=12), eller 1,8 mg/m² (n=22). Anbefalt Besponsa-dose ble fastsatt til 1,8 mg/m²/syklus administrert med en dose på 0,8 mg/m² på dag 1 og 0,5 mg/m² på dag 8 og 15 i en 28-dagers syklus med en dosereduksjon når CR/CRi ble oppnådd.

I fase 2-delen av studien måtte pasientene ha fått minst 2 tidligere behandlingsregimer for ALL, og pasienter med Ph⁺ B-celle ALL måtte ha sviktet på behandling med minst 1 TKI. Av de 9 pasientene med Ph⁺ B-celle ALL, hadde 1 pasient tidligere fått 1 TKI, og 1 pasient hadde ikke tidligere fått noen TKI.

Tabell 7 viser effektresultater fra denne studien.

Tabell 7. Studie 2: Effektresultater hos pasienter ≥ 18 år med tilbakevendende eller refraktær B-celle-prekursor ALL med 2 eller flere tidligere behandlingsregimer for ALL

	Besponsa (N=35)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95 % KI]	24 (68,6 %) [50,7 % - 83,2 %]
CR ^a ; n (%) [95 % KI]	10 (28,6 %) [14,6 % - 46,3 %]
CRi ^b ; n (%) [95 % KI]	14 (40,0 %) [23,9 % - 57,9 %]
Median DoR ^f ; måneder [95 % KI]	2,2 [1,0 - 3,8]
MRD-negativitet ^c for pasienter som oppnådde CR/CRi; rate ^d (%) [95 % KI]	18/24 (75 %) [53,3 % - 90,2 %]
Median PFS ^e ; måneder [95 % KI]	3,7 [2,6 - 4,7]
Median OS; måneder [95 % KI]	6,4 [4,5 - 7,9]

Forkortelser: ALL = akutt lymfoblastisk leukemi; ANC = absolutt nøytrofilitall; KI = konfidensintervall; CR = komplett remisjon; CRi = komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon, DoR = varighet av remisjon; HSCT = hematopoietisk stamcelletransplantasjon; MRD = minimal restsykdom. N/n = antall pasienter; OS = total overlevelse; PFS = progresjonsfri overlevelse.

^{a, b, c, d, e, f} For definisjoner, se tabell 6 (med unntak av at CR/CRi ikke var i henhold til EAC for studie 2)

I fase 2-delen av studien fikk 8 av 35 pasienter (22,9 %) en påfølgende HSCT.

Pediatrik populasjon

Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) har utsatt forpliktelsen til å presentere resultater fra studier med Besponsa i en eller flere undergrupper av den pediatrik populasjonen ved behandling av tilbakevendende eller refraktær ALL (se pkt. 4.2 for informasjon vedrørende pediatrik bruk).

5.2 Farmakokinetiske egenskaper

Hos pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL som ble behandlet med inotuzumab ozogamicin ved anbefalt startdose på 1,8 mg/m²/syklus (se pkt. 4.2), ble steady-state-eksponering oppnådd ved syklus 4. Gjennomsnittlig (SD) maksimal serumkonsentrasjon (C_{max}) av inotuzumab ozogamicin var 308 ng/ml (362). Gjennomsnittlig (SD) simulert totalt område under konsentrasjons-tidskurven (AUC) per syklus ved steady-state var 100 mikrog•t/ml (32,9).

Distribusjon

In vitro er bindingen av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid til humane plasmaproteiner ca. 97 %. *In vitro* er N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid et substrat av P-glykoprotein (P-gp). Hos mennesker var det totale distribusjonsvolumet for inotuzumab ozogamicin cirka 12 l.

Biotransformasjon

In vitro ble N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid primært metabolisert via ikke-enzymatisk reduksjon. Hos mennesker var serumnivåer av N-acetyl-gamma-kalikeamicin-dimetylhydrazid vanligvis under kvantifiseringsgrensen (50 pikog/ml).

Eliminasjon

Farmakokinetikken til inotuzumab ozogamicin var godt karakterisert i en todelt modell med lineære og tidsavhengige clearance-komponenter. Hos 234 pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL var clearance av inotuzumab ozogamicin ved steady state på 0,0333 l/t, og den terminale halveringstiden ($t_{1/2}$) ved slutten av syklus 4 var ca. 12,3 dager. Etter administrering av flere doser ble det observert 5,3 ganger akkumulering av inotuzumab ozogamicin mellom syklus 1 og 4.

I en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 765 pasienter ble det observert at kroppsoverflaten hadde en betydelig påvirkning på distribusjonen av inotuzumab ozogamicin. Dosen med inotuzumab ozogamicin administreres basert på kroppsoverflate (se pkt. 4.2).

Alder, rase og kjønn

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse hadde alder, rase og kjønn ingen signifikant påvirkning på distribusjonen av inotuzumab ozogamicin.

Nedsatt leverfunksjon

Det er ikke utført noen formelle farmakokinetiske studier av inotuzumab ozogamicin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 765 pasienter var clearance av inotuzumab ozogamicin hos pasienter med nedsatt leverfunksjon definert av National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) i kategori B1 (totalbilirubin \leq ULN og ASAT $>$ ULN; n=133) eller B2 (totalbilirubin $>1,0-1,5 \times$ ULN og ASAT på alle nivåer; n=17) lik som hos pasienter med normal leverfunksjon (totalbilirubin / ASAT \leq ULN; n=611) (se pkt. 4.2). Hos 3 pasienter med nedsatt leverfunksjon, definert av NCI ODWG som kategori C (totalbilirubin $>1,5-3 \times$ ULN og ASAT på alle nivåer) og hos 1 pasient med nedsatt leverfunksjon definert av NCI ODWG som kategori D (totalbilirubin $> 3 \times$ ULN og ASAT på alle nivåer), var det ingen tegn til at inotuzumab ozogamicin-clearance ble redusert.

Nedsatt nyrefunksjon

Det er ikke utført formelle farmakokinetiske studier av inotuzumab ozogamicin hos pasienter med nedsatt nyrefunksjon.

