

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ Ι**

### **ΠΕΡΙΛΗΨΗ ΤΩΝ ΧΑΡΑΚΤΗΡΙΣΤΙΚΩΝ ΤΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες. Βλ. παράγραφο 4.8 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

## 1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ

BESPONSA 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση

## 2. ΠΟΙΟΤΙΚΗ ΚΑΙ ΠΟΣΟΤΙΚΗ ΣΥΝΘΕΣΗ

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg ινοτουζουμάμπης οζογαμικής.

Μετά την ανασύσταση (βλ. παράγραφο 6.6), 1 mL διαλύματος περιέχει 0,25 mg ινοτουζουμάμπης οζογαμικής.

Η ινοτουζουμάμπη οζογαμική είναι μια συζευγμένη ένωση αντισώματος-φαρμάκου (antibody-drug conjugate, ADC), που αποτελείται από ανασυνδυασμένο εξανθρωπισμένο μονοκλωνικό αντίσωμα IgG4 κάππα που στρέφεται κατά του CD22 [παράγεται σε κύτταρα ωοθήκης κινεζικού κρικητού (Chinese hamster) με χρήση τεχνολογίας ανασυνδυασμένου DNA] το οποίο συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης.

Για τον πλήρη κατάλογο των εκδόχων, βλ. παράγραφο 6.1.

## 3. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση.

Λυοφιλοποιημένη πάστα ή κόνις, λευκού έως υπόλευκου χρώματος.

## 4. ΚΛΙΝΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ

### 4.1 Θεραπευτικές ενδείξεις

Το BESPONSA ενδείκνυται ως μονοθεραπεία για τη θεραπεία ενηλίκων με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία (ΟΛΛ) εκ Β πρόδρομων κυττάρων, θετική για το CD22. Ενήλικες ασθενείς με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph<sup>+</sup>), υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ Β πρόδρομων κυττάρων, θα πρέπει να έχουν αποτύχει σε θεραπεία με τουλάχιστον 1 αναστολέα της τυροσινικής κινάσης (Tyrosine Kinase Inhibitor, TKI).

### 4.2 Δοσολογία και τρόπος χορήγησης

Το BESPONSA θα πρέπει να χορηγείται υπό την επίβλεψη ιατρού με εμπειρία στη χρήση αντικαρκινικών θεραπειών και σε περιβάλλον όπου είναι άμεσα διαθέσιμος πλήρης εξοπλισμός ανάνηψης. Όταν εξετάζεται το ενδεχόμενο χορήγησης του BESPONSA ως θεραπεία για την υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ Β πρόδρομων κυττάρων, απαιτείται θετικότητα του CD22 > 0% στην αρχική αξιολόγηση, με τη χρήση μιας πιστοποιημένης και ευαίσθητης δοκιμασίας, πριν από την έναρξη της θεραπείας (βλ. παράγραφο 5.1).

Σε ασθενείς με κυκλοφορούντες λεμφοβλάστες, συνιστάται πριν από την πρώτη δόση, να προηγείται κυτταρομείωση με συνδυασμό υδροξυουρίας, στεροειδών και/ή βινκριστίνης με στόχο αριθμό βλαστών στο περιφερικό αίμα  $\leq 10.000/\text{mm}^3$ .

Πριν από τη χορήγηση της δόσης συνιστάται προκαταρκτική αγωγή με κορτικοστεροειδές, αντιτυρετικό και αντισταμινικό παράγοντα (βλ. παράγραφο 4.4).

Για ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου, συνιστάται προκαταρκτική αγωγή για τη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος και ενυδάτωση πριν από τη χορήγηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.4).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται κατά τη διάρκεια της έγχυσης, καθώς και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά το τέλος της έγχυσης, για συμπτώματα σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων (βλ. παράγραφο 4.4).

### Δοσολογία

Το BESPONSA θα πρέπει να χορηγείται σε κύκλους των 3 έως 4 εβδομάδων.

Για τους ασθενείς που πρόκειται να προχωρήσουν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplant, HSCT), η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 2 κύκλοι. Για τους ασθενείς εκείνους που, μετά από 2 κύκλους, δεν επιτυγχάνουν πλήρη ύφεση (complete remission, CR) ή πλήρη ύφεση χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη (complete remission with incomplete haematological recovery, CRi) και αρνητική κατάσταση ως προς την ελάχιστη υπολειπόμενη νόσο (minimal residual disease, MRD) μπορεί να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός τρίτου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.4). Για τους ασθενείς που δεν πρόκειται να προχωρήσουν σε HSCT, είναι δυνατή η χορήγηση 6 κύκλων το μέγιστο. Όποιοι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν CR/CRi εντός 3 κύκλων θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία.

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα παρουσιάζονται στον Πίνακα 1.

Για τον πρώτο κύκλο, η συνιστώμενη συνολική δόση του BESPONSA για όλους τους ασθενείς είναι 1,8 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο, χορηγούμενη ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Ο Κύκλος 1 έχει διάρκεια 3 εβδομάδων αλλά μπορεί να επεκταθεί στις 4 εβδομάδες εάν ο ασθενής επιτύχει CR ή CRi και/ή για να καταστεί εφικτή η ανάρρωση από την τοξικότητα.

Για τους επόμενους κύκλους, η συνιστώμενη συνολική δόση του BESPONSA είναι 1,5 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο, χορηγούμενη ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) για ασθενείς που επιτυγχάνουν CR/CRi ή 1,8 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο, χορηγούμενη ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) για ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν CR/CRi. Οι επόμενοι κύκλοι έχουν διάρκεια 4 εβδομάδων.

**Πίνακας 1. Δοσολογικό σχήμα για τον Κύκλο 1 και τους επόμενους κύκλους, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία**

	Ημέρα 1	Ημέρα 8 <sup>a</sup>	Ημέρα 15 <sup>a</sup>
<b>Δοσολογικό σχήμα για τον Κύκλο 1</b>			
<b>Όλοι οι ασθενείς:</b>			
Δόση (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Διάρκεια κύκλου	21 ημέρες <sup>b</sup>		
<b>Δοσολογικό σχήμα για τους επόμενους κύκλους, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία</b>			
<b>Ασθενείς που έχουν επιτύχει CR<sup>γ</sup> ή CRi<sup>δ</sup>:</b>			
Δόση (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Διάρκεια κύκλου	28 ημέρες <sup>ε</sup>		
<b>Ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει CR<sup>γ</sup> ή CRi<sup>δ</sup>:</b>			
Δόση (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Διάρκεια κύκλου	28 ημέρες <sup>ε</sup>		

Συντμήσεις: ANC=απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων, CR=πλήρης ύφεση, CRi=πλήρης ύφεση χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη

- <sup>α</sup> +/- 2 ημέρες (διατήρηση ελάχιστου διαστήματος 6 ημερών μεταξύ των δόσεων).
- <sup>β</sup> Για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR/CRi και/ή για να καταστεί εφικτή η ανάρρωση από την τοξικότητα, η διάρκεια του κύκλου μπορεί να επεκταθεί έως και τις 28 ημέρες (δηλαδή μεσοδιάστημα 7 ημερών χωρίς θεραπεία που ξεκινάει την Ημέρα 21).
- <sup>γ</sup> Η CR ορίζεται ως η παρουσία βλαστών στον μυελό των οστών σε ποσοστό < 5% και η απουσία λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα, η πλήρης ανάκαμψη των αριθμών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα (αιμοπετάλια  $\geq 100 \times 10^9/L$  και ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$ ), καθώς και η υποχώρηση κάθε εξωμυελικής νόσου.
- <sup>δ</sup> Η CRi ορίζεται ως η παρουσία βλαστών στον μυελό των οστών σε ποσοστό < 5% και η απουσία λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα, η απουσία πλήρους ανάκαμψης των αριθμών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα (αιμοπετάλια  $< 100 \times 10^9/L$  και/ή ANC  $< 1 \times 10^9/L$ ), καθώς και η υποχώρηση κάθε εξωμυελικής νόσου.
- <sup>ε</sup> Μεσοδιάστημα 7 ημερών χωρίς θεραπεία που ξεκινάει την Ημέρα 21.

### Τροποποιήσεις της δόσης

Ενδέχεται να απαιτηθεί τροποποίηση της δόσης του BESPONSA, με βάση την εξατομικευμένη ασφάλεια και ανεκτικότητα (βλ. παράγραφο 4.4). Η αντιμετώπιση ορισμένων ανεπιθύμητων ενεργειών του φαρμάκου ενδεχομένως απαιτεί προσωρινές διακοπές της χορήγησης της δόσης και/ή μειώσεις της δόσης, ή την οριστική διακοπή του BESPONSA (βλ. παραγράφους 4.4 και 4.8). Εάν η δόση μειωθεί λόγω σχετιζόμενης με το BESPONSA τοξικότητας, τότε η δόση δεν θα πρέπει να αυξηθεί εκ νέου.

Στον Πίνακα 2 και στον Πίνακα 3 παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις της δόσης σε αιματολογικές και μη αιματολογικές τοξικότητες, αντίστοιχα. Οι δόσεις του BESPONSA εντός ενός κύκλου θεραπείας (δηλαδή στις Ημέρες 8 και/ή 15) δεν χρειάζεται να διακόπτονται προσωρινά εξαιτίας ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας, αλλά για τις μη αιματολογικές τοξικότητες συνιστώνται προσωρινές διακοπές της χορήγησης της δόσης εντός ενός κύκλου.

**Πίνακας 2. Τροποποιήσεις της δόσης για αιματολογικές τοξικότητες κατά την έναρξη ενός κύκλου θεραπείας (Ημέρα 1)**

Αιματολογική τοξικότητα	Τοξικότητα και τροποποίηση (εις) της δόσης
Επίπεδα πριν από τη θεραπεία με BESPONSA:	
Ο ANC ήταν $\geq 1 \times 10^9/L$	Εάν ο ANC μειώνεται, διακόψτε προσωρινά τον επόμενο κύκλο θεραπείας έως την ανάκαμψη του ANC σε επίπεδα $\geq 1 \times 10^9/L$ .
Ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Εάν ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνεται, διακόψτε προσωρινά τον επόμενο κύκλο θεραπείας έως την ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων σε επίπεδα $\geq 50 \times 10^9/L^a$ .
Ο ANC ήταν $< 1 \times 10^9/L$ και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων ήταν $< 50 \times 10^9/L^a$	Εάν ο ANC και/ή ο αριθμός των αιμοπεταλίων μειώνονται, διακόψτε προσωρινά τον επόμενο κύκλο θεραπείας έως ότου συμβεί τουλάχιστον ένα από τα ακόλουθα: <ul style="list-style-type: none"> <li>- Ανάκαμψη του ANC και του αριθμού των αιμοπεταλίων τουλάχιστον στα αρχικά επίπεδα του προηγούμενου κύκλου, ή</li> <li>- Ανάκαμψη του ANC σε επίπεδα <math>\geq 1 \times 10^9/L</math> και ανάκαμψη του αριθμού των αιμοπεταλίων σε επίπεδα <math>\geq 50 \times 10^9/L^a</math>, ή</li> <li>- Σταθερή ή βελτιωμένη νόσος (βάσει της πλέον πρόσφατης εξέτασης του μυελού των οστών), με τη μείωση του ANC και του αριθμού των αιμοπεταλίων να αποδίδεται στην υποκείμενη νόσο (να μην αποδίδεται σε σχετιζόμενη με το BESPONSA τοξικότητα).</li> </ul>

Σύντμηση: ANC=απόλυτος αριθμός ουδετερόφιλων.

<sup>α</sup> Ο αριθμός των αιμοπεταλίων που χρησιμοποιείται για τη χορήγηση δόσης πρέπει να είναι ανεξάρτητος από τυχόν μετάγγιση αίματος.

**Πίνακας 3. Τροποποιήσεις της δόσης για μη αιματολογικές τοξικότητες οποιαδήποτε στιγμή κατά τη διάρκεια της θεραπείας**

<b>Μη αιματολογική τοξικότητα</b>	<b>Τροποποίηση(εις) της δόσης</b>
VOD/SOS ή άλλη σοβαρή ηπατική τοξικότητα	Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
Ολική χολερυθρίνη > 1,5 × ULN και AST/ALT > 2,5 × ULN	Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση δόσης έως την ανάκαμψη της ολικής χολερυθρίνης σε επίπεδα ≤ 1,5 × ULN και των AST/ALT σε επίπεδα ≤ 2,5 × ULN πριν από κάθε δόση, εκτός εάν οι τιμές οφείλονται σε νόσο Gilbert ή σε αιμόλυση. Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία εάν η ολική χολερυθρίνη δεν ανακάμπτει σε επίπεδα ≤ 1,5 × ULN ή εάν οι AST/ALT δεν ανακάμπτουν σε επίπεδα ≤ 2,5 × ULN (βλ. παράγραφο 4.4).
Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση	Διακόψτε προσωρινά την έγχυση και ξεκινήστε την κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, εξετάστε το ενδεχόμενο διακοπής της έγχυσης ή χορήγησης στεροειδών και αντιισταμινικών παραγόντων. Για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, διακόψτε οριστικά τη θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.4).
Μη αιματολογική τοξικότητα Βαθμού ≥ 2 <sup>a</sup> (σχετιζόμενη με το BESPONSA)	Διακόψτε προσωρινά τη θεραπεία μέχρι επαναφοράς, πριν από κάθε δόση, σε Βαθμού 1 ή στα επίπεδα τοξικότητας πριν από τη θεραπεία.

Συντμήσεις: ALT=αμινοτρανσφεράση της αλανίνης, AST=ασπартική αμινοτρανσφεράση, ULN=ανάτομο όριο των φυσιολογικών τιμών (upper limit of normal), VOD/SOS=φλεβοοποφρακτική νόσος/σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών (venoocclusive disease/sinusoidal obstruction syndrome).

<sup>a</sup> Βαθμός σοβαρότητας σύμφωνα με τα Κριτήρια Κοινής Ορολογίας για Ανεπιθύμητες Ενέργειες του Εθνικού Ινστιτούτου Καρκίνου (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), έκδοση 3.0.

Στον Πίνακα 4 παρουσιάζονται οι κατευθυντήριες οδηγίες για τις τροποποιήσεις της δόσης ανάλογα με τη διάρκεια των προσωρινών διακοπών χορήγησης δόσης που οφείλονται σε τοξικότητα.

**Πίνακας 4. Τροποποιήσεις της δόσης ανάλογα με τη διάρκεια της προσωρινής διακοπής χορήγησης δόσης που οφείλεται σε τοξικότητα**

<b>Διάρκεια της προσωρινής διακοπής χορήγησης δόσης που οφείλεται σε τοξικότητα</b>	<b>Τροποποίηση(εις) της δόσης</b>
< 7 ημέρες (εντός ενός κύκλου)	Διακόψτε προσωρινά την επόμενη δόση (διατήρηση ελάχιστου διαστήματος 6 ημερών μεταξύ των δόσεων).
≥ 7 ημέρες	Παραλείψτε την επόμενη δόση εντός του κύκλου.
≥ 14 ημέρες	Μόλις επιτευχθεί επαρκής ανάκαμψη, μειώστε τη συνολική δόση κατά 25% για τον επόμενο κύκλο. Εάν απαιτείται περαιτέρω τροποποίηση της δόσης, τότε μειώστε τον αριθμό των δόσεων σε 2 ανά κύκλο για τους επόμενους κύκλους. Εάν η μείωση της συνολικής δόσης κατά 25% ακολουθούμενη από μείωση σε 2 δόσεις ανά κύκλο δεν είναι ανεκτή, τότε διακόψτε οριστικά τη θεραπεία.
> 28 ημέρες	Εξετάστε το ενδεχόμενο οριστικής διακοπής του BESPONSA.

#### Ειδικοί πληθυσμοί

##### *Ηλικιωμένοι*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης βάσει της ηλικίας (βλ. παράγραφο 5.2).

### *Ηπατική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία, όπως ορίζεται από επίπεδα ολικής χολερυθρίνης  $\leq 1,5 \times$  του ανώτατου ορίου των φυσιολογικών τιμών (ULN) και ασπαρτικής αμινοτρανσφεράσης (AST)/αμινοτρανσφεράσης της αλανίνης (ALT)  $\leq 2,5 \times$  ULN (βλ. παράγραφο 5.2). Οι διαθέσιμες πληροφορίες σχετικά με την ασφάλεια σε ασθενείς με επίπεδα ολικής χολερυθρίνης  $> 1,5 \times$  ULN και AST/ALT  $> 2,5 \times$  ULN πριν από τη χορήγηση δόσης είναι περιορισμένες. Διακόψτε προσωρινά τη χορήγηση δόσης μέχρι ανάκαμψης της ολικής χολερυθρίνης σε επίπεδα  $\leq 1,5 \times$  ULN και των AST/ALT σε επίπεδα  $\leq 2,5 \times$  ULN πριν από κάθε δόση, εκτός εάν οι τιμές οφείλονται σε σύνδρομο Gilbert ή σε αιμόλυση. Διακόψτε οριστικά τη θεραπεία εάν η ολική χολερυθρίνη δεν ανακάμπτει σε επίπεδα  $\leq 1,5 \times$  ULN ή εάν οι AST/ALT δεν ανακάμπτουν σε επίπεδα  $\leq 2,5 \times$  ULN (βλ. Πίνακα 3 και παράγραφο 4.4).

### *Νεφρική δυσλειτουργία*

Δεν απαιτείται προσαρμογή της αρχικής δόσης σε ασθενείς με ήπια, μέτρια ή σοβαρή νεφρική δυσλειτουργία (κάθαρση κρεατινίνης [CL<sub>cr</sub>] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min ή 15-29 ml/min, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 5.2). Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BESPONSA δεν έχουν μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου.

### *Παιδιατρικός πληθυσμός*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BESPONSA στα παιδιά ηλικίας 0 έως <18 ετών δεν έχουν τεκμηριωθεί. Δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα.

### Τρόπος χορήγησης

Το BESPONSA προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 1 ώρας.

Το BESPONSA δε θα πρέπει να χορηγείται ως ενδοφλέβια άπαξ δόση ή bolus.

Το BESPONSA πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση. Για οδηγίες σχετικά με την ανασύσταση και την αραιώση του BESPONSA πριν από τη χορήγηση, βλ. παράγραφο 6.6.

### **4.3 Αντενδείξεις**

- Υπερευαισθησία στη δραστική ουσία ή σε κάποιο από τα έκδοχα που αναφέρονται στην παράγραφο 6.1.
- Ασθενείς που έχουν εκδηλώσει προηγουμένως επιβεβαιωμένη σοβαρή φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια/σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών (VOD/SOS) ή ασθενείς με εξελισσόμενη VOD/SOS .
- Ασθενείς με σοβαρή εξελισσόμενη ηπατική νόσο (π.χ. κίρρωση, οξώδη αναγεννητική υπερπλασία, ενεργό ηπατίτιδα).

