

I. MELLÉKLET
ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Az egészségügyi szakembereket arra kérjük, hogy jelentsenek bármilyen feltételezett mellékhatást. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4.8 pontban kaphatnak további tájékoztatást.

1. A GYÓGYSZER NEVE

BESPONSA 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg inotuzumab ozogamicin injekciós üvegenként.

A feloldást követően (lásd 6.6 pont) 1 ml oldat 0,25 mg inotuzumab ozogamicint tartalmaz.

Az inotuzumab ozogamicin olyan antitest-hatóanyag konjugátum (ADC), amely rekombináns, humanizált, IgG4- κ CD22 által irányított (rekombináns DNS-technológiával, kínai hőrsög ovariumsejtekben termelt) monoklonális ellenanyagból és az ehhez kovalensen kapcsolt N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazidból áll.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

Fehér vagy törtfehér liofilizált pogácsa vagy por.

4. KLINIKAI JELLEMZŐK

4.1 Terápiás javallatok

A BESPONSA monoterápiaként javallott az alábbi felnőtt betegek kezelésére:

- relabáló vagy kezelésre nem reagáló, CD22-pozitív, éretlen B-sejtes, akut lymphoblastos leukaemia (ALL).
- Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph⁺) relabált vagy refrakter, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegek, akiknél már legalább 1 tirozin-kináz-inhibitorral (TKI) végzett kezelés sikertelen volt.

4.2 Adagolás és alkalmazás

A BESPONSA-t daganatellenes terápia alkalmazásában jártas orvos felügyelete mellett, olyan környezetben kell alkalmazni, ahol az újraélesztéshez szükséges minden felszerelés azonnal rendelkezésre áll.

BESPONSA alkalmazásának a relabáló vagy kezelésre nem reagáló B-sejtes ALL kezelésére történő megfontolásakor a kezelés megkezdése előtt egy validált és szenzitív assay segítségével meg kell határozni a kiindulási > 0%-os CD22-pozitivitást (lásd 5.1 pont).

A keringő lymphoblastokkal rendelkező betegek esetén hidroxürea, szteroidok és/vagy vinkrisztin kombinációjával, a perifériás blasztok számában elért $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ sejtszámcsökkenés javasolt az első adag előtt.

Az adagolás előtt kortikoszteroid-, lázcsillapító- és antihisztamin-premedikáció javasolt (lásd 4.4 pont).

Nagy tumortömeeggel rendelkező betegeknél az alkalmazás előtt ajánlott a húgysavszint csökkentésére szolgáló premedikáció és a folyadékpótlás (lásd 4.4 pont).

A betegeket az infúzió alatt és az infúziót követően legalább 1 órán át megfigyelés alatt kell tartani, az infúzió okozta reakciók esetleges tünetei miatt (lásd 4.4 pont).

Adagolás

A BESPONSA alkalmazását 3-4 hetes ciklusokban kell elvégezni.

A haemopoeticus őssejt transzplantáció (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) előtt álló betegek kezelésének javasolt időtartama 2 ciklus. Egy harmadik ciklus megfontolható azoknál a betegeknél, akik nem érnek el teljes remissziót (complete remission, CR) vagy teljes remissziót részleges hematológiai gyógyulással (complete remission with incomplete haematological recovery, CRi), illetve negativitást a minimális reziduális betegség (minimal residual disease; MRD) tekintetében 2 ciklus után (lásd 4.4 pont). A HSCT-re nem váró betegeknél összesen legfeljebb 6 ciklus alkalmazható. A kezelést abba kell hagyni minden olyan betegnél, aki 3 cikluson belül nem érik el a CR/CRi állapotát.

A javasolt adagolási rendet az 1. táblázat ismerteti.

Az első ciklus esetében a BESPONSA javallott teljes dózisa a ciklusban 1,8 mg/m², amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²). Az 1. ciklus időtartama 3 hét, ám ez 4 hétre növelhető, ha a beteg eléri a CR vagy CRi állapotát és/vagy szükséges a toxicitás rendeződéséhez.

A további ciklusok esetében a BESPONSA javallott teljes dózisa ciklusonként 1,5 mg/m², amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,5 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²) azoknál a betegeknél, akik elérik a CR/CRi állapotát; vagy ciklusonként 1,8 mg/m², amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²) azoknál a betegeknél, akik nem érik el a CR/CRi állapotát. A további ciklusok időtartama 4 hét.

1. táblázat. Az 1. ciklus és a további ciklusok adagolási rendje a kezelési választól függően

	1. nap	8. nap^a	15. nap^a
Az 1. ciklus adagolási rendje			
Az összes beteg:			
Adag (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
A ciklus hossza	21 nap ^b		
A további ciklusok adagolási rendje a kezelési választól függően			
A CR^c vagy CRi^d állapotát elérő betegek:			
Adag (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
A ciklus hossza	28 nap ^c		
A CR^c vagy CRi^d állapotát nem elérő betegek:			
Adag (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
A ciklus hossza	28 nap ^c		

Rövidítések: ANC = abszolút neutrofilszám; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges hematológiai gyógyulással.

^a ±2 nap (tartson legalább 6 nap szünetet az adagok között).

^b A ciklus legfeljebb 28 naposra növelhető (azaz a 21. nap után egy 7 napos kezelésmentes időszak indul) azoknál a betegeknél, akik elérik a CR/CRi állapotát és/vagy akiknél ez szükséges a toxicitás rendeződéséhez.

^c A CR definíciója: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám teljes helyreállása (vérlemezkeszám: ≥ 100 × 10⁹/l és ANC: ≥ 1 × 10⁹/l), valamint az esetleges extramedullaris betegségek rendeződése.

- ^d A CRi definíciója: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám részleges helyreállása (vérlemezkeszám: < $100 \times 10^9/l$ és ANC: < $1 \times 10^9/l$), valamint az esetleges extramedullaris betegségek rendeződése.
- ^c 7 napos kezelésmentes időszak indulása a 21. nap után.

Dózismódosítás

Szükség lehet a BESPONSA adagjának módosítására az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján (lásd 4.4 pont). Egyes gyógyszer okozta mellékhatások kezelése szükségessé teheti az adagolás felfüggesztését és/vagy a dóziscsökkentést vagy a BESPONSA végleges leállítását (lásd 4.4 és 4.8 pont). Dóziscsökkentés esetén a BESPONSA-val kapcsolatos toxicitás miatt az adagot nem szabad ismét felemelni.

A dózismódosítási szabályokat a hematológiai toxicitásra vonatkozóan a 2. táblázat, nem hematológiai toxicitásra vonatkozóan pedig a 3. táblázat ismerteti. A BESPONSA adagjait az egyes ciklusokon belül (pl. 8. nap és/vagy 15. nap) nem szükséges módosítani neutropenia vagy thrombocytopenia esetén, de nem hematológiai toxicitás esetén javasolt a dózis cikluson belüli felfüggesztése.

2. táblázat. Dózismódosítás hematológiai toxicitás esetén a kezelési ciklus kezdetén (1. nap)

Hematológiai toxicitás	Toxicitás és dózismódosítás(ok)
Szintek a BESPONSA-kezelés előtt:	
az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$	Ha az ANC értéke csökken, szakítsa meg a kezelést a következő ciklusban, amíg az ANC $\geq 1 \times 10^9/l$ értékre nem rendeződik.
a vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Ha a vérlemezkeszám csökken, szakítsa meg a kezelést a következő ciklusban, amíg a vérlemezkeszám $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre nem rendeződik ^a .
az ANC < $1 \times 10^9/L$ és vagy a vérlemezkeszám < $50 \times 10^9/L^a$	Ha az ANC és/vagy a vérlemezkeszám csökken, szakítsa meg a kezelést a következő ciklusban, amíg a következők legalább egyike elő nem fordul: – az ANC és a vérlemezkeszám visszatér a ciklus előtti kiindulási értékre, vagy – az ANC visszatér a $\geq 1 \times 10^9/l$, illetve a vérlemezkeszám visszatér a $\geq 50 \times 10^9/l$ értékre ^a , vagy – a betegség állapota stabil vagy javul (a legutóbbi csontvelő-értékelés alapján), továbbá az ANC és a vérlemezkeszám értékének csökkentése az alapbetegségnek (nem pedig a BESPONSA-val kapcsolatos toxicitásnak) tudható be.

Rövidítés: ANC = abszolút neutrophilszám.

^a A dózismódosításhoz használt vérlemezkeszámnak függetlennek kell lennie a vértömlesztéstől.

3. táblázat. Dózismódosítás nem hematológiai toxicitás esetén a kezelés alatt bármikor

Nem hematológiai toxicitás	Dózismódosítás(ok)
VOD/SOS vagy egyéb súlyos hepatotoxicitás	Véglegesen állítsa le a kezelést (lásd 4.4 pont).
Az összbilirubin > $1,5 \times ULN$ és AST/ALT > $2,5 \times ULN$	Szakítsa meg az adagolást, amíg az összbilirubin $\leq 1,5 \times ULN$, illetve az AST/ALT $\leq 2,5 \times ULN$ értékre nem rendeződik az egyes adagok beadása előtt, kivéve ha az ok Gilbert-kór vagy hemolízis. Véglegesen állítsa le a kezelést, ha az összbilirubin nem rendeződik $\leq 1,5 \times ULN$ értékre, illetve az AST/ALT nem rendeződik $\leq 2,5 \times ULN$ értékre (lásd 4.4 pont).
Infúzió okozta reakció	Szakítsa meg az infúzió beadását, és végezze el a megfelelő orvosi ellátást. Az infúzió okozta reakció súlyosságától függően fontolja meg az infúzió leállítását vagy szteroid-, illetve antihisztamin-kezelés alkalmazását. Súlyos vagy életveszélyes

3. táblázat. Dózismódosítás nem hematológiai toxicitás esetén a kezelés alatt bármikor

Nem hematológiai toxicitás	Dózismódosítás(ok)
	infúzió okozta reakció esetén véglegesen állítsa le a kezelést (lásd 4.4 pont).
≥ 2. fokozatú ^a (BESPONSA-val kapcsolatos) nem hematológiai toxicitás	Szakítsa meg a kezelést az 1. fokozat, illetve kezelés előtti fokozat helyreállításáig, minden egyes adag előtt.

Rövidítések: ALT = alanin-aminotranszferáz; AST = aszpartát-aminotranszferáz; ULN = a normálérték felső határa; VOD/SOS = venoókluzív betegség/sinusoidális obstrukciós szindróma.

^a Súlyossági skála az amerikai Nemzeti Rákkutató Intézet Nemkívánatos események általános terminológiai kritériumai (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, [NCI CTCAE]) 3.0 változata szerint.

A 4. táblázat bemutatja a toxicitás miatti dózismegszakítások időtartamától függő dózismódosítási szabályokat.

4. táblázat. A toxicitás miatti dózismegszakítások időtartamától függő dózismódosítási szabályok

A toxicitás miatti dózismegszakítások időtartama	Dózismódosítás(ok)
< 7 nap (cikluson belül)	A következő adag megszakítása (tartson legalább 6 nap szünetet az adagok között).
≥ 7 nap	Hagyja ki a ciklus következő dózisát.
≥ 14 nap	Amint megtörtént a megfelelő szintre való rendeződés, 25%-kal csökkentse a teljes adagot a következő ciklusban. Amennyiben további módosításra van szükség, a következő ciklusban csökkentse az adagok számát ciklusonként 2-re. Ha a beteg nem tolerálja a teljes dózis 25%-os csökkentését követő ciklusonkénti 2 adagot, akkor véglegesen állítsa le a kezelést.
> 28 nap	Vegye fontolóra a BESPONSA végleges leállítását.

Speciális populációk

Idősek

Nincs szükség a kezdeti adag módosítására az életkor alapján (lásd 5.2 pont).

Májkárosodás

Nincs szükség a kezdeti adag módosítására a következő meghatározás szerint májkárosodásban szenvedő betegeknél: összbilirubin $\leq 1,5 \times$ normálérték felső határa (upper limit of normal, ULN) és aszpartát-aminotranszferáz (AST)/alanin-aminotranszferáz (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN (lásd 5.2 pont). Korlátozott biztonsági információ áll rendelkezésre olyan betegek esetében, akiknél az adagolás előtt az összbilirubin $> 1,5 \times$ ULN és AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN. Szakítsa meg az adagolást, amíg az összbilirubin $\leq 1,5 \times$ ULN, illetve az AST/ALT $\leq 2,5 \times$ ULN értékre nem rendeződik az egyes adagok beadása előtt, kivéve ha az ok Gilbert-szindróma vagy hemolízis. Véglegesen állítsa le a kezelést, ha az összbilirubin nem rendeződik $\leq 1,5 \times$ ULN értékre, illetve az AST/ALT nem rendeződik $\leq 2,5 \times$ ULN értékre (lásd 3. táblázat, illetve 4.4 pont).

Vesekárosodás

Nincs szükség a kezdeti adag módosítására enyhe, közepesen súlyos, illetve súlyos vesekárosodásban szenvedő betegeknél (kreatinin clearance [CL_{cr}] 60–89 ml/perc, 30–59 ml/perc, illetve 15–29 ml/perc) (lásd 5.2 pont). A BESPONSA hatásosságát és biztonságosságát végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták.

Gyermekek és serdülők

A BESPONSA biztonságosságát és hatásosságát (0-<18 éves) gyermekek és serdülők esetén nem igazolták. Nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Az alkalmazás módja

A BESPONSA intravénásan adható be. Az infúziót 1 óra alatt kell beadni.