Basert på en populasjonsfarmakokinetisk analyse av 765 pasienter var clearance av inotuzumab ozogamicin hos pasienter med lett nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 60–89 ml/min; n = 237), moderat nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 30–59 ml/min; n=122) eller alvorlig nedsatt nyrefunksjon (CL_{cr} 15–29 ml/min; n=4) lik som hos pasienter med normal nyrefunksjon ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n=402) (se pkt. 4.2). Inotuzumab ozogamicin er ikke studert hos pasienter med terminal nyresvikt (se pkt. 4.2).

Kardiologisk elektrofysiologi

I en farmakokinetisk eksponerings/respons-analyse av 250 pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL eller andre hematologiske maligniteter fikk pasientene administrert inotuzumab ozogamicin, som henholdsvis 1,8 mg/m²/syklus i form av 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²) i en syklus på 21-28 dager, eller som 1,8 mg/m²/syklus administrert én gang hver fjerde uke. Median QTcF økte med 2,53 millisekunder (ms) fra baseline (97,5-persentilen: 4,92 ms) ved gjennomsnittlig C_{max} estimert for pasienter med tilbakevendende eller

refraktær ALL (371 ng/ml) og med 3,87 ms fra baseline (97,5-persentilen: 7,54 ms) ved 1,5 ganger høyere gjennomsnittlig C_{max} (569 ng/ml).

I en randomisert klinisk studie av pasienter med tilbakevendende eller refraktær ALL (studie 1) ble det målt en økning i QTcF på ≥ 60 ms fra baseline hos 4 av 162 pasienter (3 %) i inotuzumab ozogamicin-armen og hos 3 av 124 pasienter (2 %) i armen med utprøvers valg av kjemoterapi. Økninger i QTcF på > 500 ms ble ikke observert hos noen av pasientene i inotuzumab ozogamicin-armen, men ble sett hos 1 av 124 pasienter (1 %) i armen med utprøvers valg av kjemoterapi (se pkt. 4.8). Gjennomsnittlige (90 % KI) maksimale QTcF-ændringer fra baseline var 16,5 ms (14,3–18,7) i inotuzumab ozogamicin-armen og 10,8 ms (8,0–13,6) i armen med utprøvers valg av kjemoterapi. En sentral tendensanalyse av QTcF-intervallendringer fra baseline viste at den høyeste øvre grensen for 2-sidig 90 % KI for QTcF var 21,1 ms (observert ved syklus 4 / dag 1 / 1 time) i inotuzumab ozogamicin-armen og 21,2 ms (observert ved syklus 2 / dag 1 / 1 time) i armen med utprøvers valg av kjemoterapi.

5.3 Prekliniske sikkerhetsdata

Toksisitet ved gjentatte doser

Hos dyr omfattet de primære målorganene lever, beinmarg og lymfatiske organer med tilhørende hematologiske endringer, nyre og nervesystem. Andre observerte endringer inkluderte effekter på reproduksjonsorganer hos hanner og hunner (se nedenfor) og preneoplastiske og neoplastiske leverforandringer (se nedenfor). De fleste effektene var reversible til delvis reversible, med unntak av effekter i leveren og nervesystemet. Det er uvisst hvilken relevans disse irreversible funnene hos dyr har for mennesker.

Gentoksisitet

Inotuzumab ozogamicin var klastogen *in vivo* i beinmargen hos hannmus. Dette stemmer overens med den kjente induksjonen av DNA-brudd av kalikeamicin og andre antitumor enediynantibiotika. Inotuzumab ozogamicin var ikke mutagent *in vitro* i en bakteriell revers mutasjonsanalyse (Ames) ved testing av inntil maksimal mulige dose.

Karsinogenisitet

Formelle karsinogenisitetsstudier er ikke utført med inotuzumab ozogamicin. I toksisitetsstudier utviklet rotter ovalcellehyperplasi, endret hepatocellulært fokus og hepatocellulære adenomer i leveren ved ca. 0,3 ganger den humane kliniske eksponeringen basert på AUC. Hos én ape ble et fokus for hepatocellulær endring registrert ved cirka 3,1 ganger human klinisk eksponering basert på AUC mot slutten av den 26 uker lange doseringsperioden. Det er uvisst hvilken relevans disse funnene hos dyr har for mennesker.

Reproduksjonstoksisitet

Administrering av inotuzumab ozogamicin til hunnrotter ved en maternell toksisk dose (ca. 2,3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) før parring og i løpet av den første uken rottet var drektig, førte til embryoføtal toksisitet, inkludert økte resorpsjoner og reduserte levedyktige embryoer. Maternell toksisk dose (ca. 2,3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC) førte også til hemming i fostervekst, inkludert redusert fostervekt og forsinket ossifisering av skjelettet. En noe redusert hemming i fostervekst hos rotter forekom ved ca. 0,4 ganger human klinisk eksponering basert på AUC (se punkt 4.6).

Basert på prekliniske funn anses inotuzumab ozogamicin å ha potensiale for å svekke reproduksjons- evne og fertilitet hos menn og kvinner (se pkt. 4.6). I toksisitetsstudier med gjentatte doser hos rotter og aper, ble det gjort reproduksjonsfunn hos hunner som inkluderte atrofi av eggstokker, livmor, vagina og melkekjertler. Dosenivået uten observerte bivirkninger (NOAEL) for effekter på reproduksjonsorganer hos hunnrotter og hunnaper var på hhv. ca. 2,2 og 3,1 ganger human klinisk

eksponering basert på AUC. I toksisitetsstudier med gjentatte doser hos rotter ble det gjort reproduksjonsfunn hos hanner, inkludert degenerasjon av testikler assosiert med hypospermi, samt atrofi av prostata og seminale vesikler. NOAEL ble ikke identifisert for effekter på reproduksjonsorganer hos hanner, som ble observert ved ca. 0,3 ganger human klinisk eksponering basert på AUC.