### **4.4 Ειδικές προειδοποιήσεις και προφυλάξεις κατά τη χρήση**

#### Ιχνηλασιμότητα

Προκειμένου να βελτιωθεί η ιχνηλασιμότητα των βιολογικών φαρμακευτικών προϊόντων, το όνομα και ο αριθμός παρτίδας του χορηγούμενου φαρμάκου πρέπει να καταγράφεται με σαφήνεια.

#### Ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας/του συνδρόμου απόφραξης ηπατικών κολποειδών (VOD/SOS)

Ηπατοτοξικότητα, συμπεριλαμβανομένης της σοβαρής, απειλητικής για τη ζωή και ορισμένες φορές θανατηφόρας VOD/SOS, έχει αναφερθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ ενώ

λάμβαναν BESPONSA (βλ. παράγραφο 4.8). Το BESPONSA αύξησε σημαντικά τον κίνδυνο για VOD/SOS, σε μεγαλύτερο βαθμό από τα καθιερωμένα σχήματα χημειοθεραπείας σε αυτό τον πληθυσμό ασθενών. Ο κίνδυνος αυτός ήταν πιο σημαντικός σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επακόλουθη HSCT.

Στις παρακάτω υποομάδες, η αναφερόμενη συχνότητα VOD/SOS μετά την HSCT ήταν  $\geq 50\%$ :

- Ασθενείς που έλαβαν σχήμα προετοιμασίας για HSCT που περιέχει 2 αλκυλιωτικούς παράγοντες,
- Ασθενείς ηλικίας  $\geq 65$  ετών και
- Ασθενείς με χολερυθρίνη ορού  $\geq$  ULN πριν από την HSCT.

Θα πρέπει να αποφεύγεται η χρήση σχημάτων προετοιμασίας για HSCT που περιέχουν 2 αλκυλιωτικούς παράγοντες. Θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή η σχέση οφέλους/κινδύνου πριν τη χορήγηση του BESPONSA σε ασθενείς στους οποίους η μελλοντική χρήση σχημάτων προετοιμασίας για HSCT που περιέχουν 2 αλκυλιωτικούς παράγοντες είναι πιθανόν αναπόφευκτη.

Σε ασθενείς στους οποίους η χολερυθρίνη ορού είναι  $\geq$  ULN πριν από την HSCT, θα πρέπει να διενεργείται HSCT μετά τη θεραπεία με BESPONSA, μόνο μετά από προσεκτική εξέταση της σχέσης κινδύνου/οφέλους. Εάν αυτοί οι ασθενείς προχωρήσουν τελικά σε HSCT, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά για σημεία και συμπτώματα VOD/SOS (βλ. παράγραφο 4.2).

Άλλοι παράγοντες των ασθενών που φαίνεται να σχετίζονται με αυξημένο κίνδυνο για VOD/SOS μετά την HSCT περιλαμβάνουν προηγούμενη HSCT, ηλικία  $\geq 55$  ετών, ιστορικό ηπατικής νόσου και/ή ηπατίτιδας πριν από τη θεραπεία, μεταγενέστερες θεραπείες διάσωσης, καθώς και μεγαλύτερο αριθμό κύκλων θεραπειών.

Απαιτείται προσεκτική αξιολόγηση πριν από τη χορήγηση του BESPONSA σε ασθενείς που έχουν υποβληθεί προηγουμένως σε HSCT. Κανένας από τους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έλαβαν θεραπεία με BESPONSA σε κλινικές δοκιμές, δεν είχε υποβληθεί σε HSCT εντός των προηγούμενων 4 μηνών.

Οι ασθενείς με ιστορικό ηπατικής νόσου θα πρέπει να αξιολογούνται προσεκτικά (π.χ. υπερηχογράφημα, εξέταση για ιογενή ηπατίτιδα) πριν από την έναρξη της θεραπείας με BESPONSA, για να αποκλειστεί το ενδεχόμενο σοβαρής εξελισσόμενης ηπατικής νόσου (βλ. παράγραφο 4.3).

Λόγω του κινδύνου VOD/SOS, για τους ασθενείς που προχωρούν σε HSCT, η συνιστώμενη διάρκεια θεραπείας με ινοτουζομύμη οζογαμικίνη είναι 2 κύκλοι. Για τους ασθενείς εκείνους που, μετά από 2 κύκλους, δεν επιτυγχάνουν CR ή CRi και αρνητική κατάσταση ως προς την MRD ίσως να εξετάζεται το ενδεχόμενο ενός τρίτου κύκλου (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να υπάρχει στενή παρακολούθηση για σημεία και συμπτώματα της VOD/SOS, σε όλους τους ασθενείς, ειδικά μετά την HSCT. Στα σημεία μπορεί να περιλαμβάνονται αυξήσεις της ολικής χολερυθρίνης, ηπατομεγαλία (που μπορεί να είναι επώδυνη), ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους και ασκίτης. Με την παρακολούθηση της ολικής χολερυθρίνης μόνο, ενδεχομένως δεν θα εντοπιστούν όλοι οι ασθενείς που διατρέχουν κίνδυνο για VOD/SOS. Σε όλους τους ασθενείς, θα πρέπει να παρακολουθούνται οι ηπατικές δοκιμασίες, συμπεριλαμβανομένων των τιμών των ALT, AST, ολικής χολερυθρίνης και αλκαλικής φωσφατάσης, πριν και μετά από κάθε δόση του BESPONSA. Για τους ασθενείς που εμφανίζουν παθολογικές ηπατικές δοκιμασίες, θα πρέπει να παρακολουθούνται πιο συχνά οι ηπατικές δοκιμασίες, καθώς και τα κλινικά σημεία και συμπτώματα ηπατοτοξικότητας. Για τους ασθενείς που προχωρούν σε HSCT, θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά οι ηπατικές δοκιμασίες κατά τη διάρκεια του πρώτου μήνα μετά την HSCT, στη συνέχεια λιγότερο συχνά και μετέπειτα σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική. Η αύξηση των τιμών στις ηπατικές δοκιμασίες ενδεχομένως απαιτεί προσωρινή διακοπή της χορήγησης της δόσης, μείωση της δόσης ή οριστική διακοπή του BESPONSA (βλ. παράγραφο 4.2).

Θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία εάν εμφανιστεί VOD/SOS (βλ. παράγραφο 4.2). Εάν εμφανιστεί σοβαρή VOD/SOS, ο ασθενής θα πρέπει να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

#### Μυελοκαταστολή/κυτταροπενίες

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη έχουν αναφερθεί ουδετεροπενία, θρομβοπενία, αναιμία, λευκοπενία, εμπύρετη ουδετεροπενία, λεμφοπενία και πανκυτταροπενία, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε ορισμένους από τους ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη έχουν αναφερθεί επιπλοκές που σχετίζονται με ουδετεροπενία και θρομβοπενία (συμπεριλαμβανομένων λοιμώξεων και αιμορραγίας/αιμορραγικών συμβάντων, αντίστοιχα) (βλ. παράγραφο 4.8).

Θα πρέπει να γίνεται πλήρης αιματολογικός έλεγχος πριν από κάθε δόση του BESPONSA και θα πρέπει να παρακολουθούνται τυχόν σημεία και συμπτώματα λοίμωξης κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά την HSCT (βλ. παράγραφο 5.1), αιμορραγίας και άλλων επιπτώσεων της μυελοκαταστολής κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μετά από αυτήν, θα πρέπει να χορηγείται προφυλακτική αγωγή κατά των λοιμώξεων και να εφαρμόζονται έλεγχοι παρακολούθησης, ανάλογα με την περίπτωση.

Η αντιμετώπιση μιας σοβαρής λοίμωξης, αιμορραγίας και άλλων επιπτώσεων της μυελοκαταστολής, συμπεριλαμβανομένων σοβαρής ουδετεροπενίας ή θρομβοπενίας, απαιτεί ενδεχομένως προσωρινή διακοπή της δόσης, μείωση της δόσης ή διακοπή της θεραπείας (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη έχουν αναφερθεί σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις (βλ. παράγραφο 4.8).

Πριν από τη χορήγηση της δόσης συνιστάται προκαταρκτική αγωγή με κορτικοστεροειδές, αντιπυρετικό και αντισταμινικό παράγοντα (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται στενά κατά τη διάρκεια της έγχυσης και για τουλάχιστον 1 ώρα μετά το τέλος της έγχυσης, για την ενδεχόμενη εκδήλωση σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, συμπεριλαμβανομένων συμπτωμάτων όπως υπόταση, εξάψεις ή προβλήματα στην αναπνοή. Εάν εμφανιστεί κάποια σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και θα πρέπει να εφαρμοστεί κατάλληλη ιατρική αντιμετώπιση. Ανάλογα με τη σοβαρότητα της σχετιζόμενης με την έγχυση αντίδρασης, θα πρέπει να εξεταστεί το ενδεχόμενο διακοπής της έγχυσης ή χορήγησης στεροειδών και αντισταμινικών παραγόντων (βλ. παράγραφο 4.2). Για σοβαρές ή απειλητικές για τη ζωή σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις, θα πρέπει να διακόπτεται οριστικά η θεραπεία (βλ. παράγραφο 4.2).

#### Σύνδρομο λύσης όγκου (Tumor Lysis Syndrome - TLS)

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη έχει αναφερθεί TLS, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο (βλ. παράγραφο 4.8).

Για ασθενείς με υψηλό φορτίο όγκου, συνιστάται προκαταρκτική αγωγή για τη μείωση των επιπέδων ουρικού οξέος και ενυδάτωση πριν από τη χορήγηση της δόσης (βλ. παράγραφο 4.2).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για σημεία και συμπτώματα TLS και να αντιμετωπίζονται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.



## Παράταση διαστήματος QT

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οξογαμικίνη έχει αναφερθεί παράταση του διαστήματος QT (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

Το BESPONSA θα πρέπει να χορηγείται με προσοχή σε ασθενείς που έχουν ιστορικό ή προδιάθεση για παράταση του διαστήματος QT, οι οποίοι λαμβάνουν φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT (βλ. παράγραφο 4.5) και σε ασθενείς με ηλεκτρολυτικές διαταραχές. Πριν από την έναρξη της θεραπείας πρέπει να λαμβάνονται ηλεκτροκαρδιογραφήματα (ΗΚΓ) και ηλεκτρολύτες και να παρακολουθούνται περιοδικά κατά τη διάρκεια της θεραπείας (βλ. παραγράφους 4.8 και 5.2).

## Αυξημένη αμυλάση και λιπάση

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οξογαμικίνη, έχουν αναφερθεί αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης (βλ. παράγραφο 4.8).

Οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για τυχόν αυξήσεις της αμυλάσης και της λιπάσης. Η ενδεχόμενη νόσος του ήπατος και των χοληφόρων θα πρέπει να αξιολογείται και να αντιμετωπίζεται σύμφωνα με την καθιερωμένη ιατρική πρακτική.

## Ανοσοποιήσεις

Η ασφάλεια της ανοσοποίησης με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών κατά τη διάρκεια ή μετά τη θεραπεία με BESPONSA δεν έχει μελετηθεί. Ο εμβολιασμός με εμβόλια ζώντων μικροοργανισμών δε συνιστάται τουλάχιστον για 2 εβδομάδες πριν την έναρξη της θεραπείας με BESPONSA, κατά τη διάρκεια της θεραπείας και μέχρι επαναφοράς των Β λεμφοκυττάρων μετά τον τελευταίο κύκλο θεραπείας.

## Έκδοχα

### *Περιεκτικότητα σε νάτριο*

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 1 mg ινοτουζουμάμπης οξογαμικίνης. Οι ασθενείς σε διατροφή με χαμηλή περιεκτικότητα νατρίου, μπορούν να ενημερώνονται ότι αυτό το φαρμακευτικό προϊόν είναι ουσιαστικά «ελεύθερο νατρίου».

Αυτό το φαρμακευτικό προϊόν μπορεί να παρασκευαστεί περαιτέρω για χορήγηση με διαλύματα που περιέχουν νάτριο (βλ. παραγράφους 4.2 και 6.6) και αυτό θα πρέπει να λαμβάνεται υπόψη σε σχέση με τη συνολική ποσότητα νατρίου από όλες τις πηγές που θα χορηγηθεί στον ασθενή.

## **4.5 Αλληλεπιδράσεις με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα και άλλες μορφές αλληλεπίδρασης**

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες κλινικές μελέτες φαρμακευτικών αλληλεπιδράσεων (βλ. παράγραφο 5.2).

Βάσει *in vitro* δεδομένων, η συγχορήγηση της ινοτουζουμάμπης οξογαμικίνης με αναστολείς ή επαγωγείς του κυτοχρώματος P450 (CYP) ή των ενζύμων μεταβολισμού φαρμάκων ουριδινο-διφωσφορικών γλυκουρονοσυλτρανσφερασών (uridine diphosphate-glucuronosyltransferase, UGT) δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την έκθεση στο διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης. Επιπλέον, η ινοτουζουμάμπη οξογαμικίνη και το διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης δεν είναι πιθανό να μεταβάλλουν την έκθεση των υποστρωμάτων των ενζύμων CYP, ενώ το διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης δεν είναι πιθανό να μεταβάλλει την έκθεση των υποστρωμάτων των ενζύμων UGT ή των σημαντικών μεταφορέων φαρμάκων.

Σε ασθενείς που λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη έχει παρατηρηθεί παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 4.4). Κατά συνέπεια, η ταυτόχρονη χρήση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης με φαρμακευτικά προϊόντα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT ή προκαλούν κοιλιακή ταχυκαρδία δίκην ριπιδίου (Torsades de Pointes) θα πρέπει να εξετάζεται με προσοχή. Στην περίπτωση συνδυασμών τέτοιων φαρμακευτικών προϊόντων, θα πρέπει να παρακολουθείται το διάστημα QT (βλ. παραγράφους 4.4, 4.8 και 5.2).

#### **4.6 Γονιμότητα, κύηση και γαλουχία**

##### Γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία/Αντισύλληψη σε άνδρες και γυναίκες

Οι γυναίκες σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να αποφεύγουν να μείνουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν το BESPONSA.

Οι γυναίκες θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BESPONSA και για τουλάχιστον 8 μήνες μετά την τελευταία δόση. Οι άνδρες με γυναίκες συντρόφους σε αναπαραγωγική ηλικία θα πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BESPONSA και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση.

##### Κύηση

Δεν διατίθενται δεδομένα από τη χρήση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε έγκυες γυναίκες. Σύμφωνα με μη κλινικά ευρήματα σχετικά με την ασφάλεια, η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη μπορεί να προκαλέσει βλάβη στο έμβρυο όταν χορηγείται σε έγκυο γυναίκα. Μελέτες σε ζώα κατέδειξαν αναπαραγωγική τοξικότητα (βλ. παράγραφο 5.3).

Το BESPONSA δεν πρέπει να χρησιμοποιείται κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν το πιθανό όφελος για τη μητέρα υπερτερεί σε σχέση με τους πιθανούς κινδύνους για το έμβρυο. Οι έγκυες γυναίκες ή οι ασθενείς που μένουν έγκυες ενόσω λαμβάνουν ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη ή οι άνδρες ασθενείς που λαμβάνουν θεραπεία ενόσω είναι σύντροφοι εγκύων γυναικών πρέπει να ενημερώνονται σχετικά με τον πιθανό κίνδυνο για το έμβρυο.

##### Θηλασμός

Δεν υπάρχουν δεδομένα σχετικά με την παρουσία ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης ή των μεταβολιτών της στο ανθρώπινο γάλα, σχετικά με τις επιδράσεις στο θηλάζον παιδί ή με τις επιδράσεις στην παραγωγή γάλακτος. Εξαιτίας της πιθανότητας ανεπιθύμητων ενεργειών στα θηλάζοντα παιδιά, οι γυναίκες δεν πρέπει να θηλάζουν κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BESPONSA και τουλάχιστον για 2 μήνες μετά την τελική δόση (βλ. παράγραφο 5.3).

##### Γονιμότητα

Σύμφωνα με μη κλινικά ευρήματα, η ανδρική και γυναικεία γονιμότητα ενδέχεται να επηρεαστούν δυσμενώς από τη θεραπεία με ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη (βλ. παράγραφο 5.3). Δεν υπάρχουν πληροφορίες σχετικά με τη γονιμότητα στους ασθενείς. Πριν από τη θεραπεία, τόσο οι άνδρες όσο και οι γυναίκες πρέπει να αναζητούν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας.

#### **4.7 Επιδράσεις στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων**

Το BESPONSA έχει μέτρια επίδραση στην ικανότητα οδήγησης και χειρισμού μηχανημάτων. Οι ασθενείς ενδέχεται να παρουσιάσουν κόπωση κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BESPONSA (βλ. παράγραφο 4.8). Συνεπώς, συνιστάται προσοχή κατά την οδήγηση ή τον χειρισμό μηχανημάτων.

## 4.8 Ανεπιθύμητες ενέργειες

### Περίληψη του προφίλ ασφάλειας

Οι πιο συχνές ( $\geq 20\%$ ) ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν θρομβοπενία (51%), ουδετεροπενία (49%), λοίμωξη (48%), αναιμία (36%), λευκοπενία (35%), κόπωση (35%), αιμορραγία (33%), πυρεξία (32%), ναυτία (31%), κεφαλαλγία (28%), εμπύρετη ουδετεροπενία (26%), αυξημένες τρανσαμινάσες (26%), κοιλιακό άλγος (23%), αυξημένη  $\gamma$ -γλουταμυλοτρανσφεράση (21%) και υπερχολερυθριναιμία (21%).

Σε ασθενείς που έλαβαν το BESPONSA, οι πιο συχνές ( $\geq 2\%$ ) σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες ήταν λοίμωξη (23%), εμπύρετη ουδετεροπενία (11%), αιμορραγία (5%), κοιλιακό άλγος (3%), πυρεξία (3%), VOD/SOS (2%) και κόπωση (2%).

### Κατάλογος των ανεπιθύμητων ενεργειών σε μορφή πίνακα

Στον Πίνακα 5 παρουσιάζονται οι ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έλαβαν το BESPONSA.

Οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρουσιάζονται ανά κατηγορία οργανικού (SOC) συστήματος και συχνότητα και ορίζονται χρησιμοποιώντας την ακόλουθη συνθήκη: πολύ συχνές ( $\geq 1/10$ ), συχνές ( $\geq 1/100$  έως  $< 1/10$ ), όχι συχνές ( $\geq 1/1.000$  έως  $< 1/100$ ), σπάνιες ( $\geq 1/10.000$  έως  $< 1/1.000$ ), πολύ σπάνιες ( $< 1/10.000$ ), μη γνωστές (δεν μπορούν να εκτιμηθούν με βάση τα διαθέσιμα δεδομένα). Εντός κάθε κατηγορίας συχνότητας, οι ανεπιθύμητες ενέργειες παρατίθενται κατά φθίνουσα σειρά σοβαρότητας.

**Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ Β-πρόδρομων κυττάρων που έλαβαν το BESPONSA**

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές
Λοιμώξεις και παρασιτώσεις	Λοίμωξη (48%) <sup>α</sup> (περιλαμβάνει Σήψη και Βακτηριαμία [17%], Μυκητιασική λοίμωξη [9%], Λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος [12%]), Λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος [12%], Βακτηριακή λοίμωξη [1%], Ιογενή λοίμωξη [7%], Γαστρεντερική λοίμωξη [4%], Λοίμωξη του δέρματος [4%])	
Διαταραχές του αιμοποιητικού και του λεμφικού συστήματος	Εμπύρετη ουδετεροπενία (26%) Ουδετεροπενία (49%) Θρομβοπενία (51%) Λευκοπενία (35%) Λεμφοπενία (18%) Αναιμία (36%)	Πανκυτταροπενία <sup>β</sup> (2%)
Διαταραχές του ανοσοποιητικού συστήματος		Υπερευαισθησία (1%)
Διαταραχές του μεταβολισμού και της θρέψης	Μειωμένη όρεξη (12%)	Σύνδρομο λύσης όγκου (2%) Υπερουριχαιμία (4%)
Διαταραχές του νευρικού συστήματος	Κεφαλαλγία (28%)	
Αγγειακές διαταραχές	Αιμορραγία <sup>γ</sup> (33%)	

**Πίνακας 5. Ανεπιθύμητες ενέργειες που έχουν αναφερθεί σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ Β-πρόδρομων κυττάρων που έλαβαν το BESPONSA**

Κατηγορία οργανικού συστήματος MedDRA	Πολύ συχνές	Συχνές
	(περιλαμβάνει Αιμορραγία κεντρικού νευρικού συστήματος [1%], Αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα [6%], Αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα [4%], Επίσταξη [15%])	
Διαταραχές του γαστρεντερικού	Κοιλιακό άλγος (23%) Έμετος (15%) Διάρροια (17%) Ναυτία (31%) Στοματίτιδα (13%) Δυσκοιλιότητα (17%)	Ασκίτης (4%) Διάταση της κοιλίας (6%)
Διαταραχές του ήπατος και των χοληφόρων	Υπερχοληρυθριναιμία (21%) Αυξημένες τρανσαμινάσες (26%) Αυξημένη GGT (21%)	Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια (σύνδρομο απόφραξης ηπατικών κολποειδών) (3% [προ-HSCT] <sup>δ</sup> )
Γενικές διαταραχές και καταστάσεις της οδού χορήγησης	Πυρεξία (32%) Κόπωση (35%) Ρίγη (11%)	
Παρακλινικές εξετάσεις	Αυξημένη αλκαλική φωσφατάση (13%)	Παρατεταμένο διάστημα QT στο ΗΚΓ (1%) Αυξημένη αμυλάση (5%) Αυξημένη λιπάση (9%)
Κακώσεις, δηλητηριάσεις και επιπλοκές θεραπευτικών χειρισμών	Σχετιζόμενη με την έγχυση αντίδραση (10%)	

Στις ανεπιθύμητες ενέργειες συγκαταλέγονταν συμβάντα κάθε αιτιολογίας που προέκυψαν κατά τη θεραπεία και ξεκίνησαν κατά την Ημέρα 1 του Κύκλου 1 ή μετά από αυτήν και εντός 42 ημερών μετά την τελευταία δόση του BESPONSA, αλλά πριν από την έναρξη κάποιας νέας αντικαρκινικής θεραπείας (περιλαμβανομένης της HSCT). Οι προτιμώμενοι όροι ανευρέθησαν μέσω της χρήσης της έκδοσης 19.1 του Ιατρικού Λεξικού για Κανονιστικές Δραστηριότητες (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA).

Συντμήσεις: ΟΛΛ=οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ΗΚΓ=ηλεκτροκαρδιογράφημα,

GGT=γ-γλουταμυλοτρανσφεράση, HSCT=μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων.

<sup>α</sup> Η Λοίμωξη περιλαμβάνει επίσης άλλους τύπους λοίμωξης (11%). Σημείωση: οι ασθενείς μπορεί να έχουν > 1 τύπους λοίμωξης.

<sup>β</sup> Η Πανκυτταροπενία περιλαμβάνει τους ακόλουθους αναφερόμενους προτιμώμενους όρους: Ανεπάρκεια μυελού των οστών, Εμψύρητη απλασία του μυελού των οστών και Πανκυτταροπενία.

<sup>γ</sup> Η Αιμορραγία περιλαμβάνει επίσης άλλους τύπους αιμορραγίας (17%). Σημείωση: οι ασθενείς μπορεί να έχουν > 1 τύπους αιμορραγίας.

<sup>δ</sup> Στην VOD/SOS περιλαμβάνεται 1 επιπλέον ασθενής με Φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια που εμφανίστηκε την Ημέρα 56 χωρίς να έχει παρεμβληθεί HSCT. VOD/SOS αναφέρθηκε επίσης σε 18 ασθενείς μετά από επακόλουθη HSCT.

#### Περιγραφή επιλεγμένων ανεπιθύμητων ενεργειών

*Ηπατοτοξικότητα, περιλαμβανομένης της φλεβοαποφρακτικής ηπατοπάθειας/του συνδρόμου απόφραξης ηπατικών κολποειδών (VOD/SOS)*

Στην πιλοτική κλινική μελέτη (N=164), VOD/SOS αναφέρθηκε σε 23 (14%) ασθενείς, στους οποίους περιλαμβάνονταν 5 (3%) ασθενείς κατά τη διάρκεια της θεραπείας της μελέτης ή κατά την παρακολούθηση, χωρίς να έχει παρεμβληθεί HSCT. Μεταξύ των 79 ασθενών που προχώρησαν σε

επακόλουθη HSCT (8 από τους οποίους έλαβαν πρόσθετη θεραπεία διάσωσης μετά τη θεραπεία με BESPONSA, προτού προχωρήσουν σε HSCT), VOD/SOS αναφέρθηκε σε 18 (23%) ασθενείς. Πέντε από τα 18 συμβάντα VOD/SOS που εκδηλώθηκαν μετά την HSCT ήταν θανατηφόρα (βλ. παράγραφο 5.1).

Η VOD/SOS αναφέρθηκε έως και 56 ημέρες μετά την τελευταία δόση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης χωρίς να έχει παρεμβληθεί HSCT. Ο διάμεσος χρόνος από την HSCT έως την έναρξη της VOD/SOS ήταν 15 ημέρες (εύρος τιμών: 3-57 ημέρες). Από τους 5 ασθενείς που εκδήλωσαν VOD/SOS κατά τη διάρκεια της θεραπείας με ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη, αλλά χωρίς να έχει παρεμβληθεί HSCT, 2 ασθενείς είχαν επίσης υποβληθεί σε HSCT πριν από τη θεραπεία με BESPONSA.

Μεταξύ των ασθενών που προχώρησαν σε HSCT μετά τη θεραπεία με το BESPONSA, VOD/SOS αναφέρθηκε σε 5/11 (46%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε HSCT τόσο πριν όσο και μετά τη θεραπεία με το BESPONSA και σε 13/68 (19%) ασθενείς που υποβλήθηκαν σε HSCT μόνο μετά τη θεραπεία με το BESPONSA.

Αναφορικά με άλλους παράγοντες κινδύνου, VOD/SOS αναφέρθηκε σε 6/11 (55%) ασθενείς που έλαβαν σχήμα προετοιμασίας για HSCT που περιέχει 2 αλκυλιωτικούς παράγοντες και 9/53 (17%) ασθενείς που έλαβαν σχήμα προετοιμασίας για HSCT που περιέχει 1 αλκυλιωτικό παράγοντα, 7/17 (41%) ασθενείς που ήταν  $\geq 55$  ετών και 11/62 (18%) ασθενείς που ήταν  $< 55$  ετών και 7/12 (58%) ασθενείς με χολερυθρίνη ορού  $\geq$  ULN πριν από την HSCT και σε 11/67 (16%) ασθενείς με χολερυθρίνη ορού  $<$  ULN πριν από την HSCT.

Στην πιλοτική μελέτη (N=164), υπερχολερυθριναιμία και αυξημένες τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν σε 35 (21%) και σε 43 (26%) ασθενείς, αντίστοιχα. Υπερχολερυθριναιμία Βαθμού  $\geq 3$  και αυξημένες τρανσαμινάσες αναφέρθηκαν σε 9 (6%) και σε 11 (7%) ασθενείς, αντίστοιχα. Ο διάμεσος χρόνος έως την έναρξη υπερχολερυθριναιμίας και αυξημένων τρανσαμινασών ήταν 73 ημέρες και 29 ημέρες, αντίστοιχα.

Για την κλινική αντιμετώπιση της ηπατοτοξικότητας, περιλαμβανομένης της VOD/SOS, βλ. παράγραφο 4.4.

#### *Μυελοκαταστολή/κυτταροπενίες*

Στην πιλοτική μελέτη (N=164), θρομβοπενία και ουδετεροπενία αναφέρθηκαν σε 83 (51%) και σε 81 (49%) ασθενείς, αντίστοιχα. Θρομβοπενία και ουδετεροπενία Βαθμού 3 αναφέρθηκαν σε 23 (14%) και σε 33 (20%) ασθενείς, αντίστοιχα. Θρομβοπενία και ουδετεροπενία Βαθμού 4 αναφέρθηκαν σε 46 (28%) και σε 45 (27%) ασθενείς, αντίστοιχα. Εμπύρετη ουδετεροπενία, η οποία μπορεί να είναι απειλητική για τη ζωή, αναφέρθηκε σε 43 (26%) ασθενείς.

Για την κλινική αντιμετώπιση της μυελοκαταστολής/των κυτταροπενιών, βλ. παράγραφο 4.4.

#### *Λοιμώξεις*

Στην πιλοτική μελέτη (N=164), λοιμώξεις, συμπεριλαμβανομένων σοβαρών λοιμώξεων, ορισμένες από τις οποίες ήταν απειλητικές για τη ζωή ή θανατηφόρες, αναφέρθηκαν σε 79 (48%) ασθενείς. Οι συχνότερες συγκεκριμένων λοιμώξεων ήταν: σήψη και βακτηριαιμία (17%), λοίμωξη του κατώτερου αναπνευστικού συστήματος (12%), λοίμωξη του ανώτερου αναπνευστικού συστήματος (12%), μυκητιασική λοίμωξη (9%), ιογενής λοίμωξη (7%), γαστρεντερική λοίμωξη (4%), λοίμωξη του δέρματος (4%) και βακτηριακή λοίμωξη (1%). Θανατηφόρες λοιμώξεις, περιλαμβανομένων πνευμονίας, ουδετεροπενικής σήψης, σήψης, σηπτικής καταπληξίας και ψευδομοναδικής σήψης, αναφέρθηκαν σε 8 (5%) ασθενείς.

Για την κλινική αντιμετώπιση των λοιμώξεων, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Αιμορραγία*

Στην πιλοτική κλινική μελέτη (N=164), αιμορραγία/αιμορραγικά συμβάντα, ήπιας σοβαρότητας ως επί το πλείστον, αναφέρθηκαν σε 54/ (33%) ασθενείς. Οι συχνότητες συγκεκριμένων αιμορραγικών συμβάντων ήταν: επίσταξη (15%), αιμορραγία του ανώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (6%), αιμορραγία του κατώτερου γαστρεντερικού σωλήνα (4%) και αιμορραγία του κεντρικού νευρικού συστήματος (ΚΝΣ) (1%). Αιμορραγικά συμβάντα Βαθμού 3/4 αναφέρθηκαν σε 8/164 (5%) ασθενείς. Αναφέρθηκε ένα αιμορραγικό συμβάν Βαθμού 5 (ενδοκοιλιακή αιμορραγία).

Για την κλινική αντιμετώπιση των αιμορραγικών συμβάντων, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις*

Στην πιλοτική μελέτη (N=164), σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις αναφέρθηκαν σε 17 (10%) ασθενείς. Όλα τα συμβάντα ήταν σοβαρότητας Βαθμού  $\leq 2$ . Οι σχετιζόμενες με την έγχυση αντιδράσεις εμφανίστηκαν γενικά στον Κύκλο 1 και μέσα σε σύντομο χρονικό διάστημα μετά το τέλος της έγχυσης της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης, ενώ υποχώρησαν αυτόματα ή με ιατρική αντιμετώπιση.

Για την κλινική αντιμετώπιση των σχετιζόμενων με την έγχυση αντιδράσεων, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Σύνδρομο λύσης όγκου (TLS)*

Στην πιλοτική μελέτη (N=164), TLS, το οποίο μπορεί να είναι απειλητικό για τη ζωή ή θανατηφόρο, αναφέρθηκε σε 4/164 (2%) ασθενείς. TLS Βαθμού 3/4 αναφέρθηκε σε 3 (2%) ασθενείς. Το TLS εμφανίστηκε λίγο μετά το τέλος της έγχυσης της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης και υποχώρησε με ιατρική αντιμετώπιση.

Για την κλινική αντιμετώπιση του TLS, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Παράταση διαστήματος QT*

Στην πιλοτική μελέτη (N=164), μέγιστες αυξήσεις στο διάστημα QT, με διόρθωση ως προς την καρδιακή συχνότητα με χρήση του τύπου Fridericia (QTcF), με τιμές  $\geq 30$  msec και  $\geq 60$  msec από τις αρχικές τιμές μετρήθηκαν σε 30/162 (19%) και 4/162 (3%) ασθενείς, αντίστοιχα. Μία αύξηση στο διάστημα QTcF  $> 450$  msec παρατηρήθηκαν σε 26/162 (16%) ασθενείς. Κανένας ασθενής δεν είχε αύξηση στα διαστήματα QTcF  $> 500$  msec. Παράταση του διαστήματος QT Βαθμού 2 αναφέρθηκε σε 2/164 (1%) ασθενείς. Δεν αναφέρθηκε καμία παράταση του διαστήματος QT Βαθμού  $\geq 3$  και κανένα συμβάν κοιλιακής ταχυκαρδίας δίκην ριπιδίου.

Για την περιοδική παρακολούθηση του ΗΚΓ και των επιπέδων των ηλεκτρολυτών, βλ. παράγραφο 4.4.

### *Αυξημένη αμυλάση και λιπάση*

Στην κύρια μελέτη (N=164), αυξήσεις των επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης αναφέρθηκαν σε 8 (5%) και 15 (9%) ασθενείς, αντίστοιχα. Αυξήσεις στην αμυλάση και τη λιπάση Βαθμού  $\geq 3$  αναφέρθηκαν σε 3 (2%) και σε 7 (4%) ασθενείς, αντίστοιχα.

Για την περιοδική παρακολούθηση των αυξημένων επιπέδων αμυλάσης και λιπάσης, βλ. παράγραφο 4.4.

### Ανοσογονικότητα

Σε κλινικές μελέτες για το BESPONSA σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ, 7/236 (3%) ασθενείς ανευρέθηκαν θετικοί για αντισώματα κατά της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης. Κανένας ασθενής δεν βρέθηκε θετικός για αντισώματα εξουδετέρωσης κατά της ινοτουζουμάμπης

οζογαμικίνης. Στους ασθενείς που βρέθηκαν θετικοί για αντισώματα κατά της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης δεν εντοπίστηκε κάποια επίδραση στην κάθαρση του BESPONSA με βάση την ανάλυση πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής. Ο αριθμός των ασθενών ήταν πολύ μικρός για να αξιολογηθεί η επίδραση των αντισωμάτων κατά της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης στην αποτελεσματικότητα και την ασφάλεια.

#### Αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών

Η αναφορά πιθανολογούμενων ανεπιθύμητων ενεργειών μετά από τη χορήγηση άδειας κυκλοφορίας του φαρμακευτικού προϊόντος είναι σημαντική. Επιτρέπει τη συνεχή παρακολούθηση της σχέσης οφέλους-κινδύνου του φαρμακευτικού προϊόντος. Ζητείται από τους επαγγελματίες υγείας να αναφέρουν οποιοσδήποτε πιθανολογούμενες ανεπιθύμητες ενέργειες μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#).

### **4.9 Υπερδοσολογία**

Σε κλινικές μελέτες σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ, η μέγιστη άπαξ και οι πολλαπλές δόσεις της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης ήταν 0,8 mg/m<sup>2</sup> και 1,8 mg/m<sup>2</sup>, αντίστοιχα, ανά κύκλο, χορηγούμενες ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (βλ. παράγραφο 4.2). Τα συμβάντα υπερδοσολογίας ενδεχομένως οδηγούν σε ανεπιθύμητες ενέργειες που συνάδουν με τις ενέργειες που παρατηρήθηκαν στη συνιστώμενη θεραπευτική δόση (βλ. παράγραφο 4.8).

Σε περίπτωση υπερδοσολογίας, η έγχυση θα πρέπει να διακόπτεται προσωρινά και οι ασθενείς θα πρέπει να παρακολουθούνται για ηπατικές και αιματολογικές τοξικότητες (βλ. παράγραφο 4.2). Το ενδεχόμενο επανέναρξης του BESPONSA στη σωστή θεραπευτική δόση θα πρέπει να εξετάζεται μετά την υποχώρηση όλων των τοξικοτήτων.

## **5. ΦΑΡΜΑΚΟΛΟΓΙΚΕΣ ΙΔΙΟΤΗΤΕΣ**

### **5.1 Φαρμακοδυναμικές ιδιότητες**

Φαρμακοθεραπευτική κατηγορία: Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, άλλοι Αντινεοπλασματικοί παράγοντες, μονοκλωνικά αντισώματα, κωδικός ATC: L01XC26.

#### Μηχανισμός δράσης

Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη είναι ένα ADC που συντίθεται από μονοκλωνικό αντίσωμα που στρέφεται κατά του CD22 το οποίο συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης. Η ινοτουζουμάμπη είναι ένα εξανθρωπισμένο αντίσωμα ανοσοσφαιρίνης τάξης G υποτύπου 4 (IgG4), που αναγνωρίζει ειδικά το ανθρώπινο CD22. Το μικρό μόριο, η Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνη, είναι ένα κυτταροτοξικό προϊόν.

Η Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνη συνδέεται με ομοιοπολικό δεσμό με το αντίσωμα μέσω ενός συνδέτη που διασπάται από οξύ. Μη κλινικά δεδομένα υποδηλώνουν ότι η αντικαρκινική δράση του BESPONSA οφείλεται στη δέσμευση του ADC σε καρκινικά κύτταρα που εκφράζουν το CD22, η οποία ακολουθείται από την είσοδο του συμπλέγματος ADC-CD22 στο εσωτερικό του κυττάρου και από την ενδοκυττάρια απελευθέρωση του διμεθυλυδραζιδίου της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης μέσω της υδρολυτικής διάσπασης του συνδέτη. Η ενεργοποίηση του διμεθυλυδραζιδίου της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης επάγει θραύσεις του δίκλωνου DNA, προκαλώντας ακολούθως την παύση του κυτταρικού κύκλου και τον αποπτωτικό κυτταρικό θάνατο.