A BESPONSA nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában.

A BESPONSA-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani kell. A BESPONSA alkalmazás előtti feloldására és hígítására vonatkozó utasításokat lásd a 6.6 pontban.

4.3 Ellenjavallatok

- A készítmény hatóanyagával vagy a 6.1 pontban felsorolt bármely segédanyagával szembeni túlérzékenység.
- Olyan betegek, akiknél korábban jelentkezett súlyos vagy fennálló venookkluzív májbetegség/sinusoidális obstrukciós szindróma (VOD/SOS).
- Olyan betegek, akiknek fennálló súlyos májbetegése van (pl. cirrhosis, noduláris regeneratív hyperplasia, aktív hepatitis).

4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

Nyomon követhetőség

A biológiai készítmények nyomonkövethetőségének javítása érdekében, az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen fel kell tüntetni.

Hepatotoxicitás, beleértve a venookkluzív májbetegséget/sinusoidális obstrukciós szindrómát (VOD/SOS)

Hepatotoxicitást, ezen belül súlyos, életveszélyes és esetenként halálos kimenetelű VOD-ot/SOS-t jelentettek a BESPONSA-t kapó, relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ban szenvedő betegeknél (lásd 4.8 pont). A BESPONSA szignifikánsan növelte a VOD/SOS kockázatát a szokásos kemoterápiák által jelentett kockázatok felett ennél a betegpopulációnál. Ez a kockázat azoknál a betegeknél volt a legkifejezettebb, akik a későbbiekben HSCT-kezelést kaptak.

Az alábbi alcsoportokban a VOD/SOS jelentett gyakorisága HSCT-kezelést követően $\geq 50\%$ volt:

- azok a betegek, akiknél 2 alkiláló szert tartalmazó HSCT-kondicionáló adagolási rendet alkalmaztak;
- a ≥ 65 éves betegek; valamint
- azok a betegek, akiknek a szérum bilirubinszintje \geq ULN a HSCT-kezelést megelőzően.

Kerülni kell a 2 alkiláló szert tartalmazó HSCT-kondicionáló adagolási rendeket. Gondosan mérlegelni kell az előnyöket/kockázatokat a BESPONSA alkalmazása előtt az olyan betegeknél, akiknél a 2 alkiláló szert tartalmazó HSCT-kondicionáló adagolási rend alkalmazása a jövőben valószínűleg elkerülhetetlen lesz.

Azoknál a betegeknél, akiknél a szérum bilirubinszintje \geq ULN a HSCT-kezelést megelőzően, csak akkor végezhető HSCT-kezelés a BESPONSA-kezelést követően, ha gondosan mérlegelésre kerültek annak előnyei/kockázatai. Ha ezek a betegek továbblépnek a HSCT-kezelésre, esetükben szorosan monitorozni kell a VOS/SOS okozta panaszokat és tüneteket (lásd 4.2 pont).

Egyéb betegfaktorkok, amelyek úgy tűnnek, hogy összefüggésbe hozhatók a VOD/SOS megnövekedett kockázatával a HSCT-kezelést követően: korábbi HSCT, ≥ 55 éves életkor, az anamnézisben szereplő májbetegség és/vagy hepatitis a kezelés előtt, későbbi mentőterápia, valamint nagyobb számú kezelési ciklus.

Alaposan meg kell fontolni a BESPONSA alkalmazását a korábban HSCT-kezelést kapó betegeknél. A relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ban szenvedő betegeknél, akiket klinikai vizsgálatokban BESPONSA-val kezeltek, nem volt olyan beteg, aki a megelőző 4 hónapban HSCT-kezelésben részesült.

Az esetleg fennálló súlyos májbetegség kizárása érdekében gondosan meg kell vizsgálni (pl. ultrahang, hepatitis vírus kimutatása) a BESPONSA-kezelés előtt az olyan betegeket, akiknek a kórtörténetében májbetegség szerepel (lásd 4.3 pont).

A VOD/SOS kockázata miatt a HSCT előtt álló betegeknél az inotuzumab ozogamicin-kezelés javasolt időtartama 2 ciklus. Egy harmadik ciklus is mérleghető azoknál a betegeknél, akik 2 ciklus után nem érik el a CR vagy CRi állapotát és az MRD-negativitást (lásd 4.2 pont).

Szorosan monitorozni kell a VOD/SOS okozta panaszokat és tüneteket minden betegnél, különösen HSCT után. A jelek között előfordulhat a megemelkedett összbilirubinszint, az (esetenként fájdalmas) hepatomegalia, a hirtelen súlygyarapodás és az ascites. Kizárólag az összbilirubin monitorozásával nem azonosítható minden VOD/SOS által veszélyeztetett beteg. Az összes beteg esetében monitorozni kell a májenzimszinteket, beleértve az ALT, AST, összbilirubin és az alkalikus foszfatáz szintjét, minden egyes adag BESPONSA beadása előtt és után. A kóros májenzimszinteket mutató betegek esetében a májenzimszintek gyakoribb monitorozása, és a hepatotoxicitás klinikai panaszai és tüneteigyakoribb megfigyelése javasolt. A HSCT-re kerülő betegek májenzimszintjeit a HSCT utáni első hónapban szorosan, majd azt követően ritkábban kell monitorozni, a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően. A májenzimszintek megemelkedése miatt szükségessé válhat a BESPONSA adagolásának megszakítása vagy végleges leállítása (lásd 4.2 pont).

VOD/SOS előfordulása esetén a kezelést véglegesen le kell állítani (lásd 4.2 pont). Súlyos VOD/SOS előfordulása esetén a beteget a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Myeloszuppresszió/citopeniák

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegeknél neutropenia, thrombocytopenia, anaemia, leukopenia, lázas neutropenia, lymphopenia és pancytopenia eseteiről, köztük életveszélyes esetekről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegek esetében a neutropeniával, illetve thrombocytopeniával összefüggő szövödményekről (köztük fertőzésekről, illetve vérzéses/haemorrhagiás esetekről) számoltak be egyes betegeknél (lásd 4.8 pont).

A BESPONSA minden egyes adagjának beadása előtt monitorozni kell a teljes vérképet, illetve a kezelés alatt és HSCT után monitorozni kell a fertőzés okozta panaszokat és tüneteket (lásd 5.1 pont), valamint a kezelés alatt a vérzés/haemorrhagia és a myeloszuppresszió okota egyéb panaszokat és tüneteket. Szükség esetén profilaktikus anti-infektív kezelést kell alkalmazni, valamint surveillance-vizsgálatokat kell végezni a kezelés alatt és után.

A súlyos fertőzés, vérzés/haemorrhagia és a myeloszuppresszió egyéb hatásainak, köztük a súlyos neutropeniának vagy thrombocytopeniának a kezelése az adagolás megszakítását, az adag csökkentését, vagy a kezelés abbahagyását teheti szükségessé (lásd 4.2 pont).

Infúzió okozta reakciók

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegeknél infúzió okozta reakciókról számoltak be (lásd 4.8 pont).

Az adagolás előtt kortikoszteroid-, lázcsillapító- és antihisztamin-premedikáció javasolt (lásd 4.2 pont).

A betegeket az infúzió alatt és az infúziót követően legalább 1 órán át szorosan monitorozni kell az infúzió okozta reakciók esetleges megjelenése miatt, beleértve az olyan tüneteket, mint a hypotonia, bőrpír vagy légzési nehézségek. Infúzió okozta reakció esetén meg kell szakítani az infúzió beadását, és a megfelelő orvosi ellátást biztosítani kell. Az infúzió okozta reakció súlyosságától függően meg kell fontolni az infúzió leállítását vagy szteroid-, illetve antihisztamin-kezelés alkalmazását (lásd 4.2 pont). Súlyos vagy életveszélyes infúzió okozta reakció esetén véglegesen le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

Tumorzórási-szindróma (TLS)

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegeknél TLS-ről számoltak be, amely esetenként életveszélyes vagy halálos kimenetelű volt (lásd 4.8 pont).

Az adagolás előtt ajánlott a húgysavszint csökkentésére szolgáló premedikáció és a folyadékpótlás a nagy tumortömeeggel rendelkező betegeknél (lásd 4.2 pont).

Monitorozni kell a TLS okozta panaszokat és tüneteket, illetve a betegséget a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

A QT-intervallum megnyúlása

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegeknél a QT-intervallum megnyúlásáról számoltak be (lásd 4.8 és 5.2 pont).

A BESPONA-t óvatosan kell alkalmazni az olyan betegeknél, akiknek a kórtörténetében QT-intervallum-megnyúlás szerepel vagy erre fogékony, továbbá a QT-intervallum megnyúlását okozó gyógyszereket szedő (lásd 4.5 pont) és az elektrolitzavarokban szenvedő betegeknél. A kezelés megkezdése előtt EKG- és elektrolitvizsgálatot kell végezni, és rendszeres monitorozás szükséges a kezelés alatt (lásd 4.8 és 5.2 pont).

Emelkedett amiláz- és lipázszint

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegeknél az amiláz- és lipázszint megemelkedéséről számoltak be (lásd 4.8 pont).

Monitorozni kell az amiláz- és a lipázszint esetleges emelkedését. Értékelni kell az esetleges hepatobiliaris betegség kialakulását, és azt a szokásos orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

Immunizáció

A Besponsa-kezelés alatt és után élő, virális vakcinákkal történő immunizáció biztonságosságát nem vizsgálták. Élő vírusokat tartalmazó vakcinákkal történő oltás nem ajánlott legalább 2 héttel a BESPONA-kezelés elkezdése előtt, a kezelés ideje alatt, és az utolsó kezelési ciklus alatt, a B limfociták számának rendeződéséig.

Segédanyagok

Nátrium tartalom

Ez a készítmény 1 mg inotuzumab ozogamicinben kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz. Alacsony nátriumtartalmú diétán lévő betegeknél megemlíthető, hogy ez a készítmény gyakorlatilag „nátriummentes”.

Ez a készítmény a beadáshoz további előkészítést igényelhet nátriumtartalmú oldatokkal (lásd 4.2 és 6.6. pontok), amelyet figyelembe kell venni a betegnek valamennyi forrásból beadott összes nátrium mennyiségének vonatkozásában.

4.5 Gyógyszerkölsönhatások és egyéb interakciók

Formális klinikai interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.2 pont).

Az inotuzumab ozogamicin egyidejű alkalmazása citokróm (CYP) P450 inhibitoraival és induktoraival, illetve a gyógyszer-metabolizáló uridin-difoszfát-glukuronil-transzferáz enzimekkel (UGT-k) *in vitro* adatok alapján nem befolyásolja az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid-expozíciót. Ugyanakkor az inotuzumab ozogamicin és az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid nem befolyásolja a CYP-enzimek szubsztrátjainak expozícióját, továbbá az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid nem befolyásolja az UGT-enzimek és a fontosabb gyógyszertranszporterek szubsztrátjainak expozícióját.

Az inotuzumab ozogamicint kapó betegeknél a QT-intervallum megnyúlásáról számoltak be (lásd 4.4 pont). Ezért az inotuzumab ozogamicin egyidejű alkalmazását a QT-intervallum megnyúlását, illetve *Torsade de pointes* indukciót okozó gyógyszerekkel alaposan meg kell fontolni. A fenti gyógyszerek kombinációja esetén monitorozni kell a QT-intervallumot (lásd 4.4, 4.8 és 5.2 pont).

4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás

Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

Fogamzóképes nőknek el kell kerülniük a teherbe esést a BESPONSA-kezelés alatt.

A nőknek a BESPONSA-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 8 hónapon át megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazniuk. A fogamzóképes női partnerrel rendelkező férfiaknak a BESPONSA-kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 5 hónapon át megfelelő fogamzásgátlást kell alkalmazni.

Terhesség

Az inotuzumab ozogamicin terhes nőknél történő alkalmazása tekintetében nem áll rendelkezésre információ. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatok eredménye alapján a terhes nőknél alkalmazott inotuzumab ozogamicin embrió-, illetve magzatkárosító hatású. Állatkísérletek során reprodukzív toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A BESPONSA terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges anyai előny felülmúlja a magzati kockázatot. Az inotuzumab ozogamicin alkalmazásakor terhes, vagy az alkalmazás alatt teherbe eső nőknek, illetve a kezelésben részesülő, terhes partnerrel rendelkező férfi betegeknek tisztában kell lenniük az esetleges magzatkárosítás veszélyével.

Szoptatás

Nincs adat arról, hogy az inotuzumab ozogamicin, illetve metabolitjai megjelennek-e a humán anyatejben, továbbá a szoptatott gyermekre gyakorolt hatásáról, valamint a tejtermelésre gyakorolt hatásáról sincs adat. A szoptatott gyermeknél esetlegesen jelentkező mellékhatások miatt a nőknek nem szabad szoptatniuk a BESPONSA-kezelés alatt és az utolsó adagot követően még legalább 2 hónapig (lásd 5.3 pont).

Termékenység

Nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján a férfi és női termékenység zavart szenvedhet az inotuzumab ozogamicin-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). Nincsenek a betegek termékenységére

vonatkozó információk. A férfiaknak és nőknek egyaránt tanácsot kell kérni a termékenység megőrzésére vonatkozóan a kezelés előtt.

4.7 A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

A BESPONSA mérsékelten befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek kimerültséget tapasztalhatnak a BESPONSA-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezért óvatosság javallott gépjárművek vezetése vagy gépek kezelése esetén.