6. FARMASØYTISKE OPPLYSNINGER

6.1 Fortegnelse over hjelpestoffer

Sakkarose
Polysorbat 80
Natriumklorid
Trometamol

6.2 Uforlikeligheter

Da det ikke foreligger undersøkelser vedrørende uforlikeligheter, må dette legemidlet ikke blandes med andre legemidler enn de som er angitt under pkt. 6.6.

6.3 Holdbarhet

Uåpnede hetteglass

2 år

Rekonstituert oppløsning

Besponsa inneholder ingen bakteriostatiske konserveringsmidler. Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart. Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke kan brukes umiddelbart, kan den oppbevares i inntil 4 timer i kjøleskapet (2 °C – 8 °C). Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning

Den fortynnete oppløsningen skal brukes umiddelbart eller oppbevares ved romtemperatur (20 °C - 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Maksimal tid fra rekonstituering til administrering er gjennomført skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

6.4 Oppbevaringsbetingelser

Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
Skal ikke fryses.
Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
For oppbevaringsbetingelser etter rekonstituering og fortynning, se pkt. 6.3.

6.5 Emballasje (type og innhold)

Gulbrunt hetteglass (type I glass) med gummipropp av klorbutyl og krympeforsegling med 'flip-off'-hette, som inneholder 1 mg pulver.

Hver kartong inneholder 1 hetteglass.

6.6 Spesielle forholdsregler for destruksjon og annen håndtering

Instruksjoner for rekonstituering, fortynning og administrering

Bruk egnet aseptisk teknikk ved rekonstituerings- og fortynningsprosedyrer. Inotuzumab ozogamicin er lyssensitivt og skal beskyttes mot ultrafiolett lys under rekonstituering, fortynning og administrering.

Maksimal tid fra rekonstituering til administrering er gjennomført skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning.

Rekonstituering

- Beregn dosen (mg) og antallet hetteglass med Besponsa som er nødvendig.
- Rekonstruer hvert 1 mg hetteglass med 4 ml vann til injeksjon for å få en engangsdose med 0,25 mg/ml oppløsning av Besponsa.
- Virvle hetteglasset forsiktig for lette oppløsningen. Ikke rist hetteglasset.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til noe uklar, fargeløs og hovedsakelig uten synlige partikler. Ved synlige fremmedpartikler eller misfarging skal den ikke brukes.
- Besponsa inneholder ingen bakteriostatiske konserveringsmidler. Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart. Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke kan brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$) i inntil 4 timer. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Fortynning

- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning til riktig dose i samsvar med pasientens kroppsoverflate. Trekk opp denne mengden fra hetteglasset/hetteglassene ved hjelp av en sprøyte. Beskyttes mot lys. Eventuelle rester av rekonstituert oppløsning skal kastes.
- Tilsett den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonsbeholder med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, til et totalt nominelt volum på 50 ml. Beskyttes mot lys. Det er anbefalt å bruke en infusjonsbeholder laget av polyvinylklorid (PVC) (med di(2-etylheksyl)ftalat [DEHP] eller uten DEHP), polyolefin (polypropylen og/eller polyetylen) eller etylenvinylacetat (EVA).
- Snu infusjonsbeholderen forsiktig opp ned for å blande den fortynnede oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede oppløsningen må brukes umiddelbart eller oppbevares ved romtemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) eller i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$). Maksimal tid fra rekonstituering til administrering er gjennomført skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Administrering

- Dersom den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap ($2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$), skal den oppbevares i romtemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$) i ca. 1 time før administrering.
- Filtrering av den fortynnede oppløsningen er ikke nødvendig. Dersom den fortynnede oppløsningen likevel filtreres, anbefales det å bruke filtre basert på polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF) eller hydrofil polysulfon (HPS). Ikke bruk filtre laget av nylon eller blandet celluloseester (MCE).
- Administrer den fortynnede oppløsningen ved romtemperatur ($20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$), som en infusjon over 1 time med en hastighet på 50 ml/t. Beskyttes mot lys. Det anbefales å bruke infusjonsslanger laget av PVC (med eller uten DEHP), polyolefin (polypropylen og/eller polyetylen) eller polybutadien.

Besponsa skal ikke blandes med eller administreres som en infusjon sammen med andre legemidler.

Tabell 8 viser oppbevaringstider og betingelser for rekonstituering, fortynning og administrering av Besponsa.

Tabell 8. Oppbevaringstider og betingelser for rekonstituert og fortynnet oppløsning av Besponsa

← Maksimal tid fra rekonstituering til behandlingen er administrert ≤ 8 timer ^a →		
Rekonstituert oppløsning	Fortynnet oppløsning	
	Etter start av fortynning	Administrering
Bruk den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart eller etter at den har vært oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i inntil 4 timer. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.	Bruk den fortynnede oppløsningen umiddelbart eller etter oppbevaring ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Maksimal tid fra rekonstituering til behandlingen er administrert skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.	Dersom den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C), må den oppbevares i romtemperatur (20 °C – 25 °C) i ca. 1 time før administrering. Administrer den fortynnede oppløsningen som en 1-times infusjon med en hastighet på 50 ml/t ved romtemperatur (20 °C – 25 °C). Beskyttes mot lys.
^a Med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning.		

Destruksjon

Besponsa er kun til engangsbruk.

Ikke anvendt legemiddel samt avfall bør destrueres i overensstemmelse med lokale krav.

7. INNEHAVER AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannia

8. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1200/001

9. DATO FOR FØRSTE MARKEDSFØRINGSTILLATELSE / SISTE FORNYELSE

Dato for første markedsføringstillatelse: 29. juni 2017

10. OPPDATERINGSDATO

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency) <http://www.ema.europa.eu>.

VEDLEGG II

- A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE**
- B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK**
- C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**
- D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET**

A. TILVIRKER AV BIOLOGISK VIRKESTOFF OG TILVIRKER ANSVARLIG FOR BATCH RELEASE

Navn og adresse til tilvirker av biologisk virkestoff

Wyeth Pharmaceutical Division
av Wyeth Holdings LLC,
et datterselskap av Pfizer Inc.
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
USA

Navn og adresse til tilvirker ansvarlig for batch release

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

B. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE LEVERANSE OG BRUK

Legemiddel underlagt begrenset forskrivning (se Vedlegg I, Preparatomtale, pkt. 4.2).