## Κλινική αποτελεσματικότητα και ασφάλεια

*Ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έχουν λάβει 1 ή 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ - Μελέτη 1*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BESPONSA σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ, θετική για το CD22, αξιολογήθηκαν σε μια ανοικτής επισήμανσης, διεθνή, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 3 (Μελέτη 1) στην οποία οι ασθενείς τυχαιοποιήθηκαν να λάβουν το BESPONSA (N=164 [164 έλαβαν θεραπεία]) ή τη χημειοθεραπεία της επιλογής του Ερευνητή (N=162 [143 έλαβαν θεραπεία]), ειδικότερα φλουδαραβίνη συν κυταραβίνη συν παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων (fludarabine plus cytarabine plus granulocyte colony-stimulating factor, FLAG), μιτοξανδρόνη/κυταραβίνη (mitoxantrone/cytarabine, MXN/Ara-C) (N=38 [33 έλαβαν θεραπεία]), ή κυταραβίνη υψηλής δόσης (high dose cytarabine, HIDAC) (N=22 [17 έλαβαν θεραπεία]).

Επιλέξιμοι ήταν ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με αρνητική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph<sup>-</sup>) ή με θετική για το χρωμόσωμα Φιλαδέλφειας (Ph<sup>+</sup>) υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ, θετική για το CD22, εκ Β-πρόδρομων κυττάρων.

Η έκφραση του CD22 αξιολογήθηκε με χρήση κυτταρομετρίας ροής βάσει του δείγματος αναρρόφησης μυελού των οστών. Σε ασθενείς με ανεπαρκές δείγμα αναρρόφησης μυελού των οστών, εξετάστηκε ένα δείγμα περιφερικού αίματος. Εναλλακτικά, σε ασθενείς με ανεπαρκές δείγμα αναρρόφησης μυελού των οστών και ανεπαρκή αριθμό κυκλοφορούντων βλαστών, η έκφραση του CD22 αξιολογήθηκε με χρήση ανοσοϊστοχημικής μεθόδου.

Στην κλινική μελέτη, η ευαισθησία ορισμένων τοπικών εξετάσεων ήταν χαμηλότερη από εκείνη του κεντρικού εργαστηριακού ελέγχου. Συνεπώς, θα πρέπει να χρησιμοποιούνται μόνο επικυρωμένες εξετάσεις με αποδεδειγμένη υψηλή ευαισθησία.

Όλοι οι ασθενείς έπρεπε να παρουσιάζουν βλάστες στον μυελό των οστών σε ποσοστό  $\geq 5\%$  και να έχουν λάβει 1 ή 2 προηγούμενα εισαγωγικά χημειοθεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ. Οι ασθενείς με Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ εκ Β-πρόδρομων κυττάρων έπρεπε να έχουν αποτύχει στη θεραπεία με τουλάχιστον 1 TKI δεύτερης ή τρίτης γενιάς και την καθιερωμένη χημειοθεραπεία. Στον Πίνακα 1 (βλ. παράγραφο 4.2) παρουσιάζεται το δοσολογικό σχήμα που χρησιμοποιήθηκε στη θεραπεία των ασθενών.

Τα συνοδά κύρια τελικά σημεία ήταν τα CR/CRi, όπως αξιολογήθηκαν από μια ανεξάρτητη, με εφαρμογή τυφλού, επιτροπή κρίσης τελικών σημείων (endpoint adjudication committee, EAC), καθώς και από τη συνολική επιβίωση (overall survival, OS). Τα δευτερεύοντα τελικά σημεία περιλάμβαναν την αρνητική κατάσταση ως προς την MRD, τη διάρκεια της ύφεσης (duration of remission, DoR), το ποσοστό της HSCT και την ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση (progression-free survival, PFS). Η κύρια ανάλυση των CR/CRi και της αρνητικής κατάστασης ως προς την MRD πραγματοποιήθηκε στους πρώτους 218 τυχαιοποιημένους ασθενείς και η ανάλυση των OS, PFS, DoR και του ποσοστού HSCT πραγματοποιήθηκε και στους 326 τυχαιοποιημένους ασθενείς.

Μεταξύ όλων των 326 ασθενών που τυχαιοποιήθηκαν (Πληθυσμός με Πρόθεση για Θεραπεία, ITT πληθυσμός), 215 (66%) ασθενείς είχαν λάβει 1 προηγούμενο θεραπευτικό σχήμα για ΟΛΛ και 108 (33%) ασθενείς είχαν λάβει 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ. Η διάμεση ηλικία ήταν 47 έτη (εύρος τιμών: 18-79 έτη), 206 (63%) ασθενείς είχαν διάρκεια της πρώτης ύφεσης < 12 μήνες και 55 (17%) ασθενείς είχαν υποβληθεί σε HSCT πριν από τη λήψη του BESPONSA ή της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή. Οι 2 ομάδες θεραπείας ήταν γενικά ισορροπημένες, όσον αφορά τα αρχικά δημογραφικά στοιχεία και τα χαρακτηριστικά της νόσου. Συνολικά 276 (85%) ασθενείς έπασχαν από Ph<sup>-</sup> ΟΛΛ. Από τους 49 (15%) ασθενείς με Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ, 4 ασθενείς δεν έλαβαν έναν προηγούμενο TKI, 28 ασθενείς έλαβαν έναν προηγούμενο TKI και 17 ασθενείς έλαβαν 2 προηγούμενους TKIs. Η δασατινίμη ήταν ο πιο συχνά λαμβανόμενος TKI (42 ασθενείς) ακολουθούμενη από την ιματινίμη (24 ασθενείς).

Τα αρχικά χαρακτηριστικά ήταν παρόμοια στους πρώτους 218 ασθενείς που τυχαιοποιήθηκαν.



Από τους 326 ασθενείς (ITT πληθυσμός), 253 ασθενείς είχαν δείγματα τα οποία ήταν αξιολογήσιμα για έλεγχο CD22 τόσο από το τοπικό όσο και το κεντρικό εργαστήριο. Από τους κεντρικούς και τοπικούς εργαστηριακούς ελέγχους, 231/253 (91,3%) ασθενείς και 130/253 (51,4%) ασθενείς, αντίστοιχα είχαν  $\geq 70\%$  των λευχαιμικών βλαστών θετικές για το CD22, στην αρχική αξιολόγηση,

Στον Πίνακα 6 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη αυτή.

**Πίνακας 6. Μελέτη 1: Δεδομένα αποτελεσματικότητας σε ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έλαβαν 1 ή 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ**

	<b>BESPONSA (N=109)</b>	<b>HIDAC, FLAG ή MXN/Ara-C (N=109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> , n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
Αμφίπλευρη τιμή p < 0,0001		
CR <sup>a</sup> , n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
Αμφίπλευρη τιμή p = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> , n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
Αμφίπλευρη τιμή p < 0,0001		
Αρνητική κατάσταση για MRD <sup>γ</sup> για ασθενείς που επιτυγχάνουν CR/CRi, αναλογία <sup>δ</sup> (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
Αμφίπλευρη τιμή p < 0,0001		
	<b>BESPONSA (N=164)</b>	<b>HIDAC, FLAG ή MXN/Ara-C (N=162)</b>
Διάμεση OS, μήνες [95% CI]	7,7 [6,0 έως 9,2]	6,2 [4,7 έως 8,3]
Λόγος κινδύνου [95% CI] = 0,751 [0,588-0,959] Αμφίπλευρη τιμή p = 0,0210		
Διάμεση PFS <sup>ε στ</sup> , μήνες [95% CI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
Λόγος κινδύνου [CI 95%] = 0,450 [0,348-0,581] Αμφίπλευρη τιμή p < 0,0001		
Διάμεση DoR <sup>ζ</sup> , μήνες [95% CI]	3,7 [2,8 έως 4,6]	0,0 [-,-]
Λόγος κινδύνου [CI 95%] = 0,471 [0,366-0,606] Αμφίπλευρη τιμή p < 0,0001		

Συντμήσεις: ΟΛΛ=οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ANC=απόλυτοι αριθμοί ουδετερόφιλων, Ara-C=κυταραβίνη, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ύφεση, CRi=πλήρης ύφεση χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη, DoR=διάρκεια ύφεσης, EAC=Επιτροπή Κρίσης Τελικών Σημείων, FLAG=φλουδαραβίνη + κυταραβίνη + παράγοντας διέγερσης αποικιών κοκκιοκυττάρων, HIDAC=κυταραβίνη υψηλής δόσης, HSCT=μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, ITT=με πρόθεση για θεραπεία (intent-to-treat), MRD=ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος, MXN=μιτοξαντρόνη, N/n=αριθμός ασθενών, OS=συνολική επιβίωση, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

<sup>a</sup> Σύμφωνα με την EAC, η CR ορίστηκε ως η παρουσία βλαστών στο μυελό των οστών σε ποσοστό < 5% και η απουσία λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα, η πλήρης ανάκαμψη των αριθμών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα (αιμοπετάλια  $\geq 100 \times 10^9/L$  και ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$ ), καθώς και η υποχώρηση κάθε εξωμυελικής νόσου.

<sup>b</sup> Σύμφωνα με την EAC, η CRi ορίστηκε ως η παρουσία βλαστών στον μυελό των οστών σε ποσοστό < 5% και η απουσία λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα, η μερική ανάκαμψη των αριθμών των κυττάρων στο περιφερικό αίμα (αιμοπετάλια <  $100 \times 10^9/L$  και/ή ANC <  $1 \times 10^9/L$ ), καθώς και η υποχώρηση κάθε εξωμυελικής νόσου.

<sup>γ</sup> Η αρνητική κατάσταση ως προς την MRD ορίστηκε μέσω κυτταρομετρίας ροής ως η παρουσία <  $1 \times 10^{-4}$  (< 0,01%) λευχαιμικών κυττάρων μεταξύ των εμπύρηνων κυττάρων του μυελού των οστών.

- <sup>δ</sup> Η αναλογία ορίστηκε ως ο αριθμός των ασθενών που ήταν αρνητικοί σε MRD δια του συνολικού αριθμού των ασθενών που πέτυχαν CR/CRi σύμφωνα με την EAC.
- <sup>ε</sup> Η PFS ορίστηκε ως ο χρόνος από την ημερομηνία της τυχαιοποίησης έως την πρωιμότερη ημερομηνία των ακόλουθων συμβάντων: θάνατος, πρόοδος νόσου (περιλαμβανομένων αντικειμενικής προόδου, υποτροπής από CR/CRi, διακοπή της θεραπείας λόγω γενικής επιδείνωσης της κατάστασης της υγείας) και έναρξη νέας εισαγωγικής θεραπείας ή HSCT μετά τη θεραπεία, χωρίς να έχει επιτευχθεί CR/CRi.
- <sup>στ</sup> Στον καθιερωμένο ορισμό της PFS, που ορίζεται ως ο χρόνος από την ημερομηνία τυχαιοποίησης έως την πρωιμότερη ημερομηνία των ακόλουθων συμβάντων: θάνατος, πρόοδος νόσου (περιλαμβανομένων αντικειμενικής προόδου και υποτροπής από CR/CRi), ο Λόγος Κινδύνου (HR) ήταν 0,568 (Αμφίπλευρη τιμή  $p=0,0002$ ) και η διάμεση PFS ήταν 5,6 μήνες και 3,7 μήνες στο σκέλος του BESPONSA και της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα.
- <sup>ς</sup> Η διάρκεια της ύφεσης ορίστηκε ως ο χρόνος από την πρώτη ανταπόκριση CR<sup>a</sup> ή CRi<sup>b</sup> σύμφωνα με την αξιολόγηση του Ερευνητή έως την ημερομηνία ενός συμβάντος PFS ή την ημερομηνία αποκοπής (censoring date) εάν δεν τεκμηριώθηκε συμβάν PFS. Η ανάλυση βασίστηκε στον πληθυσμό ITT, όπου οι ασθενείς χωρίς ύφεση έλαβαν μηδενική διάρκεια στο εν λόγω συμβάν.

Μεταξύ των πρώτων 218 τυχαιοποιημένων ασθενών, στο σκέλος του BESPONSA και από τους ασθενείς που ανταποκρίθηκαν σύμφωνα με την EAC, 64/88 (73%) και 21/88 (24%) πέτυχαν CR/CRi στους Κύκλους 1 και 2, αντίστοιχα. Κανένας επιπλέον ασθενής δεν πέτυχε CR/CRi μετά τον Κύκλο 3 στο σκέλος του BESPONSA.

Τα ευρήματα CR/CRi και αρνητικής κατάστασης ως προς την MRD των πρώτων 218 τυχαιοποιημένων ασθενών ήταν σύμφωνα με αυτά που παρατηρήθηκαν και στους 326 τυχαιοποιημένους ασθενείς.

Μεταξύ όλων των 326 τυχαιοποιημένων ασθενών, η πιθανότητα επιβίωσης στους 24 μήνες ήταν 22,8% στο σκέλος του BESPONSA και 10% στο σκέλος της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή.

Συνολικά 79/164 (48,2%) ασθενείς στο σκέλος του BESPONSA και 36/162 (22,2%) ασθενείς στο σκέλος της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή είχαν υποβληθεί σε επακόλουθη HSCT. Αυτή περιλάμβανε 70 και 18 ασθενείς στο σκέλος του BESPONSA και της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα, οι οποίοι προχώρησαν απευθείας σε HSCT. Στους ασθενείς αυτούς που προχώρησαν απευθείας σε HSCT, υπήρξε ένα διάμεσο χρονικό κενό 4,8 εβδομάδων (εύρος τιμών: 1-19 εβδομάδες) μεταξύ της τελευταίας δόσης της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης και της HSCT. Η βελτίωση της OS για το BESPONSA έναντι του σκέλους χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή παρουσιάστηκε σε ασθενείς που είχαν υποβληθεί σε HSCT. Παρόλο, που υπήρξε μεγαλύτερη συχνότητα πρώιμων θανάτων μετά την HSCT (κατά την Ημέρα 100) στο σκέλος του BESPONSA, υπήρξαν στοιχεία καθυστερημένου οφέλους επιβίωσης για το BESPONSA. Σε ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επακόλουθη HSCT, η διάμεση OS ήταν 11,9 μήνες (95% CI: 9,2, 20,6) για το BESPONSA έναντι 19,8 μηνών (95% CI: 14,6, 26,7) για τη χημειοθεραπεία της επιλογής του Ερευνητή. Κατά τον μήνα 24, η πιθανότητα επιβίωσης ήταν 38,0% (95% CI: 27,4, 48,5) έναντι 35,5% (95% CI: 20,1, 51,3) για το BESPONSA και τη χημειοθεραπεία της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα. Επιπλέον, κατά τον μήνα 24, η πιθανότητα επιβίωσης ήταν 38,0% (95% CI: 27,4, 48,5) για ασθενείς που υποβλήθηκαν σε επακόλουθη HSCT, συγκριτικά με 8,0% (95% CI: 3,3, 15,3) για ασθενείς που δεν υποβλήθηκαν σε επακόλουθη HSCT στο σκέλος του BESPONSA.

Το BESPONSA βελτίωσε την OS έναντι της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή για όλους τους παράγοντες στρωματοποίησης, συμπεριλαμβανομένης διάρκειας πρώτης ύφεσης  $\geq 12$  μηνών, κατάστασης Διάσωσης 1 και ηλικίας κατά την τυχαιοποίηση  $< 55$  ετών. Υπήρχε επίσης τάση καλύτερης OS με το BESPONSA για ασθενείς με άλλους προγνωστικούς παράγοντες (Ph<sup>-</sup>, χωρίς προηγούμενη HSCT,  $\geq 90\%$  των λευχαιμικών βλαστών θετικοί για το CD22 στην αρχική αξιολόγηση, χωρίς βλάστες στο περιφερικό αίμα στην αρχική αξιολόγηση και αρχική τιμή αιμοσφαιρίνης  $\geq 10$  g/dL, σύμφωνα με διερευνητικές αναλύσεις). Οι ασθενείς με γονιδιακές αναδιατάξεις μικτής λευχαιμικής σειράς (mixed-lineage leukaemia, MLL), περιλαμβανομένης t(4;11), που γενικά παρουσιάζουν χαμηλότερη έκφραση του CD22 πριν από τη θεραπεία, είχαν χειρότερη έκβαση OS μετά από θεραπεία με το BESPONSA ή τη χημειοθεραπεία επιλογής του Ερευνητή.

Για τις αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις, οι περισσότερες βαθμολογίες λειτουργίας και συμπτωμάτων ήταν υπέρ του BESPONSA συγκριτικά με τη χημειοθεραπεία της επιλογής του Ερευνητή. Οι αναφερόμενες από τους ασθενείς εκβάσεις που μετρήθηκαν με χρήση του Βασικού Ερωτηματολογίου Ποιότητας της Ζωής του Ευρωπαϊκού Οργανισμού για την Έρευνα και τη Θεραπεία του Καρκίνου (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire, EORTC QLQ-C30), ήταν σημαντικά καλύτερες για το BESPONSA, με βάση τις εκτιμώμενες μέσες βαθμολογίες μετά την αρχική αξιολόγηση (BESPONSA και χημειοθεραπεία της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα) για τη λειτουργικότητα ρόλων (64,7 έναντι 53,4, μικρός βαθμός βελτίωσης), στη σωματική λειτουργία (75,0 έναντι 68,1, μικρός βαθμός βελτίωσης), στην κοινωνική λειτουργία (68,1 έναντι 59,8, μέτριος βαθμός βελτίωσης) και στην απώλεια όρεξης (17,6 έναντι 26,3, μικρός βαθμός βελτίωσης) σε σύγκριση με τη χημειοθεραπεία της επιλογής του ερευνητή. Υπήρξε μια τάση υπέρ του BESPONSA, μικρός βαθμός βελτίωσης για τις εκτιμώμενες μέσες βαθμολογίες μετά την αρχική αξιολόγηση (BESPONSA και επιλογή του Ερευνητή, αντίστοιχα) στη γενική κατάσταση υγείας/ποιότητας ζωής (Quality of Life, QoL) (62,1 έναντι 57,8), στη γνωσιακή λειτουργία (85,3 έναντι 82,5), στη δύσπνοια (14,7 έναντι 19,4), στη διάρροια (5,9 έναντι 8,9), στην κόπωση (35,0 έναντι 39,4). Υπήρξε μια τάση υπέρ του BESPONSA για τις εκτιμώμενες μέσες βαθμολογίες μετά την αρχική αξιολόγηση του ερωτηματολογίου EuroQol EQ 5 διαστάσεων (EuroQoL 5 Dimension, EQ-5D) (BESPONSA και χημειοθεραπεία της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα) για το δείκτη EQ-5D (0,80 έναντι 0,76, ελάχιστη σημαντική διαφορά για καρκίνο = 0,06).

*Ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έχουν λάβει 2 ή περισσότερα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ - Μελέτη 2*

Η ασφάλεια και η αποτελεσματικότητα του BESPONSA αξιολογήθηκαν σε μια μονού σκέλους, ανοικτής επισήμανσης, πολυκεντρική μελέτη Φάσης 1/2 (Μελέτη 2). Κατάλληλοι ήταν ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ Β-πρόδρομων κυττάρων.

Από του 93 ασθενείς που αξιολογήθηκαν, 72 ασθενείς εισήχθησαν στο φάρμακο της μελέτης και έλαβαν θεραπεία με BESPONSA. Η διάμεση ηλικία ήταν τα 45 έτη (εύρος τιμών: 20-79); 76,4% ήταν σε κατάσταση θεραπείας διάσωσης  $\geq 2$ , 31,9% είχαν υποβληθεί σε προηγούμενη HSCT και 22,2% ήταν Ph<sup>+</sup>. Οι πιο συνήθεις λόγοι για διακοπή της θεραπείας ήταν: εξέλιξη της νόσου/υποτροπή (30 [41,7%]), ανθεκτική νόσος (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]) και ανεπιθύμητες ενέργειες (13 [18,1%]).

Στο τμήμα Φάσης 1 της μελέτης, 37 ασθενείς έλαβαν BESPONSA σε συνολική δόση 1,2 mg/m<sup>2</sup> (n=3), 1,6 mg/m<sup>2</sup> (n=12) ή 1,8 mg/m<sup>2</sup> (n=22). Η συνιστώμενη δόση του BESPONSA προσδιορίστηκε στα 1,8 mg/m<sup>2</sup>/κύκλο χορηγούμενη σε δόση 0,8 mg/m<sup>2</sup> την Ημέρα 1 και 0,5 mg/m<sup>2</sup> τις Ημέρες 8 και 15 ενός κύκλου 28 ημερών, με μείωση της δόσης όταν επιτευχθεί CR/CRi.

Στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης, οι ασθενείς έπρεπε να έχουν λάβει τουλάχιστον 2 προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ και ασθενείς με Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ εκ Β κυττάρων, έπρεπε να έχουν αποτύχει στη θεραπεία με τουλάχιστον 1 TKI. Από τους 9 ασθενείς με Ph<sup>+</sup> ΟΛΛ εκ Β κυττάρων, 1 ασθενής είχε λάβει 1 προηγούμενο TKI και 1 ασθενής δεν είχε λάβει κανένα προηγούμενο TKI.

Στον Πίνακα 7 παρουσιάζονται τα δεδομένα αποτελεσματικότητας από τη μελέτη αυτή.

**Πίνακας 7. Μελέτη 2: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ πρόδρομων Β-κυττάρων που έλαβαν 2 ή περισσότερα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ**

	<b>BESPONSA (N=35)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> , n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
CR <sup>a</sup> , n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]

**Πίνακας 7. Μελέτη 2: Δεδομένα αποτελεσματικότητας για ασθενείς ηλικίας  $\geq 18$  ετών με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ εκ πρόδρομων Β-κυττάρων που έλαβαν 2 ή περισσότερα προηγούμενα θεραπευτικά σχήματα για ΟΛΛ**

	<b>BESPONSA (N=35)</b>
CRi <sup>β</sup> , n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
Διάρκεια DoR <sup>στ</sup> , μήνες [95% CI]	2,2
Αρνητική κατάσταση MRD <sup>γ</sup> για ασθενείς που επιτυγχάνουν CR/CRi, αναλογία <sup>δ</sup> (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
Διάρκεια PFS <sup>ε</sup> , μήνες [95% CI]	3,7 [2,6 έως 4,7]
Διάρκεια OS, μήνες [95% CI]	6,4 [4,5 έως 7,9]

Συντμήσεις: ΟΛΛ=οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία, ANC=απόλυτοι αριθμοί ουδετερόφιλων, CI=διάστημα εμπιστοσύνης, CR=πλήρης ύφεση, CRi=πλήρης ύφεση χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη, DoR=διάρκεια ύφεσης, HSCT=μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων, MRD=ελάχιστη υπολειπόμενη νόσος, N/n=αριθμός ασθενών, OS=συνολική επιβίωση, PFS=ελεύθερη προόδου νόσου επιβίωση.

<sup>α, β, γ, δ, ε.</sup> Για τον ορισμό, βλ. Πίνακα 6 (με εξαίρεση ότι η η CR/, CRi δεν ήταν σύμφωνα με την EAC για τη Μελέτη 2).

Στο τμήμα Φάσης 2 της μελέτης, 8/35 (22,9%) ασθενείς είχαν μία επακόλουθη HSCT.

### Παιδιατρικός πληθυσμός

Ο Ευρωπαϊκός Οργανισμός Φαρμάκων έχει δώσει αναβολή από την υποχρέωση υποβολής των αποτελεσμάτων των μελετών με το BESPONSA σε μία ή περισσότερες υποκατηγορίες του παιδιατρικού πληθυσμού για τη θεραπεία της υποτροπιάζουσας ή ανθεκτικής ΟΛΛ (βλέπε παράγραφο 4.2 για πληροφορίες σχετικά με την παιδιατρική χρήση).

### **5.2 Φαρμακοκινητικές ιδιότητες**

Στους ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ που έλαβαν θεραπεία με ινοτουζομάμπη οζογαμικίνη στη συνιστώμενη αρχική δόση των 1,8 mg/m<sup>2</sup>/κύκλο (βλ. παράγραφο 4.2), η έκθεση σε σταθερή κατάσταση επιτεύχθηκε στον Κύκλο 4. Η μέση (SD) [standard deviation - τυπική απόκλιση] μέγιστη συγκέντρωση στον ορό (C<sub>max</sub>) της ινοτουζομάμπης οζογαμικίνης ήταν 308 ng/mL (362). Το μέσο (SD) προσομοιωμένο συνολικό εμβαδόν κάτω από την καμπύλη συγκέντρωσης-χρόνου (AUC) ανά κύκλο σε σταθερή κατάσταση ήταν 100 mcg•h/mL (32,9).

### Κατανομή

*In vitro*, η δέσμευση του διμεθυλυδραζιδίου της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης σε πρωτεΐνες πλάσματος ανθρώπου είναι περίπου 97%. *In vitro*, το διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης είναι υπόστρωμα της Ρ-γλυκοπρωτεΐνης (Ρ-gp). Στον άνθρωπο, ο συνολικός όγκος κατανομής της ινοτουζομάμπης οζογαμικίνης ήταν περίπου 12 L.

### Βιομετασχηματισμός

*In vitro*, το διμεθυλυδραζίδιο της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης μεταβολίστηκε κυρίως μέσω μη ενζυμικής αναγωγής. Στον άνθρωπο, τα επίπεδα του διμεθυλυδραζιδίου της Ν-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμυκίνης ήταν τυπικά κάτω από το όριο ποσοτικοποίησης (50 pg/mL), αλλά παρουσιάστηκαν, σποραδικά, μετρήσιμα επίπεδα μη συζευγμένης καλιχεαμυκίνης έως και 276 pg/mL σε ορισμένους ασθενείς.

## Αποβολή

Η φαρμακοκινητική της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης χαρακτηριζόταν καλώς από μοντέλο δύο διαμερισμάτων με γραμμικές και χρονοεξαρτώμενες παραμέτρους κάθαρσης. Σε 234 ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ, η κάθαρση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε σταθερή κατάσταση ήταν 0,0333 L/ώρα και ο τελικός χρόνος ημίσειας ζωής αποβολής ( $t_{1/2}$ ) στο τέλος του Κύκλου 4 ήταν περίπου 12,3 ημέρες. Μετά τη χορήγηση πολλαπλών δόσεων, παρατηρήθηκε συσσώρευση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης 5,3 φορές μεταξύ των Κύκλων 1 και 4.

Βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε 765 ασθενείς, το εμβαδόν επιφάνειας σώματος βρέθηκε να επηρεάζει σημαντικά τη διάθεση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης. Η δόση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης χορηγήθηκε βάσει του εμβαδού επιφάνειας σώματος (βλ. παράγραφο 4.2).

## Ηλικία, φυλή και φύλο

Βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής, η ηλικία, η φυλή και το φύλο δεν επηρέασαν σημαντικά τη διάθεση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

## Ηπατική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία.

Βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε 765 ασθενείς, η κάθαρση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που ορίζεται από την Ομάδα Εργασίας Δυσλειτουργίας Οργάνων του Εθνικού Αντικαρκινικού Ινστιτούτου (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG) ως κατηγορίας B1 (ολική χολερυθρίνη  $\leq$  ULN και AST  $>$  ULN, n=133) ή B2 (ολική χολερυθρίνη  $>$  1,0-1,5  $\times$  ULN και AST οποιουδήποτε επιπέδου, n=17) ήταν παρόμοια με αυτή ασθενών με φυσιολογική ηπατική λειτουργία (ολική χολερυθρίνη/AST  $\leq$  ULN, n=611) (βλ. παράγραφο 4.2). Σε 3 ασθενείς με ηπατική δυσλειτουργία που ορίζεται από την NCI ODWG ως κατηγορίας C (ολική χολερυθρίνη  $>$  1,5-3  $\times$  ULN και AST οποιουδήποτε επιπέδου) και σε 1 ασθενή με ηπατική δυσλειτουργία που ορίζεται από την NCI ODWG ως κατηγορίας D (ολική χολερυθρίνη  $>$  3  $\times$  ULN και AST οποιουδήποτε επιπέδου), η κάθαρση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης δεν φάνηκε να μειώνεται.

## Νεφρική δυσλειτουργία

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες φαρμακοκινητικής της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία.

Βάσει μιας ανάλυσης πληθυσμιακής φαρμακοκινητικής σε 765 ασθενείς, η κάθαρση της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε ασθενείς με νεφρική δυσλειτουργία ήπιας μορφής ( $CL_{cr}$  60-89 mL/min, n=237), με νεφρική δυσλειτουργία μέτριας μορφής ( $CL_{cr}$  30-59 mL/min, n=122) ή με νεφρική δυσλειτουργία βαριάς μορφής ( $CL_{cr}$  15-29 mL/min, n=4) ήταν παρόμοια με αυτή ασθενών με φυσιολογική νεφρική λειτουργία ( $CL_{cr} \geq$  90 mL/min, n=402) (βλ. παράγραφο 4.2). Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη δεν έχει μελετηθεί σε ασθενείς με νεφρική νόσο τελικού σταδίου (βλ. παράγραφο 4.2).

## Καρδιακή ηλεκτροφυσιολογία

Η αξιολόγηση φαρμακοκινητικής/φαρμακοδυναμικής πληθυσμού πρότεινε μια συσχέτιση μεταξύ των αυξανόμενων συγκεντρώσεων ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης στον ορό και της παράτασης των διαστημάτων QTc σε ασθενείς με ΟΛΛ και λέμφωμα non-Hodgkin's (NHL). Η διάμεση τιμή (άνω όριο του 95% CI) για την αλλαγή του διαστήματος QTcF σε υποθεραπευτική συγκέντρωση  $C_{max}$  ήταν 3,87 msec (7,54 msec).

Σε μια τυχαιοποιημένη κλινική μελέτη σε ασθενείς με υποτροπιάζουσα ή ανθεκτική ΟΛΛ (Μελέτη 1), μέγιστες αυξήσεις του διαστήματος QTcF των  $\geq 30$  msec και  $\geq 60$  msec από την αρχική τιμή μετρήθηκαν σε 30/162 (19%) και 4/162 (3%) ασθενείς στο σκέλος της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης αντίστοιχα, έναντι 18/124 (15%) και 3/124 (2%) στο σκέλος της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα. Αυξήσεις του διαστήματος QTcF των  $> 450$  msec και  $> 500$  msec παρατηρήθηκαν σε 26/162 (16%) και σε κανέναν από τους ασθενείς στο σκέλος της ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης έναντι 12/124 (10%) και 1/124 (1%) ασθενών στο σκέλος της χημειοθεραπείας της επιλογής του Ερευνητή, αντίστοιχα (βλ. παράγραφο 4.8).

### 5.3 Προκλινικά δεδομένα για την ασφάλεια

#### Τοξικότητα επαναλαμβανόμενων δόσεων

Στα ζώα, τα κύρια όργανα-στόχος είναι το ήπαρ, ο μυελός των οστών και τα όργανα του λεμφικού συστήματος με συνοδές αιματολογικές μεταβολές, ο νεφρός και το νευρικό σύστημα. Άλλες αλλαγές που παρατηρήθηκαν είναι οι επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής άρρενος και θήλεος (βλ. παρακάτω) και οι προνεοπλασματικές και νεοπλασματικές αλλοιώσεις στο ήπαρ (βλ. παρακάτω). Οι περισσότερες επιδράσεις ήταν αναστρέψιμες έως μερικώς αναστρέψιμες, εκτός από τις επιδράσεις στο ήπαρ και το νευρικό σύστημα. Η σημασία των μη αναστρέψιμων ευρημάτων στα ζώα είναι αβέβαιη στον άνθρωπο.

#### Γονοτοξικότητα

Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη ήταν κλαστογόνο *in vivo* στο μυελό των οστών αρσενικών ποντικών. Αυτό συμφωνεί με τη γνωστή επαγωγή θραύσεων του DNA από την καλιχεαμκίνη. Το διμεθυλδραζίδιο της N-ακετυλ-γαμμα-καλιχεαμκίνης (ο κυτταροτοξικός παράγοντας που απελευθερώνεται από την ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη) ήταν μεταλλαξιογόνο σε μια *in vitro* δοκιμασία αντίστροφης βακτηριακής μετάλλαξης (Ames).

#### Καρκινογένεση

Δεν έχουν πραγματοποιηθεί επίσημες μελέτες καρκινογένεσης με την ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη. Σε μελέτες τοξικότητας, οι αρουραίοι ανέπτυξαν υπερπλασία των ωοειδών κυττάρων, τροποποιημένες ηπατοκυτταρικές εστίες και ηπατοκυτταρικά αδενώματα στο ήπαρ σε δόση περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC. Σε 1 πίθηκο, εστία ηπατοκυτταρικής τροποποίησης ανιχνεύθηκε σε δόση περίπου 3,1 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC στο τέλος της δοσολογικής περιόδου των 26 εβδομάδων. Η σημασία των ευρημάτων αυτών στα ζώα είναι αβέβαιη στον άνθρωπο.

#### Αναπαραγωγική τοξικότητα

Η χορήγηση ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης σε θηλυκούς αρουραίους σε τοξική για τη μητέρα δόση (περίπου 2,3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC) πριν από το ζευγάρισμα και κατά τη διάρκεια της πρώτης εβδομάδας της κύησης είχε ως αποτέλεσμα εμβρυοεμβρυϊκή τοξικότητα, περιλαμβανομένων αυξημένων παλίνδρομων κύσεων και μειωμένων βιώσιμων εμβρύων. Η τοξική για τη μητέρα δόση (περίπου 2,3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC) είχε επίσης ως αποτέλεσμα την καθυστερημένη ανάπτυξη του εμβρύου, συμπεριλαμβανομένων του μειωμένου σωματικού βάρους των εμβρύων και της καθυστερημένης οστεοποίησης του σκελετού. Ελαφρά καθυστερημένη ανάπτυξη εμβρύου παρατηρήθηκε επίσης σε αρουραίους σε δόση περίπου 0,4 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC (βλ. παράγραφο 4.6).

Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη θεωρείται ότι έχει τη δυνατότητα να προκαλέσει δυσχέρεια στην αναπαραγωγική λειτουργία και τη γονιμότητα σε άνδρες και γυναίκες με βάση μη κλινικά ευρήματα (βλ. παράγραφο 4.6). Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους και πιθήκους, τα ευρήματα στο σύστημα αναπαραγωγής των θηλυκών ήταν ατροφία των ωοθηκών, της μήτρας, του κόλπου και του μαζικού αδένου. Το επίπεδο μη παρατηρούμενης ανεπιθύμητης επίδρασης (no observed adverse effect level, NOAEL) για τις επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής σε

θηλυκούς αρουραίους και πιθήκους ήταν περίπου 2,2 και 3,1 φορές η κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC, αντίστοιχα. Σε μελέτες τοξικότητας επαναλαμβανόμενων δόσεων σε αρουραίους, τα ευρήματα στο σύστημα αναπαραγωγής των αρσενικών ήταν εκφύλιση των όρχεων, που συνοδεύονταν από υποσπερμία και ατροφία του προστάτη και των σπερματοδόχων κύστεων. Το NOAEL δεν προσδιορίστηκε για τις επιδράσεις στα όργανα αναπαραγωγής του άρρενος, οι οποίες παρατηρήθηκαν σε δόση περίπου 0,3 φορές την κλινική έκθεση στον άνθρωπο βάσει του AUC.

## **6. ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΕΣ ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ**

### **6.1 Κατάλογος εκδόχων**

Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80  
Χλωριούχο νάτριο  
Τρομεθαμίνη

### **6.2 Ασυμβατότητες**

Ελλείπει μελετών σχετικά με τη συμβατότητα, το παρόν φαρμακευτικό προϊόν δεν πρέπει να αναμειγνύεται με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα εκτός αυτών που αναφέρονται στην παράγραφο 6.6.

### **6.3 Διάρκεια ζωής**

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο

5 χρόνια

#### Ανασυσταθέν διάλυμα

Το BESPONSA δεν περιέχει βακτηριοστατικά συντηρητικά. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί για έως και 4 ώρες σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

#### Αραιωμένο διάλυμα

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως το τέλος της χορήγησης θα πρέπει να είναι ≤ 8 ώρες, με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

### **6.4 Ιδιαίτερες προφυλάξεις κατά τη φύλαξη του προϊόντος**

Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C- 8 °C).

Μην καταψύχετε.

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

Για τις συνθήκες διατήρησης μετά την ανασύσταση και την αραιώση, βλ. παράγραφο 6.3.

### **6.5 Φύση και συστατικά του περιέκτη**

Γυάλινο φιαλίδιο τύπου I, φαιοκίτρινου χρώματος, με πώμα εισχώρησης από χλωροβουτυλικό καουτσούκ και πτυχωτή σφράγιση με αποσπώμενο πώμα που περιέχει 1 mg κόνεως.

Κάθε κουτί περιέχει 1 φιαλίδιο.

## 6.6 Ιδιαίτερες προφυλάξεις απόρριψης και άλλος χειρισμός

### Οδηγίες ανασύστασης, αραιώσης και χορήγησης

Να χρησιμοποιείτε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και αραιώσης. Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη (η οποία έχει πυκνότητα 1,02 g/mL σε θερμοκρασία 20 °C/68 °F) είναι ευαίσθητη στο φως και θα πρέπει να προστατεύεται από την υπερϊώδη ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, της αραιώσης και της χορήγησης.

Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως την ολοκλήρωση της χορήγησης θα πρέπει να είναι  $\leq 8$  ώρες, με  $\leq 4$  ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης.

#### *Ανασύσταση*

- Υπολογίστε τη δόση (mg) και τον αριθμό των φιαλιδίων του BESPONSA που απαιτούνται.
- Προχωρήστε στην ανασύσταση καθενός φιαλιδίου του 1 mg με 4 ml ενέσιμο ύδωρ, για να παραλάβετε ένα διάλυμα μίας χρήσης με 0,25 mg/mL BESPONSA.
- Αναμίξτε με ήπιες περιστροφικές κινήσεις για να διευκολύνετε τη διάλυση. Μην ανακινείτε.
- Ελέγξτε το ανασυσταθέν διάλυμα για τυχόν σωματίδια και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά θολερό, άχρωμο και ουσιαστικά χωρίς ορατή ξένη ύλη. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, μην το χρησιμοποιείτε.
- Το BESPONSA δεν περιέχει βακτηριοστατικά συντηρητικά. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C- 8 °C) για έως και 4 ώρες. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

#### *Αραιώση*

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για να επιτευχθεί η κατάλληλη δόση, σύμφωνα με το εμβαδόν επιφάνειας σώματος του ασθενούς. Αναρροφήστε αυτή την ποσότητα από το φιαλίδιο (ή τα φιαλίδια) χρησιμοποιώντας σύριγγα. Να προστατεύεται από το φως. Απορρίψτε οποιαδήποτε ποσότητα αχρησιμοποίητου ανασυσταθέντος διαλύματος που έχει απομείνει στο φιαλίδιο.
- Προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα σε περιέκτη έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/ml (0,9%), έως έναν συνολικό ονομαστικό όγκο 50 mL. Η τελική συγκέντρωση θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,01 και 0,1 mg/mL. Να προστατεύεται από το φως. Συνιστάται περιέκτης έγχυσης κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) [που να περιέχει δι(2-αιθυλεξυλ)φθαλικό (DEHP) ή να μην περιέχει DEHP], από πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και/ή πολυαιθυλένιο) ή από οξικό αιθυλενοβινύλιο (EVA).
- Αναστρέψτε με ήπιες κινήσεις τον περιέκτη έγχυσης για να αναμειχθεί το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, φυλαγμένο σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως την ολοκλήρωση της χορήγησης θα πρέπει να είναι  $\leq 8$  ώρες, με  $\leq 4$  ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

#### *Χορήγηση*

- Εάν το αραιωμένο διάλυμα φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C- 8 °C), πρέπει να του επιτραπεί να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) για περίπου 1 ώρα πριν από τη χορήγηση.
- Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Ωστόσο, εάν το αραιωμένο διάλυμα υποβληθεί σε διήθηση, συνιστώνται ηθμοί με βάση πολυαιθεροσουλφόνη (PES), φοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) ή υδρόφιλη πολυσουλφόνη (HPS). Μην χρησιμοποιείτε ηθμούς που είναι κατασκευασμένοι από νάιλον ή από μικτούς εστέρες κυτταρίνης (MCE).



- Προστατεύστε τον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης από το φως χρησιμοποιώντας κάλυμμα αποκλεισμού του υπεριώδους φωτός (δηλαδή φαιοκίτρινους, σκούρους καφέ ή πράσινους ασκούς ή αλουμινόχαρτο) κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Η γραμμή έγχυσης δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.
- Προχωρήστε στην έγχυση του αραιωμένου διαλύματος για 1 ώρα, με ρυθμό 50 mL/ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C). Να προστατεύεται από το φως. Συνιστώνται γραμμές έγχυσης που να είναι κατασκευασμένες από PVC (που να περιέχει DEHP ή να μην περιέχει DEHP), από πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και/ή πολυαιθυλένιο) ή από πολυβουταδιένιο.

Μην αναμειγνύετε ή χορηγείτε το BESPONSA ως έγχυση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Στον Πίνακα 8 παρουσιάζονται οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης για ανασύσταση, αραιώση και χορήγηση του BESPONSA.

**Πίνακας 8. Χρόνοι και συνθήκες φύλαξης για το ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα BESPONSA**

← Μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως το τέλος της χορήγησης ≤ 8 ώρες <sup>a</sup> →		
Ανασυσταθέν διάλυμα	Αραιωμένο διάλυμα	
	Μετά την έναρξη της αραιώσης	Χορήγηση
Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή αφού έχει φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C-8 °C) για έως και 4 ώρες. Να προστατεύεται από το φως. Να μην καταψύχεται.	Χρησιμοποιήστε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως ή αφού έχει φυλαχθεί σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C-8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως την ολοκλήρωση της χορήγησης θα πρέπει να είναι ≤ 8 ώρες, με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης. Να προστατεύεται από το φως. Να μην καταψύχεται.	Εάν το αραιωμένο διάλυμα έχει φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C-8 °C), αφήστε το να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C) για περίπου 1 ώρα πριν από τη χορήγηση. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας, με ρυθμό 50 mL/ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C-25 °C). Να προστατεύεται από το φως.

<sup>a</sup> Με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης.

### Απόρριψη

Το BESPONSA προορίζεται για μία μόνο χρήση.

Κάθε αχρησιμοποίητο φαρμακευτικό προϊόν ή υπόλειμμα πρέπει να απορρίπτεται σύμφωνα με τις κατά τόπους ισχύουσες σχετικές διατάξεις.

## **7. ΚΑΤΟΧΟΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**8. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1200/001

**9. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΠΡΩΤΗΣ ΕΓΚΡΙΣΗΣ/ΑΝΑΝΕΩΣΗΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ**

Ημερομηνία πρώτης έγκρισης: 29 Ιουνίου 2017

**10. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΑΝΑΘΕΩΡΗΣΗΣ ΤΟΥ ΚΕΙΜΕΝΟΥ**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το παρόν φαρμακευτικό προϊόν είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>.

## **ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙ**

- Α. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**
- Β. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**
- Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**
- Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

**A. ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΤΗΣ ΒΙΟΛΟΓΙΚΩΣ ΔΡΑΣΤΙΚΗΣ ΟΥΣΙΑΣ ΚΑΙ ΠΑΡΑΣΚΕΥΑΣΤΗΣ ΥΠΕΥΘΥΝΟΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΔΕΣΜΕΥΣΗ ΤΩΝ ΠΑΡΤΙΔΩΝ**

Όνομα και διεύθυνση του(των) παρασκευαστή(ών) της(των) βιολογικώς δραστικής(ών) ουσίας(ών)

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,  
401 North Middletown Road,  
Pearl River, New York (NY) 10965  
Ηνωμένες Πολιτείες (ΗΠΑ)

Όνομα και διεύθυνση του παρασκευαστή που είναι υπεύθυνος για την αποδέσμευση των παρτίδων

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
B-1930, Zaventem  
Βέλγιο

**B. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ ΚΑΙ ΤΗ ΧΡΗΣΗ**

Φαρμακευτικό προϊόν για το οποίο απαιτείται περιορισμένη ιατρική συνταγή (βλ. παράρτημα Ι: Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφος 4.2).

**Γ. ΑΛΛΟΙ ΟΡΟΙ ΚΑΙ ΑΠΑΙΤΗΣΕΙΣ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

• **Εκθέσεις περιοδικής παρακολούθησης της ασφάλειας (PSURs)**

Οι απαιτήσεις για την υποβολή των PSURs για το εν λόγω φαρμακευτικό προϊόν ορίζονται στον κατάλογο με τις ημερομηνίες αναφοράς της Ένωσης (κατάλογος EURD) που παρατίθεται στην παράγραφο 7, του άρθρου 107γ, της οδηγίας 2001/83/ΕΚ και κάθε επακόλουθης επικαιροποίησης όπως δημοσιεύεται στην ευρωπαϊκή δικτυακή πύλη για τα φάρμακα.

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα υποβάλλει την πρώτη PSUR για το προϊόν μέσα σε 6 μήνες από την έγκριση.

**Δ. ΟΡΟΙ Ή ΠΕΡΙΟΡΙΣΜΟΙ ΣΧΕΤΙΚΑ ΜΕ ΤΗΝ ΑΣΦΑΛΗ ΚΑΙ ΑΠΟΤΕΛΕΣΜΑΤΙΚΗ ΧΡΗΣΗ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

• **Σχέδιο διαχείρισης κινδύνου (ΣΔΚ)**

Ο Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας (ΚΑΚ) θα διεξαγάγει τις απαιτούμενες δραστηριότητες και παρεμβάσεις φαρμακοεπαγρύπνησης όπως παρουσιάζονται στο συμφωνηθέν ΣΔΚ που παρουσιάζεται στην ενότητα 1.8.2 της άδειας κυκλοφορίας και οποιεσδήποτε επακόλουθες εγκεκριμένες αναθεωρήσεις του ΣΔΚ.

Ένα επικαιροποιημένο ΣΔΚ θα πρέπει να κατατεθεί:

- Μετά από αίτημα του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων,
- Οποτεδήποτε τροποποιείται το σύστημα διαχείρισης κινδύνου, ειδικά ως αποτέλεσμα λήψης νέων πληροφοριών που μπορούν να επιφέρουν σημαντική αλλαγή στη σχέση οφέλους-κινδύνου ή ως αποτέλεσμα της επίτευξης ενός σημαντικού οροσήμου (φαρμακοεπαγρύπνηση ή ελαχιστοποίηση κινδύνου).

**ΠΑΡΑΡΤΗΜΑ ΙΙΙ**  
**ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ ΚΑΙ ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## **Α. ΕΠΙΣΗΜΑΝΣΗ**

**ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΗΝ ΕΞΩΤΕΡΙΚΗ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΑ  
ΕΞΩΤΕΡΙΚΟ ΚΟΥΤΙ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ**

BESPONSA 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη

**2. ΣΥΝΘΕΣΗ ΣΕ ΔΡΑΣΤΙΚΗ(ΕΣ) ΟΥΣΙΑ(ΕΣ)**

Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης.  
Μετά την ανασύσταση, κάθε φιαλίδιο περιέχει 0,25 mg/mL ινοτουζουμάμπης οζογαμικίνης.

**3. ΚΑΤΑΛΟΓΟΣ ΕΚΔΟΧΩΝ**

Σακχαρόζη  
Πολυσορβικό 80  
Χλωριούχο νάτριο  
Τρομεθαμίνη

**4. ΦΑΡΜΑΚΟΤΕΧΝΙΚΗ ΜΟΡΦΗ ΚΑΙ ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ**

Κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση  
1 φιαλίδιο  
1 mg

**5. ΤΡΟΠΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ(ΟΙ) ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Διαβάστε το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν από τη χρήση.  
**Ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραιώση.**  
Για μία μόνο χρήση.

**6. ΕΙΔΙΚΗ ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ ΣΥΜΦΩΝΑ ΜΕ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΤΟ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟ  
ΠΡΟΪΟΝ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΦΥΛΑΣΣΕΤΑΙ ΣΕ ΘΕΣΗ ΤΗΝ ΟΠΟΙΑ ΔΕ ΒΛΕΠΟΥΝ ΚΑΙ  
ΔΕΝ ΠΡΟΣΕΓΓΙΖΟΥΝ ΤΑ ΠΑΙΔΙΑ**

Να φυλάσσεται σε θέση, την οποία δεν βλέπουν και δεν προσεγγίζουν τα παιδιά.

**7. ΑΛΛΗ(ΕΣ) ΕΙΔΙΚΗ(ΕΣ) ΠΡΟΕΙΔΟΠΟΙΗΣΗ(ΕΙΣ), ΕΑΝ ΕΙΝΑΙ ΑΠΑΡΑΙΤΗΤΗ(ΕΣ)**

**8. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**9. ΕΙΔΙΚΕΣ ΣΥΝΘΗΚΕΣ ΦΥΛΑΞΗΣ**

Φυλάσσετε σε ψυγείο.

**Μην καταψύχετε.**

Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.

**10. ΙΔΙΑΙΤΕΡΕΣ ΠΡΟΦΥΛΑΞΕΙΣ ΓΙΑ ΤΗΝ ΑΠΟΡΡΙΨΗ ΤΩΝ ΜΗ ΧΡΗΣΙΜΟΠΟΙΗΘΕΝΤΩΝ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΩΝ ΠΡΟΪΟΝΤΩΝ Ή ΤΩΝ ΥΠΟΛΕΙΜΜΑΤΩΝ ΠΟΥ ΠΡΟΕΡΧΟΝΤΑΙ ΑΠΟ ΑΥΤΑ, ΕΦΟΣΟΝ ΑΠΑΙΤΕΙΤΑΙ**

**11. ΟΝΟΜΑ ΚΑΙ ΔΙΕΥΘΥΝΣΗ ΚΑΤΟΧΟΥ ΤΗΣ ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

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

**12. ΑΡΙΘΜΟΣ(ΟΙ) ΑΔΕΙΑΣ ΚΥΚΛΟΦΟΡΙΑΣ**

EU/1/17/1200/001

**13. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**14. ΓΕΝΙΚΗ ΚΑΤΑΤΑΞΗ ΓΙΑ ΤΗ ΔΙΑΘΕΣΗ**

**15. ΟΔΗΓΙΕΣ ΧΡΗΣΗΣ**

**16. ΠΛΗΡΟΦΟΡΙΕΣ ΣΕ BRAILLE**

Η αιτιολόγηση για να μην περιληφθεί η γραφή Braille είναι αποδεκτή.

**17. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΙΣΔΙΑΣΤΑΤΟΣ ΓΡΑΜΜΩΤΟΣ ΚΩΔΙΚΑΣ (2D)**

Δισδιάστατος γραμμωτός κώδικας (2D) που φέρει τον περιληφθέντα μοναδικό αναγνωριστικό κωδικό.

**18. ΜΟΝΑΔΙΚΟΣ ΑΝΑΓΝΩΡΙΣΤΙΚΟΣ ΚΩΔΙΚΟΣ – ΔΕΛΟΜΕΝΑ ΑΝΑΓΝΩΣΙΜΑ ΑΠΟ ΤΟΝ ΑΝΘΡΩΠΟ**

PC  
SN  
NN



**ΕΛΑΧΙΣΤΕΣ ΕΝΔΕΙΞΕΙΣ ΠΟΥ ΠΡΕΠΕΙ ΝΑ ΑΝΑΓΡΑΦΟΝΤΑΙ ΣΤΙΣ ΜΙΚΡΕΣ  
ΣΤΟΙΧΕΙΩΔΕΙΣ ΣΥΣΚΕΥΑΣΙΕΣ**

**ΦΙΑΛΙΔΙΟ**

**1. ΟΝΟΜΑΣΙΑ ΤΟΥ ΦΑΡΜΑΚΕΥΤΙΚΟΥ ΠΡΟΪΟΝΤΟΣ ΚΑΙ ΟΔΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

BESPONSA 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα  
ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη  
Για ενδοφλέβια έγχυση μετά από ανασύσταση και αραιώση.

**2. ΤΡΟΠΟΣ ΧΟΡΗΓΗΣΗΣ**

Για μία μόνο χρήση.

**3. ΗΜΕΡΟΜΗΝΙΑ ΛΗΞΗΣ**

ΛΗΞΗ

**4. ΑΡΙΘΜΟΣ ΠΑΡΤΙΔΑΣ**

Παρτίδα

**5. ΠΕΡΙΕΧΟΜΕΝΟ ΚΑΤΑ ΒΑΡΟΣ, ΚΑΤ' ΟΓΚΟ Ή ΚΑΤΑ ΜΟΝΑΔΑ**

**6. ΑΛΛΑ ΣΤΟΙΧΕΙΑ**

## **B. ΦΥΛΛΟ ΟΔΗΓΙΩΝ ΧΡΗΣΗΣ**

## Φύλλο οδηγιών χρήσης: Πληροφορίες για τον χρήστη

### BESPONSA 1 mg κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη

▼ Το φάρμακο αυτό τελεί υπό συμπληρωματική παρακολούθηση. Αυτό θα επιτρέψει το γρήγορο προσδιορισμό νέων πληροφοριών ασφάλειας. Μπορείτε να βοηθήσετε μέσω της αναφοράς πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών που ενδεχομένως παρουσιάζετε. Βλ. τέλος της παραγράφου 4 για τον τρόπο αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών.

**Διαβάστε προσεκτικά ολόκληρο το φύλλο οδηγιών χρήσης πριν αρχίσετε να χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο, διότι περιλαμβάνει σημαντικές πληροφορίες για σας.**

- Φυλάξτε αυτό το φύλλο οδηγιών χρήσης. Ίσως χρειαστεί να το διαβάσετε ξανά.
- Εάν έχετε περαιτέρω απορίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας.
- Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Βλέπε παράγραφο 4.

#### Τι περιέχει το παρόν φύλλο οδηγιών:

1. Τι είναι το BESPONSA και ποια είναι η χρήση του
2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το BESPONSA
3. Πώς χορηγείται το BESPONSA
4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες
5. Πώς να φυλάσσετε το BESPONSA
6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

#### 1. Τι είναι το BESPONSA και ποια είναι η χρήση του

Το δραστικό συστατικό του BESPONSA είναι η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη. Η ουσία αυτή ανήκει σε μια ομάδα φαρμάκων που έχουν ως στόχο τα καρκινικά κύτταρα. Τα φάρμακα αυτά ονομάζονται αντινεοπλασματικοί παράγοντες.

Το BESPONSA χρησιμοποιείται για τη θεραπεία των ενηλίκων που πάσχουν από οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία. Η οξεία λεμφοβλαστική λευχαιμία είναι μια μορφή καρκίνου του αίματος, όπου ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων είναι πάρα πολύ μεγάλος. Το BESPONSA προορίζεται για τη θεραπεία της οξείας λεμφοβλαστικής λευχαιμίας σε ενήλικες ασθενείς που έχουν δοκιμάσει στο παρελθόν άλλες θεραπείες και για τους οποίους οι θεραπείες αυτές απέτυχαν.

Το BESPONSA δρα μέσω της προσκόλλησης στα κύτταρα με μια πρωτεΐνη που ονομάζεται CD22. Τα κύτταρα της λεμφοβλαστικής αναιμίας έχουν αυτή την πρωτεΐνη. Μετά την προσκόλληση στα κύτταρα της λεμφοβλαστικής αναιμίας, το φάρμακο χορηγεί μια ουσία στα κύτταρα, η οποία παρεμβάλλεται στο DNA των κυττάρων και τελικά τα θανατώνει.