4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

A biztonságossági profil összefoglalása

A leggyakoribb ($\geq 20\%$) mellékhatások az alábbiak voltak: thrombocytopenia (51%), neutropenia (49%), fertőzés (48%), anaemia (36%), leukopenia (35%), fáradtság (35%), haemorrhagia (33%), pyrexia (32%), hányinger (31%), fejfájás (28%), lázas neutropenia (26%), emelkedett transzaminázszint (26%), hasi fájdalom (23%), emelkedett gamma-glutamil-transzferázszint (21%) és hyperbilirubinaemia (21%).

A BESPONSA-kezelésben részesülő betegeknél tapasztalt leggyakoribb ($\geq 2\%$) súlyos mellékhatások az alábbiak voltak: fertőzés (23%), lázas neutropenia (11%), haemorrhagia (5%), hasi fájdalom (3%), pyrexia (3%), VOD/SOS (2%) és fáradtság (2%).

A mellékhatások táblázatos felsorolása

A BESPONSA-kezelésben részesülő, relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedőnél jelentett mellékhatásokat az 5. táblázat mutatja be.

A mellékhatások a szervrendszeri kategóriákon (SOC) belül a gyakorisági sorrend szerint kerülnek felsorolásra, a következő kategóriák alkalmazásával: nagyon gyakori ($\geq 1/10$); gyakori ($\geq 1/100 - <1/10$); nem gyakori ($\geq 1/1000 - <1/100$); ritka ($\geq 1/10\ 000 - <1/1000$); nagyon ritka ($<1/10\ 000$); nem ismert (a rendelkezésre álló adatokból nem állapítható meg). Az egyes gyakorisági kategóriákon belül a mellékhatások csökkenő súlyosság szerint kerülnek megadásra.

5. táblázat. A BESPONSA-kezelésben részesülő, relabáló vagy kezelésre nem reagáló éretlen B-sejtes, ALL-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatások

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazitaferőzések	Fertőzés (48%) ^a (beleértve a szepszist és bacteriaemiát [17%], gombás fertőzést [9%], alsó légúti fertőzést [12%], felső légúti fertőzést [12%], bakteriális fertőzést [1%], vírusfertőzést [7%], gastrointestinalis fertőzést [4%], bőrfertőzést [4%] is)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázas neutropenia (26%) Neutropenia (49%) Thrombocytopenia (51%) Leukopenia (35%) Lymphopenia (18%) Anaemia (36%)	Pancytopenia ^b (2%)
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (1%)

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés (12%)	Tumorlízis-szindróma (2%) Hyperurikaemia (4%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás (28%)	
Érbetegségek és tünetek	Haemorrhagia ^c (33%) (beleértve központi idegrendszeri vérzést [1%], felső gastrointestinalis vérzést [6%], alsó gastrointestinalis vérzést [4%], orrvérzést [15%])	
Emésztőrendszeri betegségek és tünetek	Hasi fájdalom (23%) Hányás (15%) Hasmenés (17%) Hányinger (31%) Stomatitis (13%) Székrekedés (17%)	Ascites (4%) Abdominalis distensio (6%)
Máj- és epebetegségek, illetve tünetek	Hyperbilirubinaemia (21%) Emelkedett transzaminázszint (26%) Emelkedett GGT-szint (21%)	Venookkluzív májbetegség (sinusoidális obstrukciós szindróma) (3% [HSCT előtt] ^d)
Általános tünetek, az alkalmazás helyén fellépő reakciók	Pyrexia (32%) Fáradtság (35%) Hidegrázás (11%)	
Laboratóriumi és egyéb vizsgálatok eredményei	Emelkedett alkalikusfoszfátáz-szint (13%)	QT-megnyúlás EKG alapján (1%) Emelkedett amilázszint (5%) Emelkedett lipázszint (9%)
Sérülés, mérgezés és a beavatkozással kapcsolatos szövődmények	Infúzió okozta reakció (10%)	

A mellékhatások között kezeléssel összefüggő, és bármilyen okozatú események is találhatóak, amelyek az 1. ciklus 1. napján vagy az után jelentkeztek a BESPONA utolsó adagjának beadását követő 42 napon belül, de az új rákellenes kezelés megindítása előtt (beleértve a HSCT-kezelést).

A preferált kifejezések a Szabályozó Tevékenységek Orvosi Információs Szótára (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) 19.1 változatából származnak.

Rövidítések: ALL = akut lymphoblastos leukaemia; EKG = elektrokardiogram; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció.

^a A fertőzések közé tartoznak az egyéb típusú fertőzések (11%). Megjegyzés: előfordult, hogy a betegeknek > 1 fertőzéstípus is jelentkezett.

^b A pancytopenia részét képezik az alábbi preferált kifejezések, amelyekről beszámoltak: csontvelő-elégtelenség, lázas csontvelő-aplasia, és pancytopenia.

^c A haemorrhagiák közé tartoznak az egyéb típusú haemorrhagiák (17%). Megjegyzés: előfordult, hogy a betegeknek > 1 vérzéstípus is jelentkezett.

^d A VOD/SOS részét képezi további 1 venookkluzív májbetegségben szenvedő beteg, akinek a betegsége az 56. napon jelent meg HSCT-beavatkozás nélkül. VOD/SOS előfordulásáról a későbbiekben elvégzett HSCT után is beszámoltak 18 beteg esetében.

Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

Hepatotoxicitás, beleértve a venookkluzív májbetegséget/sinusoidális obstrukciós szindrómát is (VOD/SOS)

A pivotális klinikai vizsgálatban (N = 164) 23 betegnél (14%) számoltak be VOD/SOS előfordulásáról, köztük 5 betegnél (3%) a vizsgálati kezelés vagy a követés során, HSCT-beavatkozás

nélkül. A HSCT-re kerülő 79 beteg közül (akik közül 8 további mentőterápiában részesült a BESPONSZA-kezelés után, mielőtt megkezdték volna a HSCT-t) VOD/SOS előfordulásáról 18 betegnél (23%) számoltak be. A HSCT után előforduló 18 VOD/SOS esemény közül öt halálos kimenetelű volt (lásd 5.1 pont).

A VOD/SOS eseményekről legkésőbb az inotuzumab ozogamicin utolsó kezelési adagja után 56 nappal számoltak be HSCT-beavatkozás nélkül. A HSCT-kezeléstől a VOD/SOS megjelenéséig eltelt medián idő 15 nap (tartomány: 3-57 nap). Az 5 beteg közül, akik VOD/SOS betegségen estek át az inotuzumab ozogamicin-kezelés során – de HSCT-beavatkozás nélkül –, 2 beteg részesült HSCT-kezelésben a BESPONSZA-kezelés előtt.

A BESPONSZA-kezelés után HSCT-re kerülő betegeknek beszámoltak VOD/SOS előfordulásáról 11-ből 5 (46%) esetben olyan betegeknek, akik a BESPONSZA-kezelés előtt és után is részesültek HSCT-kezelésben, és 13/68 (19%) esetben olyan betegeknek, akik csak a BESPONSZA-kezelés után részesültek HSCT-kezelésben.

Ami az egyéb kockázati tényezőket illeti, VOD/SOS előfordulásáról 6/11 (55%) esetben számoltak be olyan betegeknek, akiknél 2 alkiláló szert tartalmazó HSCT-kondicionáló adagolási rendet alkalmaztak és 9/53 (17%) esetben olyan betegeknek, akiknél 1 alkiláló szert tartalmazó HSCT-kondicionáló adagolási rendet alkalmaztak, 7/17 (41%) esetben olyan betegeknek, akik ≥ 55 évesek voltak és 11/62 (18%) esetben olyan betegeknek, akik < 55 évesek voltak, illetve 7/12 (58%) esetben olyan betegeknek, akik szérumbilirubinszintje \geq ULN volt a HSCT előtt és 11/67 (16%) esetben olyan betegeknek, akik szérumbilirubinszintje $<$ ULN volt a HSCT előtt.

A pivotális vizsgálatban (N = 164) hyperbilirubinaemiáról 35 betegnél (21%), emelkedett transzaminázszintről pedig 43 betegnél (26%) számoltak be. ≥ 3 . fokozatú hyperbilirubinaemiáról 9 betegnél (6%), ≥ 3 . fokozatú emelkedett transzaminázszintről pedig 11 betegnél (7%) számoltak be. A hyperbilirubinaemia megjelenéséig eltelt medián idő 73 nap volt, az emelkedett transzaminázszintig eltelt medián idő pedig 29 nap volt.

A hepatotoxicitás (beleértve a VOD/SOS-t is) klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

Myeloszuppresszió/citopeniák

A pivotális vizsgálatban (N = 164) 83 betegnél (51%) számoltak be thrombocytopeniáról, 81 betegnél (49%) pedig neutropeniáról. 3. fokozatú thrombocytopeniáról, illetve neutropeniáról rendre 23 (14%), illetve 33 betegnél (20%) számoltak be. 4. fokozatú thrombocytopeniáról, illetve neutropeniáról rendre 46 (28%), illetve 45 betegnél (27%) számoltak be. Lázás neutropeniáról, amely életveszélyes is lehet, 43 betegnél (26%) számoltak be.

A myeloszuppresszió/citopeniák klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

Infekciók

A pivotális vizsgálatban (N = 164) fertőzésekről – köztük súlyos fertőzésekről, amelyek között életveszélyes és halálos kimenetelű is volt – 79 betegnél (48%) számoltak be. A konkrét fertőzések gyakorisága a következő volt: szepszis és bacteriaemia (17%), alsó légúti fertőzés (12%), felső légúti fertőzés (12%), gombás fertőzés (9%), vírusfertőzés (7%), gastrointestinalis fertőzés (4%), bőrfertőzés (4%) és bakteriális fertőzés (1%). Halálos kimenetelű fertőzésekről, köztük a pneumonia, neutropeniás szepszis, szepszis, septicus sokk és a Pseudomonas-szepszis eseteiről 8 betegnél (5%) számoltak be.

A fertőzések klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

Vérzés/haemorrhagia

A pivotális klinikai vizsgálatban (N = 164) vérzéses/haemorrhagiás eseményekről – amelyek többségükben enyhék voltak – 54 betegnél (33%) számoltak be. A konkrét vérzéses/haemorrhagiás

események gyakorisága a következő volt: orrvérzés (15%), felső gastrointestinalis vérzés (6%), alsó gastrointestinalis vérzés (4%) és központi idegrendszeri (CNS) vérzés (1%). 3-4. fokozatú vérzéses/haemorrhagiás eseményekről 8/164 betegnél (5%) számoltak be. Egyetlen 5. fokozatú vérzéses/haemorrhagiás eseményről (intraabdominalis haemorrhagiáról) számoltak be.

A vérzés/haemorrhagia klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

Infúzió okozta reakciók

A pivotális vizsgálatban (N = 164) 17 betegnél (10%) számoltak be infúzió okozta reakciókról. Az összes esemény \leq 2. fokozatú volt. Az infúzió okozta reakciók általában az 1. ciklusban, röviddel az inotuzumab ozogamicin-infúzió beadásának befejeztével jelentek meg, és spontán vagy orvosi kezelésre rendeződtek.

Az infúzió okozta reakciók klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

Tumorlízis-szindróma (TLS)

A pivotális vizsgálatban (N = 164) 4/164 betegnél (2%) TLS-ről számoltak be, ami életveszélyes vagy halálos kimenetelű lehet. 3-4. fokozatú TLS-ről 3 betegnél (2%) számoltak be. A TLS általában röviddel az inotuzumab ozogamicin-infúzió beadásának befejeztével jelent meg, és orvosi kezelésre rendeződött.

A TLS klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

A QT-intervallum megnyúlása

A pivotális vizsgálatban (N = 164) sorrendben 30/162 (19%) és 4/162 (3%) betegnél mérték a Fridericia-képlet szerint szívfrekvenciára korrigált QT-intervallum (QTcF) kiindulási értékhez viszonyított \geq 30 ms-os, illetve \geq 60 ms-os maximális megnyúlását. A QTcF intervallum $>$ 450 ms-ra történő megnyúlását 26/162 (16%) betegnél figyelték meg. A QTcF-intervallum növekedése egyik beteg esetében sem volt $>$ 500 ms. 2. fokozatú QT-intervallum megnyúlásról 2/164 betegnél (1%) számoltak be. \geq 3. fokozatú QT-intervallum megnyúlásról vagy Torsades de pointes eseteiről nem számoltak be.

Az EKG és elektrolitszintek rendszeres monitorozását lásd a 4.4 pontban.

Emelkedett amiláz- és lipázszint

A pivotális vizsgálatban (N = 164) 8 betegnél (5%) számoltak be az amilázszint emelkedéséről és 15 betegnél (9%) a lipázszint emelkedéséről. \geq 3. fokozatú amilázszint-emelkedést 3 betegnél (2%) és \geq 3. fokozatú lipázszint-emelkedést 7 betegnél (4%) jelentettek.

Az amilázszint és a lipázszint rendszeres monitorozását lásd a 4.4 pontban.

Immunogenitás

A BESPONSA klinikai vizsgálataiban a relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegeknek 7/236 betegnél (3%) kaptak pozitív eredményt anti-inotuzumab ozogamicin antitestek vonatkozásában. Egy beteg esetében sem kaptak pozitív eredményt neutralizáló anti-inotuzumab ozogamicin antitestek vonatkozásában. Az anti-inotuzumab ozogamicin antitestek vonatkozásában pozitív eredményt mutató betegeknek nem találtak a BESPONSA-clearance-re vonatkozó hatást a populációs farmakokinetikai elemzés alapján. A betegek száma túl kicsi volt ahhoz, hogy felmérhessék az anti-inotuzumab ozogamicin antitestek hatását a hatásosságra és biztonságosságra vonatkozóan.

Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni. Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az V. függelékben található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

4.9 Túlادagolás

A relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegeknél végzett inotuzumab ozogamicin klinikai vizsgálatokban alkalmazott maximális egyszeri, illetve többszöri dózisa ciklusonként rendre 0,8 mg/m², illetve 1,8 mg/m² volt, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²) (lásd 4.2 pont). A túlادagolás olyan mellékhatások kialakulását eredményezheti, mint az ajánlott terápiás dózis esetében megfigyelt mellékhatások (lásd 4.8 pont).

Túlادagolás esetén az infúzió beadását átmenetileg meg kell szakítani, és a betegnél monitorozni kell a máj- és haematológiai toxicitást (lásd 4.2 pont). A BESPONSZA-kezelés újraindítása a helyes terápiás dózisban az összes toxicitás rendeződése után fontolható meg.

5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK

5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes szerek, egyéb daganatellenes szerek, monoklonális antitestek
ATC-kód: L01XC26.

Hatásmechanizmus

Az inotuzumab ozogamicin olyan ADC, amely egy CD22 által irányított monoklonális ellenanyagból és az ehhez kovalensen kapcsolt N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazidból áll. Az inotuzumab a G osztály 4. alosztályába tartozó humanizált immunglobulin (IgG4), amely specifikusan ismeri fel a humán CD22-t. Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid nevű kis molekula pedig egy citotoxikus vegyület.

Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid kovalensen kapcsolódik az antitesthez egy savas közegben hasítható linkerén keresztül. Nemklinikai adatok alapján a BESPONSZA rákellenes hatása az ADC kapcsolódása a CD22-expresszáló tumorsejtekhez, amelyet az ADC-CD22 komplex internalizálódása és az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid leválása követ a linker savas közegben történő hidrolitikus hasítása révén. Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid aktivitása töréseket okoz a kettősszálú DNS-ben, ami a sejtciklus megállásához és sejthalálhoz vezet apoptózis útján.

Klinikai hatásosság és biztonságosság

Relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegek, akik ALL-betegségükre már 1 vagy 2 korábbi kezelésben részesültek – 1-es vizsgálat

A BESPONSZA biztonságosságát és hatásosságát a relabáló vagy kezelésre nem reagáló, CD22-pozitív ALL-ben szenvedő betegeknél egy nyílt elrendezésű, nemzetközi, multicentrikus, 3. fázisú vizsgálatban (1-es vizsgálat) értékelték, amelyben a betegek véletlenszerűen BESPONSZA-t (N = 164 [164 kezelt beteg]) vagy a vizsgálóorvos által választott kemoterápiát (N = 162 [143 kezelt beteg]) kapták, konkrétan az alábbiakat: fludarabin plusz citarabin plusz granulocita-kolónia-stimuláló faktor (FLAG) (N = 102 [93 kezelt beteg]), mitoxantron/citarabin (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 kezelt beteg]), valamint magas dózisú citarabin (HIDAC) (N = 22 [17 kezelt beteg]).

A beválasztásra alkalmas betegek legalább 18 évesek voltak, Philadelphia-kromoszóma negatív (Ph⁻) vagy Ph⁺, relabáló vagy kezelésre nem reagáló prekursor B-sejtes, CD22-pozitív ALL-ben szenvedtek.

A CD22-expressziót áramlások citometria segítségével vizsgálták csontvelő-aspirátumból. A nem megfelelő csontvelő-aspirátum mintával rendelkező betegeknél perifériás vérmintán végezték el a vizsgálatot. Alternatív megoldásként a CD22-expressziót immunhisztokémiával mérték fel az olyan betegeknél, akiknél nem állt rendelkezésre megfelelő csontvelő-aspirátum, sem pedig keringő blasztsejt.

A klinikai vizsgálatban néhány helyi vizsgálati módszer érzékenysége elmaradt a központi laborvizsgálati módszer érzékenységétől. Emiatt csak validált, igazoltan nagy érzékenységgű vizsgálati módszereket szabad alkalmazni.

Az összes betegnél a csontvelői blasztok arányának $\geq 5\%$ -nak kellett lennie, és 1 vagy 2 korábbi indukciós kemoterápiás kezelésben kellett részesülniük az ALL miatt. A Ph⁺ prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek esetében feltétel volt a legalább 1 második vagy harmadik generációs TKI-vel és szokásos kemoterápiával végzett sikertelen kezelés. A betegek kezeléséhez használt adagolási rendet (lásd 4.2 pont) az 1. táblázat ismerteti.

A két, együttes elsődleges végpont a CR/CRi, amelyet egy független, vakosított végpontítelő bizottság (Endpoint Adjudication Committee, EAC) mért fel, valamint a teljes túlélés (overall survival, OS) volt. A másodlagos végpontok közé tartozott az MRD-negativitás, a remisszió időtartama (duration of remission, DoR), a HSCT-ráta és a progressziómentes túlélés (progression-free survival, PFS). A CR/CRi és az MRD-negativitás elsődleges elemzését az első 218 randomizált betegnél, az OS, a PFS, a DoR és a HSCT-ráta elemzését pedig mind a 326 randomizált betegnél elvégezték.

A 326 randomizált beteg (ITT populáció) közül 215 beteg (66%) kapott 1 korábbi kezelést, 108 beteg (33%) pedig 2 korábbi kezelést kapott ALL ellen. A medián életkor 47 év volt (tartomány: 18–79 év), az első remisszió időtartama < 12 hónap volt 206 betegnél (63%), míg 55 beteg (17%) részesült HSCT-ben a BESPONSA vagy a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápia előtt. A 2 kezelési csoport a kiindulási demográfiai jellemzők és a betegségjellemzők tekintetében összességében kiegyensúlyozott volt. Összesen 276 beteg (85%) szenvedett Ph⁻ ALL-ben. A 49 (15%) Ph⁺ ALL-ben szenvedő beteg közül 4 beteg nem kapott korábban TKI-t, 28 beteg kapott korábban 1 TKI-t, 17 beteg pedig korábban 2 TKI-t kapott. A leggyakrabban dazatinibet alkalmazták (42 betegnél), amelyet az imatinib követ (24 betegnél).

A kezdetben randomizált 218 betegnél hasonlóak voltak a kiindulási jellemzők.

A 326 beteg (ITT populáció) közül 253 betegnek voltak olyan mintái, amelyeknél helyi és központi laboratóriumi vizsgálatokkal is el lehetett végezni a CD22 vizsgálatát. Központi és helyi laboratóriumi vizsgálatok alapján 231/253 betegnél (91,3%) illetve 130/253 (51,4%) betegnél volt $\geq 70\%$ CD22-pozitív leukaemiás blaszt a vizsgálat megkezdésekor.

Ennek a vizsgálatnak a hatásossági eredményeit a 6. táblázat ismerteti.

6. táblázat. 1-es vizsgálat: Hatásossági eredmények a relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő ≥ 18 éves felnőtt betegeknél, akik ALL-betegségükre már 1 vagy 2 korábbi kezelésben részesültek

	BESPONSA (n = 109)	HIDAC, FLAG, vagy MXN/Ara-C (N = 109)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1% – 87,7%]	32 (29,4%) [21,0% – 38,8%]
Kétoldalas p-érték < 0,0001		
CR ^a ; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8% – 45,5%]	19 (17,4%) [10,8% – 25,9%]

6. táblázat. 1-es vizsgálat: Hatásossági eredmények a relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő ≥ 18 éves felnőtt betegeknél, akik ALL-betegségükre már 1 vagy 2 korábbi kezelésben részesültek

	BESPONSA (n = 109)	HIDAC, FLAG, vagy MXN/Ara-C (N = 109)
	Kétoldalas p-érték = 0,0022	
CRi ^b ; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4% – 54,8%]	13 (11,9%) [6,5% – 19,5%]
	Kétoldalas p-érték < 0,0001	
MRD negativitás ^c a CR/CRi állapotot elérő betegeknél; ráta ^d (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4% – 86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7% – 46,7%]
	Kétoldalas p-érték < 0,0001	
	BESPONSA (n = 164)	HIDAC, FLAG, vagy MXN/Ara-C (N = 162)
Medián OS; hónap [95% CI]	7,7 [6,0–9,2]	6,2 [4,7–8,3]
	Kockázati arány [95% CI] = 0,751 [0,588–0,959] Kétoldalas p-érték = 0,0210	
Medián PFS ^{e,f} ; hónap [95% CI]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
	Kockázati arány [95% CI] = 0,450 [0,348–0,581] Kétoldalas p-érték < 0,0001	
Medián DoR ^g ; hónap [95% CI]	3,7 [2,8–4,6]	0,0 [-,-]
	Kockázati arány [95% CI] = 0,471 [0,366–0,606] Kétoldalas p-érték < 0,0001	

Rövidítések: ALL = akut lymphoblastos leukaemia; ANC = abszolút neutrophilszám; Ara-C = citarabin; CI = konfidencia intervallum; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges hematológiai gyógyulással; DoR = remisszió időtartama; EAC = Végpontítelő Bizottság; FLAG = fludarabin + citarabin + granulocita-kolónia-stimuláló faktor; HIDAC = magas dózisu citarabin; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció; ITT = kezelni kívánt populáció; MRD = minimális reziduális betegség; MXN = mitoxantron; N/n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés.

^a A CR definíciója az EAC alapján: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám teljes helyreállása (vérlemezkeszám: $\geq 100 \times 10^9/l$ és ANC: $\geq 1 \times 10^9/l$), valamint az esetleges extramedullaris betegségek rendeződése.

^b A CRi definíciója az EAC alapján: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám részleges helyreállása (vérlemezkeszám: $< 100 \times 10^9/l$ és/vagy ANC: $< 1 \times 10^9/l$), valamint az esetleges extramedullaris betegségek rendeződése.

^c Az áramlásos citometria alapján meghatározott MRD-negativitás definíciója: a leukaemiás sejtszám $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01%) a csontvelő maggal rendelkező sejtei között.

^d A ráta definíciója: az MRD-negativitást elért betegek száma és az EAC szerint CR/CRi állapotot elért betegek teljes számának hányadosa.

^e Az PFS definíciója: a randomizálás dátuma és az alábbi események bekövetkeztének legkorábbi dátuma közötti időtartam: halál, a betegség progressziója (beleértve az objektív progressziót, a CR/CRi állapot relapszusát, a kezelés abbahagyását az egészségi állapot általános romlása miatt), valamint új indukciós terápia indítása vagy terápia utáni HSCT CR/CRi elérése nélkül.

^f A PFS szokásos definíciója értelmében, vagyis a randomizálás dátuma és az alábbi események bekövetkeztének legkorábbi dátuma közötti időtartam: halál, a betegség progressziója (beleértve az objektív progressziót és a CR/CRi állapot relapszusát), a HR 0,568 volt (2 oldalú p-érték = 0,0002) és a medián PFS 5,6 hónap volt a BESPONSA-karon, a vizsgáloórvos választása szerinti kemoterápiás karon pedig 3,7 hónap.

^g A remisszió időtartamának definíciója: a vizsgálóorvos értékelése szerinti első CR^a vagy CRi^b választól egy PFS-esemény dátumáig, vagy egy cenzúrázott dátumig, ha nem dokumentáltak PFS-eseményt. Az elemzés az ITT-populáción alapult, amelynek során a remissziót nem mutató betegekhöz nulla időtartamot rendeltek, és eseményként vették figyelembe.

A kiindulási 218 randomizált betegnél, az EAC szerint a kezelésre reagáló betegek közül rendre 64/88 (73%), illetve 21/88 (24%) érte el a CR/CRi állapotát az 1. ciklusban, illetve a 2. ciklusban a BESPONSA karon. Nem érte el több beteg a CR/CRi állapotát a 3. ciklus után a BESPONSA karon.

A kiindulási 218 randomizált beteg CR/CRi és MRD-negativitási eredményei összhangban voltak az összes, azaz 326 randomizált beteg eredményeivel.

Az összes, azaz 326 randomizált beteg esetében a 24. havi túlélési esély 22,8% volt a BESPONSA karon és 10% a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás karon.

A BESPONSA karon összesen 79/164 betegnél (48,2%), míg a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiát kapó karon összesen 36/162 (22,2%) betegnél végeztek a későbbiekben HSCT-t. Közülük a BESPONSA karon 70, a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiát kapó karon pedig 18 betegnél folytatták a kezelést közvetlenül HSCT-vel. Azoknál a betegeknek, akiknél a kezelést közvetlenül HSCT-vel folytatták, az inotuzumab ozogamicin utolsó dózisa és a HSCT között eltelt idő mediánja 4,8 hét volt (tartomány: 1–19 hét). A teljes túlélés javulását figyelték meg a BESPONSA-val kezelt betegeknek a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiával kezelt karral szemben azoknál, akiknél HSCT-t végeztek. Annak ellenére, hogy a BESPONSA karon a HSCT után (a 100. napon) magasabb volt a korai halálozás gyakorisága, bizonyíték mutatott arra, hogy a BESPONSA előnyt biztosít a késői túlélés tekintetében. Azoknál a betegeknek, akiknél a későbbiekben HSCT-t végeztek, a teljes túlélés mediánja 11,9 hónap volt (95%-os CI: 9,2, 20,6) a BESPONSA alkalmazásakor a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiával kezeltéknek megfigyelt 19,8 hónappal szemben (95%-os CI: 14,6, 26,7). A 24. hónapban a túlélés valószínűsége 38,0% volt (95%-os CI: 27,4, 48,5) 35,5% ellenében (95%-os CI: 20,1, 51,3) a BESPONSA esetében, illetve a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápia esetében. Továbbá a 24. hónapban a túlélés valószínűsége 38,0% (95%-os CI: 27,4, 48,5) volt azoknál a betegeknek, akiknél a későbbiekben HSCT-t végeztek, míg 8,0% (95%-os CI: 3,3, 15,3) volt azoknál a betegeknek, akiknél nem végeztek a későbbiekben HSCT-t a BESPONSA karon.