C. ANDRE VILKÅR OG KRAV TIL MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN

• **Periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter (PSUR)**

Kravene for innsendelse av periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporter for dette legemidlet er angitt i EURD-listen (European Union Reference Date list), som gjort rede for i Artikkel 107c(7) av direktiv 2001/83/EF og i enhver oppdatering av EURD-listen som publiseres på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal sende inn den første periodiske sikkerhetsoppdateringsrapporten for dette legemidlet innen 6 måneder etter autorisasjon.

D. VILKÅR ELLER RESTRIKSJONER VEDRØRENDE SIKKER OG EFFEKTIV BRUK AV LEGEMIDLET

• **Risikohåndteringsplan (RMP)**

Innehaver av markedsføringstillatelsen skal gjennomføre de nødvendige aktiviteter og intervensjoner vedrørende legemiddelovervåking spesifisert i godkjent RMP presentert i Modul 1.8.2 i markedsføringstillatelsen samt enhver godkjent påfølgende oppdatering av RMP.

En oppdatert RMP skal sendes inn:

- på forespørsel fra Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency);
- når risikohåndteringssystemet er modifisert, spesielt som resultat av at det fremkommer ny informasjon som kan lede til en betydelig endring i nytte/risiko profilen eller som resultat av at en viktig milepel (legemiddelovervåking eller risikominimering) er nådd.

VEDLEGG III
MERKING OG PAKNINGSVEDLEGG

A. MERKING

OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ DEN YTRE EMBALLASJE

YTTERKARTONG

1. LEGEMIDLETS NAVN

Besponsa 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
inotuzumab ozogamicin

2. DEKLARASJON AV VIRKESTOFF(ER)

Hvert hetteglass inneholder 1 mg inotuzumab ozogamicin.
Etter rekonstituering inneholder hvert hetteglass 0,25 mg/ml inotuzumab ozogamicin.

3. LISTE OVER HJELPESTOFFER

Sakkarose
Polysorbat 80
Natriumklorid
Trometamol

4. LEGEMIDDELFORM OG INNHOLD (PAKNINGSSTØRRELSE)

Pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning
1 hetteglass
1 mg

5. ADMINISTRASJONSMÅTE OG ADMINISTRASJONSVEI(ER)

Les pakningsvedlegget før bruk.
Til i.v. infusjon etter rekonstituering og fortykning.
Kun til engangsbruk.

6. ADVARSEL OM AT LEGEMIDLET SKAL OPPBEVARES UTILGJENGELIG FOR BARN

Oppbevares utilgjengelig for barn.

7. EVENTUELLE ANDRE SPESIELLE ADVARSLER

8. UTLØPSDATO

EXP

9. OPPBEVARINGSBETINGELSER

Oppbevares i kjøleskap.

Skal ikke fryses.

Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.

10. EVENTUELLE SPESIELLE FORHOLDSREGLER VED DESTRUKSJON AV UBRUKTE LEGEMIDLER ELLER AVFALL**11. NAVN OG ADRESSE PÅ INNEHAVEREN AV MARKEDSFØRINGSTILLATELSEN**

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannia

12. MARKEDSFØRINGSTILLATELSESNUMMER (NUMRE)

EU/1/17/1200/001

13. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

14. GENERELL KLASSEKASJON FOR UMLEVERING**15. BRUKSANVISNING****16. INFORMASJON PÅ BLINDESKRIFT**

Fritatt fra krav om blindeskrift.

17. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – TODIMENSJONAL STREKKODE

Todimensjonal strekkode, inkludert unik identitet.

18. SIKKERHETSANORDNING (UNIK IDENTITET) – I ET FORMAT LESBART FOR MENNESKER

PC:
SN:
<NN:>

**MINSTEKRAV TIL OPPLYSNINGER SOM SKAL ANGIS PÅ SMÅ INDRE
EMBALLASJER**

HETTEGLASS

1. LEGEMIDLETS NAVN OG ADMINISTRASJONSVEI

Besponsa 1 mg pulver til konsentrat
inotuzumab ozogamicin

Til i.v. infusjon etter rekonstituering og fortykning.

2. ADMINISTRASJONSMÅTE

Kun til engangsbruk.

3. UTLØPSDATO

EXP

4. PRODUKSJONSNUMMER

Lot

5. INNHOLD ANGITT ETTER VEKT, VOLUM ELLER ANTALL DOSER

6. ANNET

B. PAKNINGSVEDLEGG

Pakningsvedlegg: Informasjon til brukeren

Besponsa 1 mg pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning inotuzumab ozogamicin

▼ Dette legemidlet er underlagt særlig overvåking for å oppdage ny sikkerhetsinformasjon så raskt som mulig. Du kan bidra ved å melde enhver mistenkt bivirkning. Se avsnitt 4 for informasjon om hvordan du melder bivirkninger.

Les nøye gjennom dette pakningsvedlegget før du begynner å bruke dette legemidlet. Det inneholder informasjon som er viktig for deg.

- Ta vare på dette pakningsvedlegget. Du kan få behov for å lese det igjen.
- Hvis du har ytterligere spørsmål, kontakt lege, apotek eller sykepleier.
- Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Se avsnitt 4.

I dette pakningsvedlegget finner du informasjon om

1. Hva Besponsa er og hva det brukes mot
2. Hva du må vite før du får Besponsa
3. Hvordan Besponsa gis
4. Mulige bivirkninger
5. Hvordan du oppbevarer Besponsa
6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

1. Hva Besponsa er og hva det brukes mot

Virkestoffet i Besponsa er inotuzumab ozogamicin. Det tilhører en gruppe legemidler som angriper kreftceller. Disse legemidlene kalles antineoplastiske midler.