#### 2. Τι πρέπει να γνωρίζετε πριν σας χορηγηθεί το BESPONSA

##### Μην χρησιμοποιήσετε το BESPONSA

- σε περίπτωση αλλεργίας στην ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη ή σε οποιοδήποτε άλλο από τα συστατικά αυτού του φαρμάκου (αναφέρονται στην παράγραφο 6).
- σε περίπτωση που είχατε κατά το παρελθόν σοβαρή φλεβοαποφρακτική νόσο (μια πάθηση κατά την οποία τα αιμοφόρα αγγεία του ήπατος καταστρέφονται και αποφράσσονται από θρόμβους αίματος), η οποία είχε επιβεβαιωθεί, ή έχετε εξελισσόμενη φλεβοαποφρακτική νόσο.

- σε περίπτωση που έχετε σοβαρή εξελισσόμενη ηπατική νόσο, π.χ. κίρρωση (μια πάθηση κατά την οποία το ήπαρ δεν λειτουργεί σωστά λόγω μακροχρόνιας βλάβης), οξώδη αναγεννητική υπερπλασία (μια πάθηση με σημεία και συμπτώματα πυλαίας υπέρτασης που μπορεί να προκληθεί από τη χρόνια χρήση φαρμάκων), ενεργό ηπατίτιδα (μια πάθηση που χαρακτηρίζεται από φλεγμονή του ήπατος).

### **Προειδοποιήσεις και προφυλάξεις**

Απευθυνθείτε στον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας, πριν χρησιμοποιήσετε το BESPONSA σε περίπτωση που:

- έχετε ιστορικό προβλημάτων στο ήπαρ ή νόσων του ήπατος ή έχετε σημεία και συμπτώματα μιας σοβαρής πάθησης που ονομάζεται φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια, μιας πάθησης στην οποία τα αιμοφόρα αγγεία του ήπατος καταστρέφονται και αποφράσσονται από θρόμβους αίματος. Η φλεβοαποφρακτική νόσος μπορεί να είναι θανατηφόρα και συνοδεύεται από ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της κοιλίας, αύξηση του μεγέθους του ήπατος, συσσώρευση υγρού που προκαλεί διόγκωση της κοιλίας, καθώς και αιματολογικές εξετάσεις που παρουσιάζουν αυξήσεις στη χολερυθρίνη και/ή στα ηπατικά ένζυμα (που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κιτρίνισμα του δέρματος ή των ματιών). Αυτή η πάθηση μπορεί να παρουσιαστεί κατά τη διάρκεια της θεραπείας με BESPONSA ή μετά από επακόλουθη θεραπεία με μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων. Η μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων είναι μια διαδικασία μεταμόσχευσης βλαστοκυττάρων (κύτταρα τα οποία αναπτύσσονται σε νέα κύτταρα του αίματος) ενός άλλου ατόμου στην κυκλοφορία του αίματός σας. Αυτή η διαδικασία μπορεί να πραγματοποιηθεί εάν η νόσος σας ανταποκρίνεται πλήρως στη θεραπεία.
- έχετε σημεία ή συμπτώματα χαμηλού αριθμού των κυττάρων του αίματος που είναι γνωστά ως ουδετερόφιλα (ορισμένες φορές σε συνδυασμό με πυρετό), ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, λεμφοκύτταρα, ή χαμηλού αριθμού των συστατικών του αίματος που είναι γνωστά ως αιμοπετάλια. Σε αυτά τα σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνονται η εκδήλωση λοίμωξης ή η εμφάνιση πυρετού ή ο εύκολος μωλωπισμός ή η συχνή αιμορραγία από τη μύτη.
- έχετε σημεία και συμπτώματα μιας αντίδρασης που να σχετίζεται με την έγχυση, όπως πυρετό και ρίγη ή προβλήματα στην αναπνοή κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση με BESPONSA.
- έχετε σημεία και συμπτώματα του συνδρόμου λύσης όγκου, το οποίο μπορεί να συνοδεύεται από συμπτώματα από το στομάχι και τα έντερα (για παράδειγμα, ναυτία, έμετος, διάρροια), από την καρδιά (για παράδειγμα, μεταβολές του ρυθμού), από τους νεφρούς (για παράδειγμα, μειωμένη ποσότητα ούρων, αίμα στα ούρα) και από τα νεύρα και τους μύες (για παράδειγμα, μυϊκούς σπασμούς, αδυναμία, κράμπες), κατά τη διάρκεια της έγχυσης του BESPONSA ή σύντομα μετά από αυτήν.
- έχετε ιστορικό ή τάση για παράταση του διαστήματος QT (μιας αλλαγής στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς), λαμβάνετε φάρμακα που είναι γνωστό ότι παρατείνουν το διάστημα QT και/ή έχετε μη φυσιολογικά επίπεδα ηλεκτρολυτών (π.χ. ασβεστίου, μαγνησίου, καλίου).
- έχετε αυξήσεις στα επίπεδα της αμυλάσης ή της λιπάσης, που μπορεί να είναι ένδειξη προβλημάτων με το πάγκρεας, ή το ήπαρ και τη χοληδόχο κύστη ή τους χοληφόρους πόρους.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας** σε περίπτωση που μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με το BESPONSA και για έως και 8 μήνες μετά το τέλος της θεραπείας.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BESPONSA, ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να παρακολουθεί τον αριθμό των κυττάρων του αίματος. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ιδιαίτερα κατά τις πρώτες λίγες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, ο αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων σας μπορεί να μειωθεί υπερβολικά (ουδετεροπενία), και αυτό μπορεί να συνοδεύεται από πυρετό (εμπύρετη ουδετεροπενία).

Κατά τη διάρκεια της θεραπείας, ειδικά στις πρώτες λίγες ημέρες μετά την έναρξη της θεραπείας, μπορεί να έχετε αυξημένα ηπατικά ένζυμα. Κατά τη διάρκεια της θεραπείας με το BESPONSA, ο γιατρός σας θα σας κάνει τακτικές αιματολογικές εξετάσεις για να παρακολουθεί τα επίπεδα των ηπατικών ενζύμων.

Η θεραπεία με το BESPONSA μπορεί ενδεχομένως να παρατείνει το διάστημα QT (μια αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς). Πριν από την πρώτη δόση του BESPONSA, ο γιατρός σας θα σας κάνει ηλεκτροκαρδιογράφημα (ΗΚΓ) και αιματολογικές εξετάσεις για να μετρήσει τους ηλεκτρολύτες (π.χ. ασβέστιο, μαγνήσιο, κάλιο), ενώ θα επαναλαμβάνει αυτές τις εξετάσεις αξιολόγησης κατά τη διάρκεια της θεραπείας. Βλέπε επίσης παράγραφο 4.

Ο γιατρός σας θα σας παρακολουθεί επίσης για τυχόν σημεία και συμπτώματα συνδρόμου λύσης όγκου μετά τη λήψη του BESPONSA.

### **Παιδιά και έφηβοι**

Το BESPONSA δεν θα πρέπει να χρησιμοποιείται σε παιδιά και εφήβους ηλικίας κάτω των 18 ετών, γιατί δεν υπάρχουν διαθέσιμα δεδομένα για αυτόν τον πληθυσμό.

### **Άλλα φάρμακα και BESPONSA**

Ενημερώστε τον γιατρό, ή τον φαρμακοποιό σας εάν παίρνετε, έχετε πρόσφατα πάρει ή μπορεί να πάρετε άλλα φάρμακα. Αυτά περιλαμβάνουν και φάρμακα τα οποία λαμβάνονται χωρίς ιατρική συνταγή, καθώς και φυτικά φάρμακα.

### **Κύηση, θηλασμός και γονιμότητα**

Εάν είστε έγκυος ή θηλάζετε, νομίζετε ότι μπορεί να είστε έγκυος ή σχεδιάζετε να αποκτήσετε παιδί, ζητήστε τη συμβουλή του γιατρού ή του/της νοσοκόμου σας πριν πάρετε αυτό το φάρμακο.

### Αντισύλληψη

Πρέπει να αποφύγετε να μείνετε έγκυος ή να γίνετε πατέρας. Οι γυναίκες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 8 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας. Οι άνδρες πρέπει να χρησιμοποιούν αποτελεσματική αντισύλληψη κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 5 μήνες μετά την τελευταία δόση της θεραπείας.

### Κύηση

Οι επιδράσεις του BESPONSA στην έγκυο γυναίκα δεν είναι γνωστές, αλλά βάσει του μηχανισμού δράσης του, το BESPONSA μπορεί να βλάψει το αγέννητο μωρό σας. Δεν πρέπει να χρησιμοποιείτε το BESPONSA κατά τη διάρκεια της εγκυμοσύνης, εκτός εάν ο γιατρός σας πιστεύει ότι αυτό είναι το καλύτερο φάρμακο για σας.

Επικοινωνήστε αμέσως με το γιατρό σας σε περίπτωση που εσείς ή η σύντροφός σας μείνετε έγκυος κατά τη διάρκεια της περιόδου θεραπείας με το φάρμακο αυτό.

### Γονιμότητα

Οι άντρες και οι γυναίκες θα πρέπει να αναζητήσουν συμβουλή σχετικά με τη διατήρηση της γονιμότητας, πριν από τη θεραπεία.

### Θηλασμός

Εάν χρειάζεστε θεραπεία με το BESPONSA, πρέπει να διακόψετε το θηλασμό κατά τη διάρκεια της θεραπείας και για τουλάχιστον 2 μήνες μετά τη θεραπεία. Απευθυνθείτε στον γιατρό σας.

## Οδήγηση και χειρισμός μηχανημάτων

Εάν νιώσετε ασυνήθιστη κόπωση (αυτή είναι μια πολύ συχνή ανεπιθύμητη ενέργεια του BESPONSA), δεν θα πρέπει να οδηγήσετε ή να χειριστείτε μηχανήματα.

## Το BESPONSA περιέχει νάτριο

Το φάρμακο αυτό περιέχει λιγότερο από 1 mmol νατρίου (23 mg) ανά 1 mg ινοτουζουμάμπτης οξογαμικίνης, είναι αυτό που ονομάζουμε «ελεύθερο νατρίου».

## 3. Πώς χορηγείται το BESPONSA

Πάντοτε να χρησιμοποιείτε το φάρμακο αυτό αυστηρά σύμφωνα με τις οδηγίες του γιατρού, του φαρμακοποιού ή του νοσοκόμου σας. Εάν έχετε αμφιβολίες, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/τη νοσοκόμο σας.

### Πώς χορηγείται το BESPONSA

- Ο γιατρός σας θα αποφασίσει για τη σωστή δόση.
- Ένας γιατρός ή νοσοκόμος θα σας χορηγήσει το BESPONSA μέσω στάγδην έγχυσης στη φλέβα σας (ενδοφλέβια έγχυση) η οποία θα διαρκέσει 1 ώρα.
- Η χορήγηση της κάθε δόσης είναι εβδομαδιαία και κάθε κύκλος θεραπείας αποτελείται από 3 δόσεις.
- Εάν το φάρμακο λειτουργήσει καλά και πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (βλ. παράγραφο 2), μπορεί να λάβετε 2 κύκλους ή έως το πολύ 3 κύκλους θεραπείας.
- Εάν το φάρμακο λειτουργήσει καλά, αλλά δεν πρόκειται να υποβληθείτε σε μεταμόσχευση βλαστοκυττάρων (βλ. παράγραφο 2), μπορεί να λάβετε έως το πολύ 6 κύκλους θεραπείας.
- Εάν δεν ανταποκριθείτε στο φάρμακο εντός 3 κύκλων, η θεραπεία σας θα σταματήσει.
- Εάν παρουσιάσετε ορισμένες ανεπιθύμητες ενέργειες, ο γιατρός σας μπορεί να αλλάξει τη δόση σας, να διακόψει προσωρινά ή να σταματήσει εντελώς τη θεραπεία με το BESPONSA.
- Ο γιατρός σας μπορεί να χαμηλώσει τη δόση σας, ανάλογα με την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία.
- Ο γιατρός σας θα πραγματοποιεί εξετάσεις αίματος κατά τη διάρκεια της θεραπείας για να ελέγχει για ανεπιθύμητες ενέργειες και για την ανταπόκρισή σας στη θεραπεία.

Εάν έχετε περισσότερες ερωτήσεις σχετικά με τη χρήση αυτού του φαρμάκου, ρωτήστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον/την νοσοκόμο σας.

### Φάρμακα που χορηγούνται πριν από τη θεραπεία με BESPONSA

Πριν από τη θεραπεία με το BESPONSA, θα σας χορηγηθούν άλλα φάρμακα (προκαταρκτική χορήγηση φαρμάκων) για να βοηθήσουν στη μείωση των αντιδράσεων στην έγχυση και άλλων πιθανών ανεπιθύμητων ενεργειών. Αυτά μπορεί να περιλαμβάνουν κορτικοστεροειδή (π.χ. δεξαμεθαζόνη), αντιπυρετικά (φάρμακα που μειώνουν τον πυρετό) και αντισταμινικά (φάρμακα που μειώνουν τις αλλεργικές αντιδράσεις).

Πριν από τη θεραπεία σας με το BESPONSA, μπορεί να σας χορηγηθούν φάρμακα και να ενυδατωθείτε, για να αποτραπεί το ενδεχόμενο εμφάνισης συνδρόμου λύσης όγκου. Το σύνδρομο λύσης όγκου συνοδεύεται από διάφορα συμπτώματα από το στομάχι και τα έντερα (για παράδειγμα, ναυτία, έμετος, διάρροια), από την καρδιά (για παράδειγμα, μεταβολές του ρυθμού), από τους νεφρούς (για παράδειγμα, μειωμένη ποσότητα ούρων, αίμα στα ούρα) και από τα νεύρα και τους μύες (για παράδειγμα, μυϊκούς σπασμούς, αδυναμία, κράμπες).

#### 4. Πιθανές ανεπιθύμητες ενέργειες

Όπως όλα τα φάρμακα, έτσι και αυτό το φάρμακο μπορεί να προκαλέσει ανεπιθύμητες ενέργειες, αν και δεν παρουσιάζονται σε όλους τους ανθρώπους. Ορισμένες από αυτές τις ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να είναι σοβαρές.

**Ενημερώστε αμέσως τον γιατρό σας** εάν εμφανίσετε σημεία και συμπτώματα από οποιαδήποτε από τις ακόλουθες σοβαρές ανεπιθύμητες ενέργειες:

- αντίδραση που να σχετίζεται με την έγχυση (βλ. παράγραφο 2), σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν πυρετό και ρίγη ή προβλήματα στην αναπνοή κατά τη διάρκεια ή λίγο μετά την έγχυση με BESPONSA.
- φλεβοαποφρακτική ηπατοπάθεια (βλ. παράγραφο 2), σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν ταχεία αύξηση του σωματικού βάρους, πόνο στην επάνω δεξιά πλευρά της κοιλίας, αύξηση του μεγέθους του ήπατος, συσσώρευση υγρού που προκαλεί διόγκωση της κοιλίας, καθώς και αυξήσεις στη χολερυθρίνη και/ή στα ηπατικά ένζυμα (που μπορεί να οδηγήσουν σε κιτρίνισμα του δέρματος και των ματιών σας).
- χαμηλός αριθμός των κυττάρων του αίματος που είναι γνωστά ως ουδετερόφιλα, (ορισμένες φορές σε συνδυασμό με πυρετό), ερυθρά αιμοσφαίρια, λευκά αιμοσφαίρια, λεμφοκύτταρα ή χαμηλός αριθμός των συστατικών του αίματος που είναι γνωστά ως αιμοπετάλια (βλ. παράγραφο 2), σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν εμφάνιση λοίμωξης ή πυρετού ή εύκολο μωλωπισμό ή αιμορραγία της μύτης σε τακτική βάση.
- σύνδρομο λύσης όγκου (βλ. παράγραφο 2), αυτό μπορεί να συνοδεύεται από διάφορα συμπτώματα από το στομάχι και τα έντερα (για παράδειγμα, ναυτία, έμετος, διάρροια), από την καρδιά (για παράδειγμα, μεταβολές του ρυθμού), από τους νεφρούς (για παράδειγμα, μειωμένη ποσότητα ούρων, αίμα στα ούρα) και από τα νεύρα και τους μύες (για παράδειγμα, μυϊκούς σπασμούς, αδυναμία, κράμπες).
- παράταση του διαστήματος QT (βλ. παράγραφο 2), σημεία και συμπτώματα περιλαμβάνουν αλλαγή στην ηλεκτρική δραστηριότητα της καρδιάς που μπορεί να προκαλέσει σοβαρούς ακανόνιστους καρδιακούς ρυθμούς. Ενημερώστε τον γιατρό σας εάν έχετε συμπτώματα όπως ζάλη, ελαφρά ζάλη ή λιποθυμία.

Άλλες ανεπιθύμητες ενέργειες μπορεί να περιλαμβάνουν:

**Πολύ συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν περισσότερα από 1 στα 10 άτομα

- Λοιμώξεις
- Μειωμένος αριθμός των λευκών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα γενική αδυναμία και τάση εμφάνισης λοιμώξεων
- Μειωμένος αριθμός των λεμφοκυττάρων (ενός τύπου λευκών αιμοσφαιρίων), που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα τάση εμφάνισης λοιμώξεων
- Μειωμένος αριθμός των ερυθρών αιμοσφαιρίων, που μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κόπωση και δύσπνοια
- Μειωμένη όρεξη
- Πονοκέφαλος
- Αιμορραγία
- Πόνος στην κοιλία
- Έμετος
- Διάρροια
- Ναυτία
- Φλεγμονή του στόματος
- Δυσκοιλιότητα

- Αυξημένα επίπεδα χολερυθρίνης, το οποίο μπορεί να έχει ως αποτέλεσμα κιτρινωπό χρώμα στο δέρμα, τα μάτια και άλλους ιστούς
- Πυρετός
- Ρίγη
- Κόπωση
- Υψηλά επίπεδα ηπατικών ενζύμων (που μπορεί να είναι δείκτες ηπατικής βλάβης) στο αίμα

**Συχνές:** μπορεί να επηρεάσουν έως και 1 στα 10 άτομα

- Μείωση του αριθμού διαφόρων τύπων κυττάρων του αίματος
- Περίσσεια ουρικού οξέος στο αίμα
- Υπερβολική συσσώρευση υγρού στην κοιλιά
- Διόγκωση της κοιλιάς
- Μεταβολές στον καρδιακό ρυθμό (μπορεί να φανούν στο ηλεκτροκαρδιογράφημα)
- Παθολογικά υψηλά επίπεδα στο αίμα της αμυλάσης (ενός ενζύμου που απαιτείται για την πέψη και τη μετατροπή του αμύλου σε σάκχαρα)
- Παθολογικά υψηλά επίπεδα λιπάσης (ένζυμο που απαιτείται προκειμένου να επεξεργαστεί το λίπος που λαμβάνεται με τη διατροφή) στο αίμα
- Υπερευαισθησία

#### **Αναφορά ανεπιθύμητων ενεργειών**

Εάν παρατηρήσετε κάποια ανεπιθύμητη ενέργεια, ενημερώστε τον γιατρό, τον φαρμακοποιό ή τον νοσοκόμο σας. Αυτό ισχύει και για κάθε πιθανή ανεπιθύμητη ενέργεια που δεν αναφέρεται στο παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης. Μπορείτε επίσης να αναφέρετε ανεπιθύμητες ενέργειες απευθείας μέσω του εθνικού συστήματος αναφοράς που αναγράφεται στο [Παράρτημα V](#). Μέσω της αναφοράς ανεπιθύμητων ενεργειών μπορείτε να βοηθήσετε στη συλλογή περισσότερων πληροφοριών σχετικά με την ασφάλεια του παρόντος φαρμάκου.