A BESPONSA a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiával szemben minden rétegezési szempont szerint javította a túlélést, beleértve a ≥ 12 hónapos első remissziót, az 1. mentőterápiás státuszt és a randomizáláskor 55 év alatti életkort is. Trendszerűen kedvezőbb teljes túlélés mutatkozott BESPONSA esetén az egyéb prognosztizáló tényezőkkel rendelkező betegeknek (Ph⁻, korábbi HSCT hiánya, $\geq 90\%$ CD22-pozitív leukaemiás blasztok a vizsgálat megkezdésekor, perifériás blasztok hiánya a kiinduláskor és a kiindulási hemoglobin ≥ 10 g/dl a feltáró elemzések alapján). Azok a betegek, akik rendelkeznek a kevert vonalas leukaemia (mixed-lineage leukaemia, MLL) génátrendeződéseivel – köztük a t(4;11) átrendeződéssel, amely általában alacsonyabb CD22-expressziót mutat a kezelés előtt – kedvezőtlenebb OS kimenetelt mutattak a BESPONSA-kezelés vagy a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés után.

A beteg által jelentett végpontok esetében a legtöbb funkció és tüneti pontszám kedvezőbben alakult a BESPONSA esetében, mint a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés esetében. A beteg által jelentett végpontok felméréséhez az Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet Általános életminőség kérdőívét (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire, EORTC QLQ-C30) használva szignifikánsan jobb becsült kiindulás utáni pontszámokat eredményezett a BESPONSA (a BESPONSA vs. a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés) a szerepfunkció (64,7 vs. 53,4, kis mértékű javulás), a fizikai funkció (75,0 vs. 68,1, kis mértékű javulás), a szociális funkció (68,1 vs. 59,8, közepes mértékű javulás) és az étvágycsökkenés (17,6 vs. 26,3, kis mértékű javulás) tekintetében a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezeléshez képest. A BESPONSA-nak kedvező tendencia mutatkozott (kis mértékű javulás) a becsült átlagos kiindulás utáni pontszámokra vonatkozóan (a BESPONSA vs. a vizsgálóorvos által kiválasztott kezelés) a globális egészségi állapot/életminőség (Quality of Life, QoL) (62,1 vs. 57,8), a kognitív funkciók (85,3 vs. 82,5), a dyspnoe (14,7 vs. 19,4), a hasmenés (5,9 vs. 8,9), a kimerültség (35,0 vs. 39,4) tekintetében. A BESPONSA-nak kedvező tendencia mutatkozott a vizsgálat megkezdése utáni becsült átlagos pontszámokra vonatkozóan az EuroQoL kérdőívét használva (a BESPONSA vs. a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés) az EQ-5D index (0,80 vs. 0,76, a rák esetében minimálisan fontos különbség = 0,06) tekintetében.

Relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegek, akik ALL-betegségükre már 2 vagy több korábbi kezelésben részesültek –2-es vizsgálat

A BESPONSZA biztonságosságát és hatásosságát a relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegeknél egy egykarú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, 1/2. fázisú vizsgálatban (2-es vizsgálat) értékelték. A vizsgálatra alkalmas betegek legalább 18 évesek voltak, és relabáló vagy kezelésre nem reagáló prekursor B-sejtes ALL-ben szenvedtek.

A 93 szűrt beteg közül 72-höz rendelték vizsgálati készítményt és kapott BESPONSZA-kezelést. A medián életkor 45 év volt (tartomány: 20–79); 76,4% Salvage státusza volt ≥ 2 ; 31,9% kapott korábban HSCT-t és 22,2% volt Ph⁺. A kezelés abbahagyásának leggyakoribb okai a következők voltak: betegségprogresszió/relapszus (30 [41,7%]), rezisztens betegség (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]), valamint nemkívánatos események (13 [18,1%]).

A vizsgálat 1. fázisában 37 beteg részesült BESPONSZA-kezelésben, amelynek teljes dózisa 1,2 mg/m² (n = 3), 1,6 mg/m² (n = 12) vagy 1,8 mg/m² (n = 22) volt. Meghatározták a BESPONSZA ajánlott dózist: ciklusonként 1,8 mg/m², amelyből az 1. napon 0,8 mg/m², a 8. és a 15. napon pedig 0,5-0,5 mg/m² adandó be a 28 napos ciklusban, és a CR/CRi állapotának elérése esetén az adag csökkenthető.

A vizsgálat 2. fázisában a betegek legalább 2 korábbi kezelést kellett, hogy kapjanak ALL ellen, és a Ph⁺ B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek legalább 1 TKI-kezelésének sikertelennek kellett lennie. A Ph⁺ B-sejtes ALL-ben szenvedő 9 beteg közül 1 beteg kapott korábban 1 TKI-t, míg 1 beteg nem kapott korábban TKI-t.

A 7. táblázat a vizsgálat hatásossági eredményeket mutatja be.

7. táblázat. 2-es vizsgálat: Hatásossági eredmények a relabáló vagy kezelésre nem reagáló, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő ≥ 18 éves felnőtt betegeknél, akik ALL-betegségükre már 2 vagy több korábbi kezelésben részesültek

	BESPONSZA (N = 35)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
CR ^a ; n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
CRi ^b ; n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
Medián DoR ^f ; hónap [95% CI]	2,2 [1,0–3,8]
MRD-negativitás ^c a CR/CRi állapotot elérő betegeknél; ráta ^d (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
Medián PFS ^e ; hónap [95% CI]	3,7 [2,6–4,7]
Medián OS; hónap [95% CI]	6,4 [4,5–7,9]

Rövidítések: ALL = akut lymphoblastosleukaemia; ANC = abszolút neutrophilszám; CI = konfidencia intervallum; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges hematológiai gyógyulással; DoR = remisszió időtartama; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció; MRD = minimális reziduális betegség; N/n = a betegek száma; OS = teljes túlélés; PFS = progressziómentes túlélés.

^{a, b, c, d, e, f} A definíciókat lásd a 6. táblázatnál (a CR/CRi kivételével, amelyet a 2-es vizsgálatban nem az EAC szerint határoztak meg)

A vizsgálat 2. fázisú szakaszában 8/35 betegnél (22,9%) került sor későbbi HSCT-re.

Gyermekek és serdülők

Az Európai Gyógyszerügynökség a gyermekek esetén egy vagy több korosztálynál eltekint az BESPONSA vizsgálati eredményeinek benyújtási kötelezettségétől relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL kezelésében (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok

Az inotuzumab ozogamicin-kezelést az ajánlott kezdeti ciklusonkénti 1,8 mg/m² adagban (lásd 4.2 pont) kapó, relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegek az egyensúlyi állapotot a 4. ciklusban érték el. Az inotuzumab ozogamicin átlagos (SD) maximális szérumkoncentrációja (C_{max}) 308 ng/ml (362) volt. Az átlagos (SD) szimulált teljes koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) ciklusonként egyensúlyi állapotban 100 µg•h/ml (32,9) volt.

Eloszlás

Az N-acetil-γ-kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* körülbelül 97%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. Az N-acetil-γ-kalikeamicin-dimetilhidrazid a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja *in vitro*. Az inotuzumab ozogamicin teljes megoszlási térfogata emberekben 12 l.

Biotranszformáció

Az N-acetil-γ-kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* elsősorban nem enzimatis úton metabolizálódik. Az N-acetil-γ-kalikeamicin-dimetilhidrazid koncentrációja a humán szérumban általában a meghatározási szint (50 pg/ml) alá esik, néhány betegnél azonban sporadikusan előfordult, hogy a nem konjugált kalikeamicin szintje meghatározható, akár 276 pg/ml volt.

Elimináció

Az inotuzumab ozogamicin farmakokinetikája jól jellemezhető egy lineáris és időfüggő clearance-komponensekkel rendelkező 2 kompartmentes modellel. 234, relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegnél az inotuzumab ozogamicin-clearance dinamikus egyensúlyi állapotban 0,0333 l/óra és a végső eliminációs felezési idő (t_{1/2}) a 4. ciklus végén körülbelül 12,3 nap. Többszöri adag alkalmazását követően az inotuzumab ozogamicin 5,3-szeres akkumulációját figyelték meg az 1. és a 4. ciklus között.

765 betegen végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján a testfelület szignifikánsan befolyásolja az inotuzumab ozogamicin eloszlását. Az inotuzumab ozogamicin alkalmazását a testfelület alapján határozzák meg (lásd 4.2 pont).

Életkor, rassz és nem

A populációs farmakokinetikai elemzés alapján az életkor, a nem és a rassz nem befolyásolja az inotuzumab ozogamicin eloszlását.

Májkárosodás

Nem végeztek az inotuzumab ozogamicinnel kapcsolatban célzott farmakokinetikai vizsgálatokat májkárosodásban szenvedő betegekkkel.

765 betegen végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján az inotuzumab ozogamicin clearance értéke májkárosodásban szenvedő betegeknél a Nemzeti Rákintézet Szervi Diszfunkció Munkacsoport (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG) meghatározása szerinti B1 kategória esetén (összbilirubin ≤ ULN és AST > ULN; n = 133), illetve B2 kategória esetén (összbilirubin > 1,0-1,5 × ULN és bármilyen AST-szint; n = 17) megegyezett a normál májműködésű betegek értékével (összbilirubin/AST ≤ ULN; n = 611) (lásd 4.2 pont). 3 olyan betegnél, akik az NCI ODWG meghatározása szerint C kategóriájú májkárosodásban szenvedtek

(összbilirubin $> 1,5-3 \times \text{ULN}$ és bármilyen AST-szint), illetve 1 olyan betegnél, aki az NCI ODWG meghatározása szerint D kategóriájú májkárosodásban szenvedett (összbilirubin $> 3 \times \text{ULN}$ és bármilyen AST-szint), az inotuzumab ozogamicin-clearance nem csökkent.

Vesekárosodás

Nem végeztek az inotuzumab ozogamicinnel kapcsolatban célzott farmakokinetikai vizsgálatokat vesekárosodásban szenvedő betegekkel.

765 betegen végzett populációs farmakokinetikai elemzés alapján az inotuzumab ozogamicin clearance értéke enyhe vesekárosodásban (CL_{cr} 60-89 ml/perc; $n = 237$), közepesen súlyos vesekárosodásban (CL_{cr} 30-59 ml/perc; $n = 122$) vagy súlyos vesekárosodásban (CL_{cr} 15-29 ml/perc; $n = 4$) szenvedő betegeknél megegyezett a normál veseműködésű betegek értékével ($\text{CL}_{\text{cr}} \geq 90$ ml/perc; $n = 402$) (lásd 4.2 pont). Az inotuzumab ozogamicin hatásosságát és biztonságosságát végstádiumú veseelégtelenségben szenvedő betegek esetében nem vizsgálták (lásd 4.2 pont).

A szív elektrofiziológiája

Populációs farmakokinetikai-farmakodinámiai értékelés alapján összefüggés áll fenn az inotuzumab ozogamicin szérumkoncentrációjának emelkedése és a QTc-intervallum megnyúlása között ALL-es és non-Hodgkin lymphomás (NHL-es) betegeknél. A QTcF változásának mediánja (a 95%-os CI felső határértéke) a terápiás adagot meghaladó C_{max} -koncentráció esetén 3,87 ms (7,54 ms) volt.

Egy relabáló vagy kezelésre nem reagáló ALL-ben szenvedő betegeknél végzett randomizált klinikai vizsgálatában (1-es vizsgálat) 30/162 betegnél (19%) és 4/162 betegnél (3%) mértek a kiinduláshoz képest ≥ 30 ms, illetve ≥ 60 ms maximális QTcF intervallum megnyúlást az inotuzumab ozogamicin karon, illetve 18/124 betegnél (15%) és 3/124 betegnél (2%) a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás karon. A QTcF intervallum > 450 ms megnyúlását 26/162 betegnél (16%) észlelték, míg annak a > 500 ms megnyúlását nem észlelték az inotuzumab ozogamicin karon, illetve 12/124 betegnél (10%) és 1/124 betegnél (1%) észlelték a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás karon (lásd 4.8 pont).

5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

Ismételt adagolású toxicitás

Állatokban a célszervek közé tartoznak többek között a máj, a csontvelő és nyirokszervek (és az ezekkel összefüggő hematológiai változások), valamint a vese és az idegrendszer. Megfigyelték a férfi és női reproduktív szervekre gyakorolt hatásokat (lásd alább), továbbá preneoplasztikus és neoplasztikus májváltozásokat is (lásd alább). A májban és az idegrendszerben tapasztalt hatásoktól eltekintve a legtöbb hatás reverzibilisnek, illetve részben irreverzibilisnek bizonyult. Az állatoknál tapasztalt irreverzibilis hatások emberi vonatkozása nem tisztázott.