Besponsa brukes til å behandle voksne med akutt lymfoblastisk leukemi. Akutt lymfoblastisk leukemi er en type blodkreft der du har for mange hvite blodceller. Besponsa brukes til behandling av akutt lymfoblastisk leukemi hos voksne pasienter som tidligere har prøvd andre behandlinger, og der disse behandlingene ikke har fungert.

Besponsa virker ved å binde seg til celler som har et protein kalt CD22. Lymfoblastiske leukemiceller har dette proteinet. Når legemidlet har bundet seg til disse cellene bringer det virkestoffet inn i cellene. Virkestoffet ødelegger cellenes DNA og dreper dem.

2. Hva du må vite før du får Besponsa

Bruk ikke Besponsa dersom du:

- er allergisk overfor inotuzumab ozogamicin eller noen av de andre innholdsstoffene i dette legemidlet (listet opp i avsnitt 6).
- har eller har hatt alvorlig venookklusiv sykdom (en tilstand der blodårene i leveren blir skadet og blokkert av blodpropper).
- har en alvorlig leversykdom, f.eks. skrumplever (cirrhose; en tilstand der leveren har blitt skadet over lengre tid, og ikke fungerer som den skal), nodulær regenerativ hyperplasi (en tilstand med tegn og symptomer på høyt blodtrykk i portalkretsløpet, som kan skyldes langtidsbruk av legemidler), aktiv hepatitt (en sykdom som kjennetegnes ved betennelse i leveren).

Advarsler og forsiktighetsregler

Rådfør deg med lege, apotek eller sykepleier før du bruker Besponsa dersom du:

- har hatt leverproblemer eller leversykdommer, eller dersom du har tegn og symptomer på en alvorlig tilstand som kalles venookklusiv leversykdom, der blodårene i leveren blir skadet og blokkert av blodpropper. Venookklusiv sykdom kan være dødelig og er forbundet med rask vektøkning, smerte i øvre høyre side av magen, økt størrelse på leveren, opphopning av væske som forårsaker hevelse i mageregionen, og økt bilirubin og/eller leverenzymmer som vises ved blodprøver (dette kan gi gulfarget hud eller øyne). Denne tilstanden kan forekomme under behandling med Besponsa eller etter påfølgende stamcelletransplantasjon. Stamcelletransplantasjon er en behandlingsform hvor en annen persons stamceller (celler som utvikler seg til nye blodceller) overføres til ditt blodsystem. Denne behandlingsformen kan gjennomføres hvis du har full effekt av behandlingen.
- har tegn eller symptomer på lave nivåer av blodceller kalt nøytrofile granulocytter (noen ganger med feber), røde blodceller, hvite blodceller, lymfocytter eller blodplater. Disse tegnene og symptomene inkluderer utvikling av infeksjon eller feber, blåmerker eller hyppige neseblødninger.
- har tegn og symptomer på en reaksjon i forbindelse med infusjonen, slik som feber og frysninger eller pusteproblemer under eller kort tid etter infusjon med Besponsa.
- har tegn og symptomer på tumorlysesyndrom, som kan være forbundet med symptomer i mage og tarm (f.eks. kvalme, oppkast, diaré), hjertet (f.eks. endringer i hjerterytme), nyrene (f.eks. mindre urin, blod i urinen) og i nerver og muskler (f.eks. muskelspasmer, svakhet, kramper) under eller kort tid etter infusjon med Besponsa.
- tidligere har hatt, eller har en risiko for å få, forlenget QT-intervall (en endring i hjertets elektriske aktivitet som kan forårsake alvorlig uregelmessig hjerterytme), dersom du tar medisiner som er kjent for å gi forlenget QT-intervall, og/eller har unormale nivåer av f.eks. kalsium, magnesium eller kalium (såkalte elektrolytter).
- har økte nivåer av amylase- eller lipaseenzymmer. Dette kan være tegn på problemer med bukspyttkjertelen, eller med lever og galleblære eller galleganger.

Snakk med lege, apotek eller sykepleier umiddelbart dersom du har blitt gravid i løpet av behandlingen med Besponsa eller i løpet av 8 måneder etter at behandlingen er avsluttet.

Legen vil ta blodprøver regelmessig for å følge med på nivået av blodceller under behandling med Besponsa (se avsnitt 4).

Under behandlingen, spesielt de første dagene etter behandlingen har startet, kan antallet hvite blodceller bli kraftig redusert (nøytropeni), ofte fulgt av feber (febril nøytropeni).

Under behandlingen, spesielt de første dagene etter behandlingen har startet, kan du få økte nivåer av leverenzymmer. Legen vil ta blodprøver regelmessig for å følge med på leverenzymnivåene under behandling med Besponsa.

Behandling med Besponsa kan gi forlenget QT-intervall (en endring i hjertets elektriske aktivitet som kan forårsake alvorlige hjerterytmeforstyrrelser). Legen din vil ta EKG (elektrokardiogram) og blodprøver for å måle nivåer av f.eks. kalsium, magnesium eller kalium (såkalte elektrolytter) før første dose med Besponsa, og gjenta disse undersøkelsene under behandlingen. Se avsnitt 4.

Legen vil også følge med på tegn og symptomer på tumorlysesyndrom etter at du har fått Besponsa. Se avsnitt 4.

Barn og ungdom

Besponsa bør ikke brukes av barn eller ungdom under 18 år, fordi det ikke finnes data tilgjengelig for denne aldersgruppen.

Andre legemidler og Besponsa

Rådfør deg med lege eller apotek dersom du bruker, nylig har brukt eller planlegger å bruke andre legemidler. Dette omfatter også reseptfrie legemidler og plantebaserte legemidler.

Graviditet, amming og fertilitet

Rådfør deg med lege eller sykepleier før du tar dette legemidlet dersom du er gravid eller ammer, tror at du kan være gravid eller planlegger å bli gravid.

Prevensjonsmidler

Du må unngå å bli gravid, eller unngå å gjøre partneren din gravid. Kvinner må bruke sikker prevensjon under behandlingen, og i minst 8 måneder etter siste dosen. Menn må bruke sikker prevensjon under behandlingen, og i minst 5 måneder etter siste dosen.