## **5. Πώς να φυλάσσετε το BESPONSA**

Το φάρμακο αυτό πρέπει να φυλάσσεται σε μέρη που δεν το βλέπουν και δεν το φθάνουν τα παιδιά.

Να μη χρησιμοποιείτε αυτό το φάρμακο μετά την ημερομηνία λήξης που αναφέρεται στην ετικέτα του φιαλιδίου και στο κουτί μετά τη ΛΗΞΗ. Η ημερομηνία λήξης είναι η τελευταία ημέρα του μήνα που αναφέρεται εκεί.

#### Μη ανοιγμένο φιαλίδιο:

- Φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C- 8 °C).
- Φυλάσσετε στο αρχικό κουτί για να προστατεύεται από το φως.
- Μην καταψύχετε.

#### Ανασυσταθέν διάλυμα:

- Χρησιμοποιήστε αμέσως ή φυλάσσετε σε ψυγείο (2 °C-8 °C) για έως και 4 ώρες.
- Να προστατεύεται από το φως.
- Μην καταψύχετε.

#### Αραιωμένο διάλυμα:

- Χρησιμοποιήστε αμέσως ή φυλάσσετε σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως το τέλος της χορήγησης θα πρέπει να είναι ≤ 8 ώρες, με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραίωσης.
- Να προστατεύεται από το φως.
- Μην καταψύχετε.



Αυτό το φάρμακο θα πρέπει να επιθεωρείται οπτικά για τυχόν σωματιδιακή ύλη και αποχρωματισμό πριν από τη χορήγηση. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια ή αποχρωματισμός, μην το χρησιμοποιείτε.

Μην πετάτε φάρμακα στο νερό της αποχέτευσης ή στα οικιακά απορρίμματα. Ρωτήστε τον γιατρό σας για το πώς να πετάξετε τα φάρμακα που δεν χρησιμοποιείτε πια. Αυτά τα μέτρα θα βοηθήσουν στην προστασία του περιβάλλοντος.

## 6. Περιεχόμενα της συσκευασίας και λοιπές πληροφορίες

### Τι περιέχει το BESPONSA

- Η δραστική ουσία είναι η ινοτουζουμάμπη οζογαμικήνη. Κάθε φιαλίδιο περιέχει 1 mg ινοτουζουμάμπης οζογαμικής. Μετά την ανασύσταση, 1 ml διαλύματος περιέχει 0,25 mg ινοτουζουμάμπης οζογαμικής.
- Τα άλλα συστατικά είναι σακχαρόζη, πολυσορβικό 80, χλωριούχο νάτριο και τρομεθαμίνη.

### Εμφάνιση του BESPONSA και περιεχόμενα της συσκευασίας

Το BESPONSA είναι κόνις για πυκνό σκεύασμα για παρασκευή διαλύματος προς έγχυση. Κάθε συσκευασία BESPONSA περιέχει:

- 1 γυάλινο φιαλίδιο που περιέχει μια λευκή έως υπόλευκη λυοφιλοποιημένη πάστα ή κόνι.

### Κάτοχος Άδειας Κυκλοφορίας

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

### Παρασκευαστής

Pfizer Service Company BVBA  
Hoge Wei 10  
B-1930, Zaventem  
Βέλγιο

Για οποιαδήποτε πληροφορία σχετικά με το παρόν φαρμακευτικό προϊόν, παρακαλείστε να απευθυνθείτε στον τοπικό αντιπρόσωπο του Κατόχου της Άδειας Κυκλοφορίας:

#### **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, 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**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

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

**Norge**

Pfizer 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**

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

**România**

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

**Slovenija**

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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης αναθεωρήθηκε για τελευταία φορά στις**

### **Άλλες πηγές πληροφοριών**

Λεπτομερείς πληροφορίες για το φάρμακο αυτό είναι διαθέσιμες στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων: <http://www.ema.europa.eu>. Υπάρχουν επίσης σύνδεσμοι με άλλες ιστοσελίδες που αφορούν σπάνιες ασθένειες και θεραπείες.

Το παρόν φύλλο οδηγιών χρήσης είναι διαθέσιμο σε όλες τις επίσημες γλώσσες της ΕΕ/ΕΟΧ στο δικτυακό τόπο του Ευρωπαϊκού Οργανισμού Φαρμάκων.

Οι πληροφορίες που ακολουθούν απευθύνονται μόνο σε επαγγελματίες υγείας. Για πλήρεις πληροφορίες σχετικά με τη δοσολογία και τροποποιήσεις της δόσης παρακαλώ ανατρέξτε στην Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος.

### Τρόπος χορήγησης

Το BESPONSA προορίζεται για ενδοφλέβια χρήση. Η έγχυση πρέπει να χορηγείται σε διάστημα 1 ώρας.

Μη χορηγείτε το BESPONSA ως ενδοφλέβια άπαξ δόση ή bolus.

Το BESPONSA πρέπει να ανασυσταθεί και να αραιωθεί πριν από τη χορήγηση.

Το BESPONSA θα πρέπει να χορηγείται σε κύκλους των 3 έως 4 εβδομάδων.

Για τους ασθενείς που πρόκειται να προχωρήσουν σε μεταμόσχευση αρχέγονων αιμοποιητικών κυττάρων (haematopoietic stem cell transplant, HSCT), η συνιστώμενη διάρκεια της θεραπείας είναι 2 κύκλοι. Για τους ασθενείς εκείνους που, μετά από 2 κύκλους, δεν επιτυγχάνουν CR/CRi και αρνητική κατάσταση ως προς τηνMRD θα μπορούσε να εξεταστεί το ενδεχόμενο ενός τρίτου κύκλου. Για τους ασθενείς που δεν πρόκειται να προχωρήσουν σε HSCT, είναι δυνατή η χορήγηση 6 κύκλων το πολύ. Όποιοι ασθενείς δεν επιτυγχάνουν CR ή CRi εντός 3 κύκλων θα πρέπει να διακόπτουν τη θεραπεία (βλ. Περίληψη των Χαρακτηριστικών του Προϊόντος, παράγραφο 4.2).

Τα συνιστώμενα δοσολογικά σχήματα παρουσιάζονται στον παρακάτω πίνακα.

Για τον πρώτο κύκλο, η συνιστώμενη συνολική δόση για όλους τους ασθενείς είναι 1,8 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο, χορηγούμενη ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Ο Κύκλος 1 έχει διάρκεια 3 εβδομάδων, αλλά μπορεί να επεκταθεί στις 4 εβδομάδες εάν ο ασθενής επιτύχει CR ή CRi και/ή για να καταστεί εφικτή η ανάρρωση από την τοξικότητα.

Για τους επόμενους κύκλους, η συνιστώμενη συνολική δόση είναι 1,5 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο, χορηγούμενη ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) για ασθενείς που επιτυγχάνουν CR/CRi ή 1,8 mg/m<sup>2</sup> ανά κύκλο, χορηγούμενη ως 3 διαιρεμένες δόσεις κατά τις Ημέρες 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) και 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) για ασθενείς που δεν επιτυγχάνουν CR/CRi. Οι επόμενοι κύκλοι έχουν διάρκεια 4 εβδομάδων.

<b>Δοσολογικό σχήμα για τον Κύκλο 1 και τους επόμενους κύκλους, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία</b>			
	<b>Ημέρα 1</b>	<b>Ημέρα 8<sup>α</sup></b>	<b>Ημέρα 15<sup>α</sup></b>
<b>Δοσολογικό σχήμα για τον Κύκλο 1</b>			
<b>Όλοι οι ασθενείς:</b>			
Δόση (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Διάρκεια κύκλου	21 ημέρες <sup>β</sup>		
<b>Δοσολογικό σχήμα για τους επόμενους κύκλους, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία</b>			

<b>Δοσολογικό σχήμα για τον Κύκλο 1 και τους επόμενους κύκλους, ανάλογα με την ανταπόκριση στη θεραπεία</b>			
<b>Ασθενείς που έχουν επιτύχει CR<sup>γ</sup> ή CRi<sup>δ</sup>:</b>			
Δόση (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Διάρκεια κύκλου	28 ημέρες <sup>ε</sup>		
<b>Ασθενείς που δεν έχουν επιτύχει CR<sup>γ</sup> ή CRi<sup>δ</sup>:</b>			
Δόση (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Διάρκεια κύκλου	28 ημέρες <sup>ε</sup>		

Συντμήσεις: ANC=απόλυτος αριθμός ουδετεροφίλων, CR=πλήρης ύφεση, CRi=πλήρης ύφεση χωρίς πλήρη αιματολογική ανάκαμψη.

<sup>α</sup> +/- 2 ημέρες (διατήρηση ελάχιστου διαστήματος 6 ημερών μεταξύ των δόσεων).

<sup>β</sup> Για τους ασθενείς που επιτυγχάνουν CR/CRi και/ή για να καταστεί εφικτή η ανάρρωση από την τοξικότητα, η διάρκεια του κύκλου μπορεί να επεκταθεί έως και τις 28 ημέρες (δηλαδή μεσοδιάστημα 7 ημερών χωρίς θεραπεία που ξεκινάει την Ημέρα 21).

<sup>γ</sup> Η CR ορίζεται ως η παρουσία βλαστών στο μυελό των οστών σε ποσοστό < 5% και η απουσία λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα, η πλήρης ανάκαμψη του αριθμού των κυττάρων στο περιφερικό αίμα (αιμοπετάλια  $\geq 100 \times 10^9/L$  και ANC  $\geq 1 \times 10^9/L$ ), καθώς και η υποχώρηση κάθε εξωμυελικής νόσου.

<sup>δ</sup> Η CRi ορίζεται ως η παρουσία βλαστών στον μυελό των οστών σε ποσοστό < 5% και η απουσία λευχαιμικών βλαστών στο περιφερικό αίμα, η απουσία πλήρους ανάκαμψης του αριθμού των κυττάρων στο περιφερικό αίμα (αιμοπετάλια  $< 100 \times 10^9/L$  και/ή ANC  $< 1 \times 10^9/L$ ), καθώς και η υποχώρηση κάθε εξωμυελικής νόσου.

<sup>ε</sup> Μεσοδιάστημα 7 ημερών χωρίς θεραπεία που ξεκινάει την Ημέρα 21.

#### Οδηγίες ανασύστασης, αραίωσης και χορήγησης

Να χρησιμοποιείτε την κατάλληλη άσηπτη τεχνική για τις διαδικασίες ανασύστασης και αραίωσης. Η ινοτουζουμάμπη οζογαμικίνη (η οποία έχει πυκνότητα 1,02 g/mL σε θερμοκρασία 20 °C/68 °F) είναι ευαίσθητη στο φως και θα πρέπει να προστατεύεται από την υπερϊώδη ακτινοβολία κατά τη διάρκεια της ανασύστασης, της αραίωσης και της χορήγησης.

Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως το τέλος της χορήγησης θα πρέπει να είναι  $\leq 8$  ώρες, με  $\leq 4$  ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραίωσης.

#### *Ανασύσταση:*

- Υπολογίστε τη δόση (mg) και τον αριθμό των φιαλιδίων του BESPONSA που απαιτούνται.
- Προχωρήστε στην ανασύσταση καθενός φιαλιδίου του 1 mg με 4 ml ενέσιμο ύδωρ, για να παραλάβετε ένα διάλυμα μίας χρήσης με 0,25 mg/ml BESPONSA.
- Αναμίξτε με ήπιες περιστροφικές κινήσεις για να διευκολύνετε τη διάλυση. Μην ανακινείτε.
- Επιθεωρήστε το ανασυσταθέν διάλυμα για σωματίδια και αποχρωματισμό. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να είναι διαυγές έως ελαφρά θολερό, άχρωμο και ουσιαστικά χωρίς ορατή ξένη ύλη. Εάν παρατηρηθούν σωματίδια και αποχρωματισμός, μην το χρησιμοποιείτε.
- Το BESPONSA δεν περιέχει βακτηριοστατικά συντηρητικά. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C- 8 °C) για έως και 4 ώρες. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

#### *Αραίωση:*

- Υπολογίστε τον απαιτούμενο όγκο του ανασυσταθέντος διαλύματος που απαιτείται για να επιτευχθεί η κατάλληλη δόση, σύμφωνα με το εμβαδόν επιφάνειας σώματος του ασθενούς. Αναρροφήστε αυτή την ποσότητα από το φιαλίδιο (ή τα φιαλίδια) χρησιμοποιώντας μία σύριγγα. Να προστατεύεται από το φως. Απορρίψτε οποιαδήποτε ποσότητα αχρησιμοποίητου ανασυσταθέντος διαλύματος έχει απομείνει στο φιαλίδιο.

- Προσθέστε το ανασυσταθέν διάλυμα σε περιέκτη έγχυσης με ενέσιμο διάλυμα χλωριούχου νατρίου 9 mg/mL (0,9%), έως ένα συνολικό ονομαστικό όγκο 50 mL. Η τελική συγκέντρωση θα πρέπει να είναι μεταξύ 0,01 και 0,1 mg/mL. Να προστατεύεται από το φως. Συνιστάται περιέκτης έγχυσης κατασκευασμένος από πολυβινυλοχλωρίδιο (PVC) [που να περιέχει δι(2-αιθυλεξυλ)φθαλικό (DEHP) ή να μην περιέχει DEHP], από πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και/ή πολυαιθυλένιο) ή από οξικό αιθυλενοβινύλιο (EVA).
- Αναστρέψτε με ήπιες κινήσεις τον περιέκτη έγχυσης για να αναμειχθεί το αραιωμένο διάλυμα. Μην ανακινείτε.
- Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως, να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως την ολοκλήρωση της χορήγησης θα πρέπει να είναι ≤ 8 ώρες, με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

#### Χορήγηση:

- Εάν το αραιωμένο διάλυμα φυλάσσεται σε ψυγείο (2 °C- 8 °C), πρέπει να του επιτραπεί να ισορροπήσει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) για περίπου 1 ώρα πριν από τη χορήγηση.
- Δεν απαιτείται διήθηση του αραιωμένου διαλύματος. Ωστόσο, εάν το αραιωμένο διάλυμα υποβληθεί σε διήθηση, συνιστώνται ηθμοί με βάση πολυαιθεροσουλφόνη (PES), φθοριούχο πολυβινυλιδένιο (PVDF) ή υδρόφιλη πολυσουλφόνη (HPS). Μην χρησιμοποιείτε ηθμούς που είναι κατασκευασμένοι από νάιλον ή από μικτούς εστέρες κυτταρίνης (MCE).
- Προστατεύστε τον ασκό ενδοφλέβιας έγχυσης από το φως χρησιμοποιώντας κάλυμμα αποκλεισμού του υπεριώδους φωτός (δηλαδή φαιοκίτρινους, σκούρους καφέ ή πράσινους ασκούς ή αλουμινόχαρτο) κατά τη διάρκεια της έγχυσης. Η γραμμή έγχυσης δεν χρειάζεται να προστατεύεται από το φως.
- Προχωρήστε στην έγχυση του αραιωμένου διαλύματος με διάρκεια 1 ώρα, με ρυθμό 50 mL/ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C). Να προστατεύεται από το φως. Συνιστώνται γραμμές έγχυσης που να είναι κατασκευασμένες από PVC (που να περιέχει DEHP ή να μην περιέχει DEHP), από πολυολεφίνη (πολυπροπυλένιο και/ή πολυαιθυλένιο) ή από πολυβουταδιένιο.

Μην αναμειγνύετε και μη χορηγείτε το BESPONSA ως έγχυση μαζί με άλλα φαρμακευτικά προϊόντα.

Οι χρόνοι και οι συνθήκες φύλαξης για ανασύσταση, αραιώση και χορήγηση του BESPONSA παρουσιάζονται στη συνέχεια.

#### Χρόνοι και συνθήκες φύλαξης για το ανασυσταθέν και αραιωμένο διάλυμα BESPONSA

← Μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως το τέλος της χορήγησης ≤ 8 ώρες <sup>a</sup> →		
Ανασυσταθέν διάλυμα	Αραιωμένο διάλυμα	
	Μετά την έναρξη της αραιώσης	Χορήγηση
Χρησιμοποιήστε το ανασυσταθέν διάλυμα αμέσως ή αφού έχει φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C- 8 °C) για έως και 4 ώρες. Να προστατεύεται από το φως. Μην το καταψύχετε.	Χρησιμοποιήστε το αραιωμένο διάλυμα αμέσως ή μετά από φύλαξη σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) ή αφού έχει φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως την ολοκλήρωση της χορήγησης θα πρέπει να είναι ≤ 8 ώρες, με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης. Να προστατεύεται από το φως. Μην το καταψύχετε.	Εάν το αραιωμένο διάλυμα έχει φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C- 8 °C), αφήστε το να έλθει σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) για περίπου 1 ώρα πριν από τη χορήγηση. Χορηγήστε το αραιωμένο διάλυμα ως έγχυση διάρκειας 1 ώρας, με ρυθμό 50 mL/ώρα σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C). Να προστατεύεται από το φως.

<sup>a</sup> Με ≤ 4 ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης.

## Συνθήκες φύλαξης και διάρκεια ζωής

*Μη ανοιγμένα φιαλίδια*

5 χρόνια

*Ανασυσταθέν διάλυμα*

Το BESPONSA δεν περιέχει βακτηριοστατικά συντηρητικά. Το ανασυσταθέν διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως. Εάν το ανασυσταθέν διάλυμα δεν μπορεί να χρησιμοποιηθεί αμέσως, μπορεί να φυλαχθεί σε ψυγείο (2 °C- 8 °C), για έως 4 ώρες. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.

*Αραιωμένο διάλυμα*

Το αραιωμένο διάλυμα πρέπει να χρησιμοποιείται αμέσως ή να φυλάσσεται σε θερμοκρασία δωματίου (20 °C- 25 °C) ή σε ψυγείο (2 °C- 8 °C). Ο μέγιστος χρόνος από την ανασύσταση έως την ολοκλήρωση της χορήγησης θα πρέπει να είναι  $\leq 8$  ώρες, με  $\leq 4$  ώρες μεταξύ της ανασύστασης και της αραιώσης. Να προστατεύεται από το φως και να μην καταψύχεται.