Genotoxicitás

In vivo, a hím egerek csontvelőjében az inotuzumab ozogamicin klasztogénnek bizonyult. Ez egybevág a kalikeamicin ismert DNS-törés-indukáló hatásával. Az N-acetil- γ -kalikeamicin-dimetilhidrazid (az inotuzumab ozogamicinből felszabaduló citotoxikus ágens) mutagénnek bizonyult egy *in vitro* bakteriális reverz mutációs (Ames) vizsgálatban.

Karcinogenitás

Nem végeztek az inotuzumab ozogamicinnel kapcsolatban célzott karcinogenitási vizsgálatokat. A toxicitási vizsgálatok során a patkányokban ovális sejt hyperplasia, megváltozott hepatocelluláris góccok és hepatocelluláris adenomák alakultak ki a májban az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció 0,3-szeresénél. 1 majom esetében kimutattak egy hepatocelluláris gócot az AUC-érték

alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 3,1-szeresénél egy 26 hetes adagolási időszak végén. Ezeknek az állatokban tapasztalt hatásoknak az emberi vonatkozása nem tisztázott.

Reproduktív toxicitás

Az inotuzumab ozogamicin beadása nőstény patkányokba anyára toxikus dózisban (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2,3-szerese) a párzás előtt és a vemhesség első hetében toxicitást eredményezett az embrióban, illetve magzatban, beleértve a csökkent reszorpciót és a csökkent számú életképes embriót is. Az anyára toxikus dózis (az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2,3-szerese) magzati növekedésgátlást is okozott, beleértve a csökkent a magzati testtömeget és a megkésett a csontképződést. Enyhe fokú magzati növekedésgátlás patkányoknál is előfordult az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 0,4-szeresénél (lásd 4.6 pont).

Az inotuzumab ozogamicin nemklinikai vizsgálatok eredménye alapján potenciálisan károsítja a reprodukív funkciókat és a termékenységet férfiaknál és a nőknél (lásd 4.6 pont). Patkányokkal és majmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a női reprodukív funkciókra gyakorolt hatások többek között az ovarium, az uterus, a vagina és az emlő atrophijája voltak. Patkányokkal, illetve majmokkal a női reprodukív szervekre vonatkozó megfigyelhető hatást nem okozó szint (no observed adverse effect level, NOAEL) az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2,2-szerese, illetve 3,1-szerese. Patkányokkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban a hím reprodukív funkciókra gyakorolt hatások többek között a testis degeneratio és az ezzel járó hypospermia, valamint a prosztata és az ondóhólyag atrophijája voltak. A NOAEL értékét nem határozták meg a hím reprodukív funkciókra gyakorolt hatások vonatkozásában, melyeket az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 0,3-szeresénél figyeltek meg.

6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK

6.1 Segédanyagok felsorolása

Szacharóz
Poliszorbát 80
Nátrium-klorid
Trometamin

6.2 Inkompatibilitások

Kompatibilitási vizsgálatok hiányában ez a gyógyszer kizárólag a 6.6 pontban felsorolt gyógyszerekkel keverhető.

6.3 Felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év.

Elkészített oldat

A BESPONSZA nem tartalmaz bakteriosztatikus tartósítószeret. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha az elkészített oldat nem használható fel azonnal, akkor hűtőszekrényben legfeljebb 4 órán át tárolható (2°C–8°C). Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

Hígított oldat

A hígított oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20° C–25° C), illetve hűtőszekrényben (2° C–8° C) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális

időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

6.4 Különleges tárolási előírások

Hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.

A gyógyszer feloldás és hígítás utáni tárolására vonatkozó előírásokat lásd a 6.3 pontban.

6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése

I. típusú borostyánszínű üveg klorobutil gumidugóval, peremezett zárral és lepattintható kupakkal, benne 1 mg por található.

Minden doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

6.6 A megsemmisítésre vonatkozó különleges óvintézkedések és egyéb, a készítmény kezelésével kapcsolatos információk

Az elkészítésre, feloldásra és beadásra vonatkozó információk

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni az elkészítés és feloldás során. Az inotuzumab ozogamicin (sűrűsége 1,02 g/ml 20°C (68°F) hőmérsékleten) fényérzékeny, ezért az elkészítés, feloldás és beadás során óvni kell az ultraibolya sugárzástól.

Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el.

Elkészítés

- Számolja ki az adagot (mg) és a szükséges BESPONSA injekciós üvegek számát.
- Minden egyes 1 mg-os injekciós üveg tartalmát oldja fel 4 ml injekcióhoz való vízzel az egyszer használatos 0,25 mg/ml koncentrációjú BESPONSA oldat elkészítéséhez.
- A feloldódást elősegítheti az injekciós üveg óvatos forgatásával. Ne rázza!
- Nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak tisztának vagy enyhén zavarosnak, színtelennek és gyakorlatilag látható idegen anyagtól mentesnek kell lennie. Ha részecskéket vagy elszíneződést észlel, ne használja fel.
- A BESPONSA nem tartalmaz bakteriosztatikus tartósítószeret. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni. Ha az elkészített oldat nem használható fel azonnal, akkor hűtőszekrényben (2°C – 8°C) legfeljebb 4 órán át tárolható. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

Hígítás

- Számolja ki a megfelelő adaghoz szükséges elkészített oldat térfogatát a beteg testfelülete alapján. Szívja ki a szükséges mennyiséget az injekciós üveg(ek)ből. Fénytől védve tartandó! Semmisítse meg az injekciós üvegben maradt fel nem használt oldatot.
- Juttassa az elkészített oldatot 9 mg/ml (0,9 %-os) nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós edénybe úgy, hogy a teljes névleges térfogat 50 ml legyen. A végleges koncentráció 0,01 és 0,1 mg/ml között legyen. Fénytől védve tartandó. A hígításhoz (di-(2-etilhexil)-ftalát [DEHP] tartalmú vagy DEHP-mentes) polivinil-kloridból (PVC), poliolefinből (polipropilén és/vagy polietilén) vagy etilén-vinil-acetátból (EVA) készült edény javasolt.
- A hígított oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa az infúziós edényt fejjel lefelé. Ne rázza!
- A hígított oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20°C – 25°C), illetve hűtőszekrényben (2°C – 8°C) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális

időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

Beadás

- Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), a beadás előtt meg kell várni, hogy elérje a szobahőmérsékletet ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). Ez körülbelül 1 órát vesz igénybe.
- A hígított oldat szűrése nem szükséges. Ha mégis sor kerül rá, a szűréshez poliéterszulfon- (PES), polivinildién-fluorid- (PVDF) vagy hidrofíll poliszulfon- (HPS) alapú szűrők használata javasolt. Ne használjon nejlonból vagy kevert cellulóz-észterből (MCE) készült szűrőt.
- Az infúzió beadása közben az ultraibolya fénytől védő burkolat (például borostyánszínű, sötétbarna vagy zöld színű zsák vagy alumínium fólia) használatával gondoskodjon az infúziós zsák fénytől való védelméről. Az infúziós szerelék nem kell védeni a fénytől.
- Az oldatot 1 órán át, 50 ml/óra sebességgel infundálja szobahőmérsékleten ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). Fénytől védve tartandó. A beadáshoz (DEHP-tartalmú vagy DEHP-mentes) PVC-ből, poliolefinből (polipropilén és/vagy polietilén) vagy polibutadiénből készült infúziós szerelék javasolt.

A BESPONSA-t ne keverje, és ne adja be infúzió formájában egyéb gyógyszerrel együtt!

A BESPONSA tárolási idejét, valamint az elkészítésének, a hígításának és a beadásának körülményeit a 8. táblázat ismerteti.

8. táblázat. Az elkészített és a hígított BESPONSA oldat tárolási ideje és körülményei

← Az elkészítéstől a beadás végéig eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra ^a →		
Elkészített oldat	Hígított oldat	
	A hígítás után	Beadás
Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy hűtőszekrényben ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) legfeljebb 4 órán át tárolható. Fénytől védve tartandó. Nem fagyasztható!	Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$), illetve hűtőszekrényben ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védve tartandó. Nem fagyasztható!	Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta ($2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$), a beadás előtt hagyja, hogy elérje a szobahőmérsékletet ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$); ez körülbelül 1 órát vesz igénybe. Az oldatot 1 órán át, 50 ml/h sebességgel adja be szobahőmérsékleten ($20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$). Fénytől védve tartandó.

^a Az elkészítés és a hígítás között ≤ 4 óra telhet el.

Megsemmisítés

A BESPONSA kizárólag egyszeri használatra szolgál.

Bármilyen fel nem használt gyógyszer, illetve hulladékanyag megsemmisítését a gyógyszerekre vonatkozó helyi előírások szerint kell végrehajtani.

7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA

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

8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1200/001

**9. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY ELSŐ KIADÁSÁNAK/
MEGÚJÍTÁSÁNAK DÁTUMA**

A forgalomba hozatali engedély első kiadásának dátuma: 2017. június 29.

10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található.

II. MELLÉKLET

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI**
- D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN**

A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓI ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ

A biológiai eredetű hatóanyagok gyártóinak neve és címe

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
Egyesült Államok (USA)

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

B. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK AZ ELLÁTÁS ÉS HASZNÁLAT KAPCSÁN

Korlátozott érvényű orvosi rendelvényhez kötött gyógyszer (lásd I. Melléklet: Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY EGYÉB FELTÉTELEI ÉS KÖVETELMÉNYEI

• Időszakos gyógyszerbiztonsági jelentések (Periodic safety update report, (PSUR)

Erre a készítményre a PSUR-okat a 2001/83/EK irányelv 107c. cikkének (7) bekezdésében megállapított és az európai internetes gyógyszerportálon nyilvánosságra hozott uniós referencia időpontok listája (EURD lista), illetve annak bármely későbbi frissített változata szerinti követelményeknek megfelelően kell benyújtani.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) erre a készítményre az első PSUR-t az engedélyezést követő 6 hónapon belül köteles benyújtani.

D. FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓAN

• Kockázatkezelési terv

A forgalomba hozatali engedély jogosultja (MAH) kötelezi magát, hogy a forgalomba hozatali engedély 1.8.2 moduljában leírt, jóváhagyott kockázatkezelési tervben, illetve annak jóváhagyott frissített verzióiban részletezett, kötelező farmakovigilanciái tevékenységeket és beavatkozásokat elvégzi.

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

- ha az Európai Gyógyszerügynökség ezt indítványozza;
- ha a kockázatkezelési rendszerben változás történik, főként azt követően, hogy olyan új információ érkezik, amely az előny/kockázat profil jelentős változásához vezethet, illetve (a biztonságos gyógyszeralkalmazásra vagy kockázat-minimalizálásra irányuló) újabb, meghatározó eredmények születnek.

III. MELLÉKLET
CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ

A. CÍMKESZÖVEG

A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

KÜLSŐ DOBOZ

1. A GYÓGYSZER NEVE

BESPONSA 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
inotuzumab ozogamicin

2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg inotuzumab ozogamicin injekciós üvegenként.
Az elkészítés után minden injekciós üveg 0,25 mg/ml inotuzumab ozogamicint tartalmaz.

3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

Szacharóz
Poliszorbát 80
Nátrium-klorid
Trometamin

4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz
1 db injekciós üveg
1 mg

5. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA(I)

Használat előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!
Iv infúzióhoz feloldást és hígítást követően.
Kizárólag egyszeri használatra szolgál.

6. KÜLÖN FIGYELMEZTETÉS, MELY SZERINT A GYÓGYSZERT GYERMEKEKTŐL ELZÁRVA KELL TARTANI

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK

Hűtőszekrényben tárolandó.

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)

EU/1/17/1200/001

13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

14. A GYÓGYSZER RENDELHETŐSÉGE**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK****16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA

PC
SN
NN

**A KIS KÖZVETLEN CSOMAGOLÁSI EGYSÉGEKEN MINIMÁLISAN
FELTÜNTETENDŐ ADATOK**

INJEKCIÓS ÜVEG

1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA

BESPONSA 1 mg por koncentrátumhoz
inotuzumab ozogamicin
Iv. infúzióhoz feloldás és hígítás után.

2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK

Kizárólag egyszeri használatra.

3. LEJÁRATI IDŐ

EXP

4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA

Lot

5. A TARTALOM SÚLYRA, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE VONATKOZTATVA

6. EGYÉB INFORMÁCIÓK

B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ

Betegtájékoztató: Információk a felhasználó számára

BESPONSA 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz inotuzumab ozogamicin

▼ Ez a gyógyszer fokozott felügyelet alatt áll, mely lehetővé teszi az új gyógyszerbiztonsági információk gyors azonosítását. Ehhez Ön is hozzájárulhat a tudomására jutó bármilyen mellékhatás bejelentésével. A mellékhatások jelentésének módjairól a 4. pont végén (Mellékhatások bejelentése) talál további tájékoztatást.

Mielőtt elkezd alkalmazni ezt a gyógyszert, olvassa el figyelmesen az alábbi betegtájékoztatót, mert az Ön számára fontos információkat tartalmaz.

- Tartsa meg a betegtájékoztatót, mert a benne szereplő információkra a későbbiekben is szüksége lehet.
- További kérdéseivel forduljon kezelőorvosához, gyógyszerészéhez vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberhez.
- Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa erről kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. Lásd 4. pont.