Graviditet

Effektene av Besponsa hos gravide kvinner er ikke kjent, men basert på virkningsmekanismen til Besponsa er det en risiko for skade på det ufødte barnet. Du skal ikke bruke Besponsa under graviditet, med mindre legen din mener at det er det beste legemidlet for deg.

Kontakt legen umiddelbart dersom du eller partneren din blir gravid mens du behandles med dette legemidlet.

Fertilitet

Menn og kvinner bør søke råd om fertilitetsbevarende tiltak før behandling.

Amming

Dersom du trenger behandling med Besponsa må du slutte med amming under behandlingen, og i minst 2 måneder etter behandlingen har sluttet. Snakk med lege.

Kjøring og bruk av maskiner

Dersom du føler deg uvanlig trøtt (dette er en svært vanlig bivirkning av Besponsa), bør du unngå å kjøre bil eller bruke maskiner.

3. Hvordan Besponsa gis

Bruk alltid dette legemidlet nøyaktig slik legen din, apoteket eller sykepleieren har fortalt deg. Kontakt lege, apotek eller sykepleier hvis du er usikker.

Slik får du Besponsa

- Legen din vil avgjøre hva som er riktig dose.
- En lege eller sykepleier vil gi deg Besponsa via et drypp i en blodåre (intravenøs infusjon), som vil gis i 1 time.
- Hver dose gis ukentlig, og hver behandlingssyklus består av 3 doser.
- Dersom du har god effekt av behandlingen og skal ha stamcelletransplantasjon (se avsnitt 2), kan du få 2, eller maksimalt 3 sykluser med behandling.
- Dersom du har god effekt av behandlingen, men ikke skal ha stamcelletransplantasjon (se avsnitt 2), kan du få maksimalt 6 sykluser med behandling.
- Dersom du ikke får effekt av behandlingen i løpet av 3 sykluser vil behandlingen bli avsluttet.

- Legen din kan endre dosen, avbryte eller avslutte behandlingen med Besponsa helt dersom du får visse bivirkninger.
- Legen din kan redusere dosen basert på effekten du har av behandlingen.
- Legen vil ta blodprøver under behandlingen for å følge med på bivirkninger og for å måle effekten av behandlingen.

Spør lege, apotek eller sykepleier dersom du har noen spørsmål om bruken av dette legemidlet.

Legemidler som gis før behandling med Besponsa

Før behandling med Besponsa vil du få andre legemidler (premedisinering) som bidrar til å redusere infusjonsreaksjoner og andre mulige bivirkninger. Dette kan inkludere kortikosteroider (f.eks. deksametason), febernedssettende midler og antihistaminer (legemidler som gis for å redusere allergiske reaksjoner).

Før behandling med Besponsa kan du få legemidler og bli tilført væske for å forebygge tumorlysesyndrom. Tumorlysesyndrom er forbundet med en rekke symptomer i mage og tarm (f.eks. kvalme, brekninger, diaré), i hjertet (f.eks. forstyrrelser i hjerterytmen), i nyrer (f.eks. mindre urin eller blod i urinen), og i nerver og muskler (f.eks. muskelspasmer, svakhet, kramper).

4. Mulige bivirkninger

Som alle legemidler kan dette legemidlet forårsake bivirkninger, men ikke alle får det. Enkelte av disse bivirkningene kan være alvorlige.

Informér legen din umiddelbart dersom du får tegn eller symptomer på noen av de følgende alvorlige bivirkningene:

- reaksjoner i forbindelse med en infusjon (se avsnitt 2); tegn og symptomer inkluderer feber og frysninger eller pusteproblemer, under eller kort tid etter infusjon med Besponsa.
- venookklusiv leversykdom (se avsnitt 2); tegn og symptomer inkluderer rask vektøkning, smerte i øvre høyre side av magen, økt leverstørrelse, oppsamling av væske som gir hevelse i magen, og økning i bilirubin og/eller leverenzymmer (som kan gi gulfarging av hud eller øyne).
- lave nivåer av blodceller kalt nøytrofile granulocytter (noen ganger med feber), røde blodceller, hvite blodceller, lymfocytter eller blodplater (se avsnitt 2); tegn og symptomer inkluderer utvikling av infeksjon eller feber, blåmerker eller hyppige neseblødninger.
- tumorlysesyndrom (se avsnitt 2); dette kan være forbundet med ulike symptomer i mage og tarm (f.eks. kvalme, oppkast, diaré), hjertet (f.eks. endringer i hjerterytme), nyrene (f.eks. mindre urin, blod i urinen) og i nerver og muskler (f.eks. muskelspasmer, svakhet, kramper).
- uregelmessig hjerterytme (forlenget QT-intervall) (se avsnitt 2); tegn og symptomer inkluderer en endring i hjertets elektriske aktivitet som kan forårsake alvorlig uregelmessig hjerterytme. Si fra til legen dersom du får symptomer som svimmelhet eller ørhet, eller dersom du besvimer.

Andre bivirkninger kan inkludere:

Svært vanlige (kan forekomme hos flere enn 1 av 10 personer):

- Infeksjoner
- Redusert nivå av hvite blodceller, dette kan føre til generell svakhet og økt risiko for å utvikle infeksjoner
- Redusert nivå av lymfocytter (en type hvite blodceller), dette kan føre til økt risiko for å utvikle infeksjoner
- Redusert nivå av røde blodceller, dette kan føre til utmattelse og kortpustethet
- Redusert matlyst
- Hodepine

- Blødning
- Magesmerter
- Oppkast
- Diaré
- Kvalme
- Betennelse i munnen
- Forstoppelse
- Økte nivåer av bilirubin, dette kan gi en gulaktig farge i huden, øynene og annet vev
- Feber
- Frysninger
- Utmattelse (fatigue)
- Høye nivåer av leverenzymmer i blodet (kan være tegn på leverskade)

Vanlige (kan forekomme hos inntil 1 av 10 personer):