A betegtájékoztató tartalma:

1. Milyen típusú gyógyszer a BESPONSA és milyen betegségek esetén alkalmazható?
2. Tudnivalók a BESPONSA alkalmazása előtt
3. Hogyan kell alkalmazni a BESPONSA-t?
4. Lehetséges mellékhatások
5. Hogyan kell a BESPONSA-t tárolni?
6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

1. Milyen típusú gyógyszer a BESPONSA és milyen betegségek esetén alkalmazható?

A BESPONSA hatóanyaga az inotuzumab ozogamicin. Ez a gyógyszer egy olyan gyógyszercsoportba tartozik, amely a daganatsejteket veszi célba. Az ilyen gyógyszereket daganatellenes készítményeknek nevezik.

A BESPONSA az akut limfoblasztos leukémiában szenvedő felnőtt betegek kezelésére szolgál. Az akut limfoblasztos leukémia a vér daganatos betegsége, melyre a túlzottan magas fehérvérsejtszám jellemző. A BESPONSA az akut limfoblasztos leukémia kezelésére szolgál olyan felnőtt betegeknél, akik már kipróbáltak más kezeléseket, de azok nem jártak sikerrel.

A BESPONSA úgy hat, hogy hozzákapcsolódik azokhoz a sejtekhez, amelyek rendelkeznek a CD22 nevű fehérjével. A limfoblasztos leukémiás sejtek rendelkeznek ezzel a fehérjével. Amint a limfoblasztos leukémiás sejthez kötődik, a gyógyszer egy olyan anyagot juttat be a sejtekbe, ami befolyásolja a sejt DNS-ét, és végül elpusztítja a sejtet.

2. Tudnivalók a BESPONSA alkalmazása előtt

Ne alkalmazza a BESPONSA-t:

- ha allergiás az inotuzumab ozogamicinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha korábban súlyos, megerősített venookkluzív betegsége volt (egy olyan betegség, amelyben a máj véreirei károsodnak, és vérrögök miatt elzáródnak) vagy fennálló venookkluzív betegsége van.
- ha fennálló súlyos májbetegsége van, pl. májzsugor (egy olyan állapot, amelyben a máj nem működik megfelelően hosszú távú károsodás miatt), noduláris regeneratív hiperplázia (a

májkapu magas vérnyomása okozta panaszokat és tüneteket mutató állapot, amit tartós gyógyszeresedés okozhat), aktív hepatitisz (a máj gyulladásával jellemzett betegség).

Figyelmeztetések és óvintézkedések

A BESPONSA alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával, gyógyszerészével vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel, ha:

- az Ön kórelőzményében előfordul májjal kapcsolatos probléma, májbetegség, vagy ha egy súlyos betegség, a venookkluzív májbetegség nevű betegség okozta panaszokat és tüneteket tapasztalja, mely során a máj erei károsodnak és azokat vérrögök zárják el. A venookkluzív májbetegség halálos kimenetelű is lehet, és jellemzői a gyors testtömeg-növekedés, a has jobb felső részén jelentkező fájdalom, a máj méretének megnövekedése, hasi feszülést okozó folyadékfelhalmozódás, valamint a vérvizsgálatokkal kimutatott megemelkedett bilirubinszint és/vagy májenzimszint (amely a bőr vagy a szem besárgulásához vezethet). Ez az állapot jelentkezhet a BESPONSA-kezelés alatt vagy az azt követő összejtátültetés után. Az összejtátültetés egy olyan eljárás, amely során más személy őssejtjeit (ezekből a sejtekből új vérésejtek alakulnak ki) juttatják be a véráramba. Erre az eljárásra akkor kerülhet sor, ha a betegsége teljesen reagált a kezelésre.
- Ön az alábbi vérésejtek: neutrofilek (ez időnként lázzal jár), vörösvértestek, fehérvérésejtek, limfociták vagy a vérlemezkéknek nevezett vérösszetevők alacsony számára utaló jeleket vagy tüneteket mutat; ezek közé tartozik a fertőzés, láz vagy véraláfutás könnyű kialakulása vagy a gyakori orrvérzés.
- a BESPONSA beadása alatt vagy röviddel a beadás után az infúziós reakció okozta panaszokat és tüneteket, pl. láz és hidegrázás vagy légzési nehézséget tapasztalt.
- Ön a tumorlízis-szindróma (TLS) okozta panaszokat és tüneteket tapasztalta, amely tüneteket okozhat a gyomorban és a bélrendszerben (például hányinger, hányás, hasmenés), a szívben (például a szívritmus megváltozása), a vesében (például csökkent vizeletmennyiség, véres vizelet), valamint az idegekben és az izmokban (például izomösszehúzódságok, izomgyengeség, izomgörcsök) a BESPONSA-infúzió alatt, vagy röviddel az infúzió után.
- az Ön kórelőzményében előfordul vagy hajlamos a QT-intervallum megnyúlására (a szív elektromos aktivitásának megváltozása, ami súlyos szívritmuszavart okozhat), olyan gyógyszert szed, amelynek ismert hatása a QT-intervallum megnyúlása, és/vagy kóros elektrolitszintje (pl. kalcium, magnézium, kálium) van.
- Önnek megemelkedett az amiláz vagy lipáz enzimszintje, ami hasnyálmirigy- vagy májprobléma és epehólyag- vagy epevezeték-probléma jele lehet.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert, ha a BESPONSA-kezelés időtartama alatt, illetve a kezelés befejezését követően legfeljebb 8 hónappal teherbe esik.

Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezni az Ön vérképének ellenőrzésére a BESPONSA-kezelés alatt. Lásd 4. pont.

A kezelés alatt, különösen a kezelés indítása utáni első néhány napban súlyos fehérvérsejtszám-csökkenés (neutropénia) jelentkezhet, ami lázzal is járhat (lázás neutropénia).

A kezelés alatt, különösen a kezelés indítása utáni első néhány napban májenzimszint-emelkedés jelentkezhet. Kezelőorvosa rendszeresen vérvizsgálatokat fog végezni az Ön májenzimeinek ellenőrzésére a BESPONSA-kezelés alatt.

A BESPONSA-kezelés alatt a QT-intervallum megnyúlhat (a szív elektromos aktivitásának megváltozása súlyos, rendszertelen szívritmuszavart okozhat). Kezelőorvosa elektrokardiogram (EKG) vizsgálatot fog kérni, és vérvizsgálatok elvégzésével ellenőrizni fogja vérében az elektrolitokat (pl. kalcium, magnézium, kálium) a BESPONSA első adagja előtt, és ezeket a vizsgálatokat meg fogja ismételni a kezelés ideje alatt. Lásd 4. pont

Gyermekek és serdülők

A BESPONSA nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mert ebben a populációban nincsenek rendelkezésre álló adatok.

Egyéb gyógyszerek és a BESPONSA

Feltétlenül tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert a jelenleg vagy nemrégiben szedett, valamint szedni tervezett egyéb gyógyszereiről. Ebbe beletartoznak a vény nélkül kapható gyógyszerek és a gyógynövényekből készült gyógyszerek is.

Terhesség, szoptatás és termékenység

Ha Ön terhes vagy szoptat, illetve ha fennáll Önnél a terhesség lehetősége vagy gyermeket szeretne, a gyógyszer alkalmazása előtt beszéljen kezelőorvosával vagy a gondozását végző egészségügyi szakemberrel.

Fogamzásgátlás

Kerülje a teherbe esést és a gyermekvállalást. A nőknek hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 8 hónapon át. A férfiaknak hatékony fogamzásgátló módszert kell alkalmazniuk a kezelés alatt és az utolsó adagot követően legalább 5 hónapon át.

Terhesség

A BESPONSA terhes nőkre gyakorolt hatásai nem ismertek, de hatásmechanizmusa alapján a BESPONSA ártalmas lehet a még meg nem született gyermekeire. Ne alkalmazza a BESPONSA-t a terhesség alatt kivéve, ha kezelőorvosa úgy gondolja, hogy ez a legmegfelelőbb gyógyszer az Ön számára.

Azonnal tájékoztassa kezelőorvosát, ha a gyógyszerrel való kezelés időtartama alatt Ön vagy partnere teherbe esik.

Termékenység

A kezelés előtt a férfiak és a nők is kérjenek tanácsot a termékenység megőrzésére vonatkozóan.

Szoptatás

Ha Ön BESPONSA-kezelésre szorul, abba kell hagynia a szoptatást a kezelés alatt és a kezelést követően legalább 2 hónapon át. Beszéljen kezelőorvosával.

A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre

Ha szokatlanul kimerültnek érzi magát (ez a BESPONSA-kezelés nagyon gyakori tünete), akkor ne vezessen gépjárművet, és ne kezeljen gépeket.

A BESPONSA nátriumot tartalmaz

Ez a készítmény 1 mg inotuzumab ozogamicinben kevesebb mint 1 mmol (23 mg) nátriumot tartalmaz, azaz gyakorlatilag „nátriummentes”.

3. Hogyan kell alkalmazni a BESPONSA-t?

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően szedje. Amennyiben nem biztos az adagolást illetően, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

Hogyan kell a BESPONSA-t beadni?

- A helyes adagot a kezelőorvosa határozza meg.
- A BESPONSA-t kezelőorvosa vagy a gondozását végző egészségügyi szakember fogja beadni vénán keresztül, cseppek (intravénás infúzió) formájában, 1 órán keresztül alkalmazva.
- Az egyes adagokat hetente kell beadni, és az egyes kezelési ciklusok 3 adagból állnak.
- Ha a gyógyszer használ az Ön esetében, és összejtátültetésen fog átesni (lásd 2. pont), akkor 2 kezelési ciklusban vagy maximum 3 kezelési ciklusban részesülhet.
- Ha a gyógyszer használ az Ön esetében, de nem fog átesni összejtátültetésen (lásd 2. pont), akkor akár 6 kezelési ciklusban is részesülhet.
- Ha Ön 3 cikluson át nem reagál a gyógyszerre, akkor a kezelést leállítják.
- Kezelőorvosa módosíthatja az adagot, és megszakíthatja vagy le is állíthatja a BESPONSA-kezelést, ha bizonyos mellékhatások jelentkeznek Önnél.
- Kezelőorvosa csökkentheti az adagot attól függően, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.
- Kezelőorvosa a kezelés alatt vérvizsgálatokat fog végezni a mellékhatások és annak ellenőrzésére, hogy Ön hogyan reagál a kezelésre.

Ha bármilyen további kérdése van a gyógyszer alkalmazásával kapcsolatban, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

BESPONSA-kezelés előtt alkalmazott gyógyszerek

A BESPONSA-kezelés előtt más gyógyszereket (előkezelést) kap az infúziós reakciók és más lehetséges mellékhatások csökkentése érdekében. Ezek között kortikoszteroidok (pl. dexametazon), lázcsillapítók és antihisztaminok (az allergiás reakciókat csökkentő gyógyszerek) is lehetnek.

A BESPONSA-kezelés előtt gyógyszereket és folyadékpótlást kaphat a tumor lízis szindrómakialakulásának megelőzése érdekében. A tumor lízis szindróma különböző tünetekkel járhat a gyomorban és a bélrendszerben (például hányinger, hányás, hasmenés), a szívben (például a szívritmus megváltozása), a vesében (például csökkent vizeletmennyiség, véres vizelet), valamint az idegekben és az izmokban (például izom-összehúzódások, izomgyengeség, izomgörcsök).

4. Lehetséges mellékhatások

Mint minden gyógyszer, így ez a gyógyszer is okozhat mellékhatásokat, amelyek azonban nem mindenkinél jelentkeznek. A mellékhatások közül néhány súlyos lehet.

Haladéktalanul tájékoztassa kezelőorvosát, ha az alábbi súlyos mellékhatások okozta panaszoknak és tüneteknek valamelyike jelentkezik Önnél:

- infúziós reakció (lásd 2. pont); az okozott panaszok és tünetek a láz és a hidegrázás, vagy nehézlégzés a BESPONSA-infúzió beadása közben vagy nem sokkal utána.
- venookkluzív májbetegség (lásd 2. pont); az okozott panaszok és tünetek a gyors hízás, a has jobb felső részén jelentkező fájdalom, a máj megnagyobbodása, hasi duzzanatot okozó folyadékgyülem, valamint a bilirubin- és/vagy májenzimszintek megemelkedése (amely a bőr vagy a szem besárgulásához vezethet).
- a neutrofil sejtek (ez időnként lázzal jár), vörösvértestek, fehérvérsejtek, limfociták vagy a vérlemezkéknek nevezett vérösszetevők alacsony száma (lásd 2. pont); az okozott panaszok és tünetek a könnyen kialakuló fertőzés, láz vagy véraláfutás, vagy a rendszeres orrvérzés.

- tumorlízis-szindróma (lásd 2. pont); változatos tüneteket okozhat a gyomorban és a bélrendszerben (például hányinger, hányás, hasmenés), a szívben (például a szívritmus megváltozása), a vesében (például csökkent vizeletmennyiség, véres vizelet), valamint az idegekben és az izmokban (például izom-összehúzódások, izomgyengeség, izomgörcsök).
- QT-intervallum megnyúlása (lásd 2. pont) által okozott panaszok és tünetek a szív elektromos aktivitásának megváltozása, amely súlyos szabálytalan szívverést eredményezhet. Közölje kezelőorvosával, ha a következő panaszokat tapasztalja: szédülés, feledékenység, ájulás.

Egyéb mellékhatások közé az alábbiak tartozhatnak:

Nagyon gyakori: 10 beteg közül 1-nél több beteget érinthet

- Fertőzések
- Fehérvérsejtek számának csökkenése, amely általános gyengeséget és a fertőzések iránti fogékonyság erősödését eredményezheti
- Limfociták (a fehérvérsejtek egyik típusa) számának csökkenése, amely a fertőzések iránti fogékonyság erősödését eredményezheti
- Vörösvértestek számának csökkenése, amely fáradtságot és légszomjat eredményezhet
- Csökkent étvágy
- Fejfájás
- Vérzés
- Hasi fájdalom
- Hányás
- Hasmenés
- Hányinger
- Szájnyálkahártya-gyulladás
- Székrekedés
- Emelkedett bilirubinszint, amely a bőr, a szem és más szövetek sárgás elszíneződéséhez vezethet
- Láz
- Hidegrázás
- Kimerültség
- Emelkedett májenzimszintek a vérben (ez májkárosodást jelezhet)

Gyakori: 10 beteg közül legfeljebb 1 beteget érinthet

- A különböző vérsejtek számának csökkenése
- A vér emelkedett húgysavszintje
- Nagy mennyiségű folyadék felhalmozódás a hasüregben
- A haskőrfogat megnövekedése
- Szívritmus változások (melyek elektrokardiogram-vizsgálattal is kimutathatóak)
- Az amiláz (a keményítő cukrokká bontásához szükséges emésztőenzim) kórosan magas szintje a vérben
- A lipáz (az elfogyasztott zsírok bontásához szükséges enzim) abnormálisan magas szintje a vérben
- Túlérzékenység

Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a beteg tájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben található elérhetőségeken keresztül](#). A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

5. Hogyan kell a BESPONSA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

Az injekciós üveg címkéjén és a dobozon feltüntetett lejárati idő („EXP”) után ne alkalmazza ezt a gyógyszert! A lejárati idő az adott hónap utolsó napjára vonatkozik.

Bontatlan injekciós üveg

- Hűtőszekrényben (2° C–8° C) tárolandó!
- A nedvességtől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.
- Nem fagyasztható!

Elkészített oldat

- Azonnal fel kell használni, vagy hűtőszekrényben (2° C–8° C) legfeljebb 4 órán át tárolható
- Fénytől védve tartandó!
- Nem fagyasztható!

Hígított oldat

- Azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20° C–25° C), illetve hűtőszekrényben (2° C–8° C) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el.
- Fénytől védve tartandó!
- Nem fagyasztható!

Alkalmazás előtt a gyógyszert szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nincs-e benne szemcsés anyag, illetve nem színeződött-e el. Ne használja fel, ha szemcséket vagy elszíneződést lát benne!

Semmilyen gyógyszert ne dobjon a szennyvízbe vagy a háztartási hulladékba. Kérdezze meg kezelőorvosát, hogy mit tegyen a már nem használt gyógyszereivel. Ezek az intézkedések elősegítik a környezet védelmét.

6. A csomagolás tartalma és egyéb információk

Mit tartalmaz a BESPONSA?

- A készítmény hatóanyaga az inotuzumab ozogamicin. Minden injekciós üveg 1 mg inotuzumab ozogamicint tartalmaz. A feloldást követően 1 ml oldat 0,25 mg inotuzumab ozogamicint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-klorid és trometamin (lásd 2. pont).

Milyen a BESPONSA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?

BESPONSA por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz.

A BESPONSA csomagolásában az alábbiak találhatók:

- 1 db injekciós üveg, amely fehér vagy törtfehér liofilizált porpogácsát vagy port tartalmaz.

A forgalomba hozatali engedély jogosultja

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

Gyártó

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

A készítményhez kapcsolódó további kérdéseivel forduljon a forgalomba hozatali engedély jogosultjának helyi képviselőjéhez:

Belgique/België/Belgien

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

България

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

Česká republika

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

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 Α.Ε.
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

Lietuva

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Magyarország

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

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

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

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

A betegtájékoztató legutóbbi felülvizsgálatának dátuma:**Egyéb információforrások**

A gyógyszerről részletes információ az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján (<http://www.ema.europa.eu>) található. Ugyanitt más, a ritka betegségekre és kezelésükre vonatkozó információt tartalmazó honlapok címei is megtalálhatók.

A betegtájékoztató az EU/EGT összes hivatalos nyelvén elérhető az Európai Gyógyszerügynökség internetes honlapján.

Az alábbi információk kizárólag egészségügyi szakembereknek szólnak. Az adagolásra és a dózis módosítására vonatkozó teljes körű információért olvassa el az Alkalmazási előírást.

Az alkalmazás módja

A BESPONSA intravénásan adható be. Az infúziót 1 óra alatt kell beadni.

A BESPONSA nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában.

A BESPONSA-t alkalmazás előtt fel kell oldani és hígítani kell.

A BESPONSA alkalmazását 3-4 hetes ciklusokban kell elvégezni.

A haemopoeticus őssejt-transzplantáció (haematopoietic stem cell transplantation, HSCT) előtt álló betegek kezelésének javasolt időtartama 2 ciklus. Egy harmadik ciklus megfontolható azoknál a betegeknél, akik nem érnek el CR-t vagy CRi-t, illetve MRD-negativitást 2 ciklus után. A HSCT-re nem váró betegeknél összesen legfeljebb 6 ciklus alkalmazható. A kezelést abba kell hagyni azoknál a betegeknél, akik 3 cikluson belül nem érik el a CR/CRi állapotát (lásd Alkalmazási előírás, 4.2 pont).

A javasolt adagolási rendet az alábbi táblázat ismerteti.

Az első ciklus esetében a javallott teljes dózis ciklusonként 1,8 mg/m², amelyet 3 adagban kell alkalmazni az 1. napon (0,8 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²). Az 1. ciklus

időtartama 3 hét, ám ez 4 hétre növelhető, ha a beteg eléri a CR vagy CRi állapotát és/vagy szükséges a toxicitás rendeződéséhez.

A további ciklusok esetében a javallott teljes dózis ciklusonként 1,5 mg/m², amelyet 3 adagban kell alkalmazni az 1. napon (0,5 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²) azoknál a betegeknél, akik eléri a CR/CRi állapotát; vagy 1,8 mg/m², amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m²), a 8. napon (0,5 mg/m²) és a 15. napon (0,5 mg/m²) azoknál a betegeknél, akik nem érik el a CR/CRi állapotát. A további ciklusok időtartama 4 hét.

Az 1. ciklus és a további ciklusok adagolási rendje a kezelési választól függően

	1. nap	8. nap ^a	15. nap ^a
Az 1. ciklus adagolási rendje			
Az összes beteg:			
Adag (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
A ciklus hossza	21 nap ^b		
A további ciklusok adagolási rendje a kezelési választól függően			
A CR^c vagy CRi^d állapotát elérő betegek:			
Adag (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
A ciklus hossza	28 nap ^c		
A CR^c vagy CRi^d állapotát nem elérő betegek:			
Adag (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
A ciklus hossza	28 nap ^c		

Rövidítések: ANC = abszolút neutrofilszám; CR = teljes remisszió; CRi = teljes remisszió részleges hematológiai gyógyulással.

^a ±2 nap (tartson legalább 6 nap szünetet az adagok között).

^b A ciklus legfeljebb 28 naposra növelhető (azaz a 21. nap után egy 7 napos kezelésmentes időszak indul) azoknál a betegeknél, akik eléri a CR/CRi állapotát és/vagy akiknél ez szükséges a toxicitás rendeződéséhez.

^c A CR definíciója: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám teljes helyreállása (vérlemezkeszám: ≥ 100 × 10⁹/l és ANC: ≥ 1 × 10⁹/l), valamint az esetleges extramedullaris betegségek rendeződése.

^d A CRi definíciója: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám részleges helyreállása (vérlemezkeszám: < 100 × 10⁹/l és ANC: < 1 × 10⁹/l), valamint az esetleges extramedullaris betegségek rendeződése.

^e 7 napos kezelésmentes időszak indulása a 21. nap után.

Az elkészítésre, feloldásra és beadásra vonatkozó információk

Megfelelő aseptikus technikát kell alkalmazni az elkészítés és feloldás alatt. Az inotuzumab ozogamicin (sűrűsége 1,02 g/ml 20 °C (68 °F) hőmérsékleten) fényérzékeny, ezért az elkészítés, feloldás és beadás alatt óvni kell az ultraibolya sugárzástól.

Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el.

Elkészítés:

- Számolja ki az adagot (mg) és a szükséges BESPONSA injekciós üvegek számát.
- Minden egyes 1 mg-os injekciós üveg tartalmát oldja fel 4 ml injekcióhoz való vízzel az egyszer használatos 0,25 mg/ml koncentrációjú BESPONSA oldat elkészítéséhez.
- A feloldódást elősegítheti az injekciós üveg óvatos forgatásával. Ne rázza!
- Nézze meg az elkészített oldatot, hogy nem tartalmaz-e részecskéket, és nem színeződött-e el. Az elkészített oldatnak tisztának vagy enyhén zavarosnak, színtelennek és gyakorlatilag látható idegen anyagtól mentesnek kell lennie. Amennyiben elszíneződés vagy részecskék találhatóak benne, ne használja!

- A BESPONSA nem tartalmaz bakteriosztatikus tartósítószeret. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni! Ha az elkészített oldat nem használható fel azonnal, akkor hűtőszekrényben (2°C–8°C) legfeljebb 4 órán át tárolható. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

Hígítás:

- Számolja ki a megfelelő adaghoz szükséges elkészített oldat térfogatát a beteg testfelülete alapján. Szívja ki a szükséges mennyiséget az injekciós üveg(ek)ből. Fénytől védve tartandó! Semmisítse meg az injekciós üvegben maradt fel nem használt oldatot.
- Juttassa az elkészített oldatot 9 mg/ml (0,9%-os) nátrium-klorid oldatot tartalmazó infúziós edénybe úgy, hogy a teljes névleges térfogat 50 ml legyen. A végleges koncentráció 0,01 és 0,1 mg/ml között legyen. Fénytől védve tartandó! A hígításhoz (di-(2-etilhexil)-ftalát [DEHP] tartalmú vagy DEHP-mentes) polivinil-kloridból (PVC), poliolefinből (polipropilén és/vagy polietilén) vagy etilén-vinil-acetátból (EVA) készült edény javasolt.
- A hígított oldat összekeveréséhez óvatosan fordítsa az infúziós edényt fejjel lefelé. Ne rázza!
- A hígított oldatot azonnal fel kell használni szobahőmérsékleten (20°C–25°C), illetve hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

Beadás:

- Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta (2°C–8°C), a beadás előtt meg kell várni, hogy elérje a szobahőmérsékletet (20°C–25°C); ez körülbelül 1 órát vesz igénybe.
- A hígított oldat szűrése nem szükséges. Ha mégis sor kerül rá, a szűréshez poliéterszulfon- (PES), polivinildién-fluorid- (PVDF) vagy hidrofil poliszulfon- (HPS) alapú szűrők használata javasolt. Ne használjon nejlonból vagy kevert cellulóz-észterből (MCE) készült szűrőt!
- Az infúzió beadása közben az ultraibolya fénytől védő burkolat (például borostyánszínű, sötétbarna vagy zöld színű zsák vagy alumínium fólia) használatával gondoskodjon az infúziós zsák fénytől való védelméről. Az infúziós szerelék nem kell védeni a fénytől.
- A hígított oldatot 1 órán át, 50 ml/h sebességgel infundálja szobahőmérsékleten (20°C–25°C). Fénytől védve tartandó! A beadáshoz (DEHP-tartalmú vagy DEHP-mentes) PVC-ből, poliolefinből (polipropilén és/vagy polietilén) vagy polibutadiénből készült infúziós szerelék javasolt.

A BESPONSA-t ne keverje, és ne adja be infúzió formájában más gyógyszerrel együtt!

A BESPONSA tárolási ideje, valamint az elkészítésének, a hígításának és a beadásának körülményei az alábbiakban olvashatóak.

Az elkészített és hígított BESPONSA oldat tárolási ideje és körülményei

← Az elkészítéstől a beadás végéig eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra ^a →		
Elkészített oldat	Hígított oldat	
	A hígítás után	Beadás
Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy hűtőszekrényben (2°C–8°C) legfeljebb 4 órán át tárolható. Fénytől védve tartandó! Nem fagyasztható!	Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20°C–25°C), illetve hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védve tartandó! Nem fagyasztható!	Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta (2°C–8°C), a beadás előtt hagyja, hogy elérje a szobahőmérsékletet (20°C–25°C); ez körülbelül 1 órát vesz igénybe. Az oldatot 1 órán át, 50 ml/h sebességgel adja be szobahőmérsékleten (20°C–25°C). Fénytől védve tartandó!

^a Az elkészítés és a hígítás között ≤ 4 óra telhet el.

Tárolási körülmények és felhasználhatósági időtartam

Bontatlan injekciós üveg

5 év.

Elkészített oldat

A BESPONSA nem tartalmaz bakteriosztatikus tartósítószeret. Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni! Ha az elkészített oldat nem használható fel azonnal, akkor hűtőszekrényben (2°C– 8°C) maximum 4 óráig tárolható. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!

Hígított oldat

A hígított oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20°C 25°C), illetve hűtőszekrényben (2°C–8°C) tárolható. Az elkészítés és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, az elkészítés és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védett helyen tárolandó, és nem fagyasztható!