- Redusert nivå av forskjellige typer blodceller
- For mye urinsyre i blodet
- Stor opphopning av væske i mageregionen
- Hevelse i mageregionen
- Endringer i hjerterytme (kan vises på EKG)
- Unormalt høye nivåer av amylase i blodet (et enzym som er nødvendig for fordøyelsen og omdannelse av stivelse til sukker)
- Unormalt høye nivåer av lipase i blodet (et enzym som er nødvendig for spalting av fettstoffer)
- Overfølsomhet

Melding av bivirkninger

Kontakt lege, apotek eller sykepleier dersom du opplever bivirkninger, inkludert mulige bivirkninger som ikke er nevnt i dette pakningsvedlegget. Du kan også melde fra om bivirkninger direkte via [det nasjonale meldesystemet](#) som beskrevet i [Appendix V](#). Ved å melde fra om bivirkninger bidrar du med informasjon om sikkerheten ved bruk av dette legemidlet.

5. Hvordan du oppbevarer Bespona

Oppbevares utilgjengelig for barn.

Bruk ikke dette legemidlet etter utløpsdatoen som er angitt på hetteglassetiketten og esken etter 'EXP'. Utløpsdatoen henviser til den siste dagen i den måneden.

Uåpnet hetteglass

- Oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C).
- Oppbevares i originalpakningen for å beskytte mot lys.
- Skal ikke fryses.

Rekonstituert oppløsning

- Brukes umiddelbart eller oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i inntil 4 timer.
- Beskyttes mot lys.
- Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning

- Brukes umiddelbart eller oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Maksimal tid fra rekonstituering til legemidlet er administrert skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning.
- Beskyttes mot lys.
- Skal ikke fryses.

Dette legemidlet må inspiseres visuelt før administrering for å se om det inneholder partikler eller misfarging. Det skal ikke brukes hvis det er synlige partikler eller misfarging.

Legemidler skal ikke kastes i avløpsvann eller sammen med husholdningsavfall. Spør legen hvordan du skal kaste legemidler som du ikke lenger bruker. Disse tiltakene bidrar til å beskytte miljøet.

6. Innholdet i pakningen og ytterligere informasjon

Sammensetning av Besponsa

- Virkestoff er inotuzumab ozogamicin. Hvert hetteglass inneholder 1 mg inotuzumab ozogamicin. Etter rekonstituering inneholder 1 ml oppløsning 0,25 mg inotuzumab ozogamicin.
- Andre innholdsstoffer er sakkarose, polysorbat 80, natriumklorid og trometamol.

Hvordan Besponsa ser ut og innholdet i pakningen

Besponsa er et pulver til konsentrat til infusjonsvæske, oppløsning.

Hver pakning med Besponsa inneholder:

- 1 hetteglass (glass) som inneholder en hvit til off-white frysetørret kake eller hvitt til off-white pulver.

Innehaver av markedsføringstillatelsen

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Storbritannia

Tilvirker

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irland

For ytterligere informasjon om dette legemidlet bes henvendelser rettet til den lokale representant for innehaveren av markedsføringstillatelsen:

Belgique/België/Belgien

Pfizer S.A. / N.V.
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

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Česká republika

Pfizer PFE, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

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 A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

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

Malta

V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21220174

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01

Norge

Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal 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 Innovations AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dette pakningsvedlegget ble sist oppdatert

Andre informasjonskilder

Detaljert informasjon om dette legemidlet er tilgjengelig på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency): <http://www.ema.europa.eu>. Der kan du også finne lenker til andre nettsteder med informasjon om sjeldne sykdommer og behandlingsregimer.

Dette pakningsvedlegget er tilgjengelig på alle EU/EØS-språk på nettstedet til Det europeiske legemiddelkontoret (The European Medicines Agency).

Påfølgende informasjon er kun beregnet på helsepersonell. For fullstendig informasjon om dosering og dosejusteringer, se preparatomtalen.

Administrasjonsmåte

Besponsa er til intravenøs bruk. Infusjonen må administreres over 1 time.

Besponsa skal ikke administreres som en intravenøs støt- eller bolusdose.

Besponsa skal rekonstitueres og fortynnes før administrering.

Besponsa skal administreres i sykluser på 3 til 4 uker.

Anbefalt varighet av behandlingen er 2 sykluser for pasienter som skal ha hematopoietisk stamcelletransplantasjon (HSCT). En tredje syklus kan vurderes for pasienter som ikke oppnår CR/CRi og MRD-negativitet etter 2 sykluser. Flere behandlingssykluser (maksimalt 6 sykluser) kan administreres til pasienter som ikke skal ha HSCT. Hos pasienter som ikke oppnår CR/CRi i løpet av 3 sykluser skal behandlingen avsluttes (se pkt. 4.2 i preparatomtalen).

Tabellen under viser anbefalte doseregimer.

For første syklus er anbefalt total dose for alle pasienter 1,8 mg/m², gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²). Syklus 1 varer i 3 uker, men kan forlenges til 4 uker dersom pasienten oppnår CR eller CRi, og/eller for å gi rom for restitusjon etter toksisitet.

For påfølgende sykluser er anbefalt total dose på 1,5 mg/m² per syklus, gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,5 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²) for pasienter som oppnår CR/CRi, eller 1,8 mg/m² per syklus gitt som 3 doser fordelt på dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) og dag 15 (0,5 mg/m²) for pasienter som ikke oppnår CR/CRi. Påfølgende sykluser varer i 4 uker.

Doseregime for syklus 1 og påfølgende sykluser avhengig av behandlingsrespons

	Dag 1	Dag 8^a	Dag 15^a
Doseregime for syklus 1			
Alle pasienter:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklusvarighet	21 dager ^b		
Doseregime for påfølgende sykluser avhengig av behandlingsrespons			
Pasienter som har oppnådd CR^c eller CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Syklusvarighet	28 dager ^c		
Pasienter som ikke har oppnådd CR^c eller CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklusvarighet	28 dager ^c		

Forkortelser: ANC=absolutt nøytrofittall; CR=komplett remisjon; CRi=komplett remisjon med delvis hematologisk restitusjon.

^a +/- 2 dager (minst 6 dager må opprettholdes mellom doser).

^b Syklusen kan forlenges til maksimalt 28 dager (dvs. med 7 dagers behandlingsfritt intervall som starter på

- dag 21) for pasienter som oppnår CR/CRi, og/eller for å gi rom for restitusjon etter toksisitet.
- ^c CR defineres som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, full restitusjon av perifere blodverdier (blodplater $\geq 100 \times 10^9/l$ og ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom.
 - ^d CRi defineres som < 5 % blastceller i beinmargen og fravær av perifere leukemiblastceller, delvis restitusjon av perifere blodverdier (blodplater $< 100 \times 10^9/l$ og/eller ANC $< 1 \times 10^9/l$) og tilbakegang av eventuell ekstramedullær sykdom.
 - ^e 7 dagers behandlingsfritt intervall som starter på dag 21.

Instruksjoner for rekonstituering, fortynning og administrering

Bruk egnet aseptisk teknikk ved rekonstituerings- og fortynningsprosedyrer. Inotuzumab ozogamicin er lyssensitivt og bør beskyttes mot ultrafiolett lys under rekonstituering, fortynning og administrering.

Maksimal tid fra rekonstituering til administrering er gjennomført skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning.

Rekonstituering

- Beregn dosen (mg) og antallet hetteglass med Besponsa som er nødvendig.
- Rekonstituer hvert 1 mg hetteglass med 4 ml vann til injeksjon for å få en engangsdose med 0,25 mg/ml oppløsning av Besponsa.
- Virvle hetteglasset forsiktig for lette oppløsningen. Ikke rist hetteglasset.
- Kontroller den rekonstituerte oppløsningen for partikler og misfarging. Den rekonstituerte oppløsningen skal være klar til noe uklar, fargeløs og hovedsakelig uten synlige partikler. Ved synlige fremmedpartikler eller misfarging skal den ikke brukes.
- Besponsa inneholder ingen bakteriostatiske konserveringsmidler. Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart. Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke kan brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i inntil 4 timer. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Fortynning

- Beregn nødvendig volum av rekonstituert oppløsning til riktig dose i samsvar med pasientens kroppsoverflate. Trekk opp denne mengden fra hetteglasset/hetteglassene ved hjelp av en sprøyte. Beskyttes mot lys. Eventuelle rester av rekonstituert oppløsning skal kastes.
- Tilsett den rekonstituerte oppløsningen i en infusjonsbeholder med natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) injeksjonsvæske, oppløsning, til et totalt nominelt volum på 50 ml. Beskyttes mot lys. Det er anbefalt å bruke en infusjonsbeholder laget av polyvinylklorid (PVC) (med di(2-etylheksyl)ftalat [DEHP] eller uten DEHP), polyolefin (polypropylen og/eller polyetylen) eller etylenvinylacetat (EVA).
- Snu infusjonsbeholderen forsiktig opp ned for å blande den fortynnede oppløsningen. Skal ikke ristes.
- Den fortynnede oppløsningen må brukes umiddelbart eller oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Maksimal tid fra rekonstituering til administrering er gjennomført skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Administrering

- Dersom den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C), skal den oppbevares i romtemperatur (20 °C – 25 °C) i ca. 1 time før administrering.
- Filtrering av den fortynnede oppløsningen er ikke nødvendig. Dersom den fortynnede oppløsningen likevel filtreres, anbefales det å bruke filtre basert på polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF) eller hydrofil polysulfon (HPS). Ikke bruk filtre laget av nylon eller blandet celluloseester (MCE).

- Administrer den fortynnede oppløsningen ved romtemperatur (20 °C – 25 °C), som en infusjon over 1 time med en hastighet på 50 ml/t. Beskyttes mot lys. Det anbefales å bruke infusjonsslanger laget av PVC (med eller uten DEHP), polyolefin (polypropylen og/eller polyetylen) eller polybutadien.

Besponsa skal ikke blandes med eller administreres som en infusjon sammen med andre legemidler.

Oppbevaringstider og betingelser for rekonstituering, fortynning og administrering av Besponsa er vist under.

Oppbevaringstider og betingelser for rekonstituert og fortynnet oppløsning av Besponsa		
← Maksimal tid fra rekonstituering til behandlingen er administrert ≤ 8 timer^a →		
Rekonstituert oppløsning	Fortynnet oppløsning	
	Etter start av fortynning	Administrering
Bruk den rekonstituerte oppløsningen umiddelbart eller etter at den har vært oppbevart i kjøleskap (2 °C – 8 °C) i inntil 4 timer. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.	Bruk den fortynnede oppløsningen umiddelbart eller etter oppbevaring ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Maksimal tid fra rekonstituering til behandlingen er administrert skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.	Dersom den fortynnede oppløsningen oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C), må den oppbevares i romtemperatur (20 °C – 25 °C) i ca. 1 time før administrering. Administrer den fortynnede oppløsningen som en 1-times infusjon med en hastighet på 50 ml/t ved romtemperatur (20 °C – 25 °C). Beskyttes mot lys.
^a Med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning.		

Oppbevaringsbetingelser og holdbarhet

Uåpnede hetteglass

2 år

Rekonstituert oppløsning

Besponsa inneholder ingen bakteriostatiske konserveringsmidler. Den rekonstituerte oppløsningen skal brukes umiddelbart. Dersom den rekonstituerte oppløsningen ikke kan brukes umiddelbart, kan den oppbevares i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.

Fortynnet oppløsning

Den fortynnede oppløsningen skal brukes umiddelbart eller oppbevares ved romtemperatur (20 °C – 25 °C) eller i kjøleskap (2 °C – 8 °C). Maksimal tid fra rekonstituering til behandlingen er administrert skal være ≤ 8 timer, med ≤ 4 timer mellom rekonstituering og fortynning. Beskyttes mot lys. Skal ikke fryses.