

**VIÐAUKI I**  
**SAMANTEKT Á EIGINLEIKUM LYFS**

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu. Í kafla 4.8 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

## 1. HEITI LYFS

BESPONSA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn

## 2. INNIHALDSLÝSING

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af inotuzumab ozogamicini.

Eftir blöndun (sjá kafla 6.6) inniheldur 1 ml af lausn 0,25 mg af inotuzumab ozogamicini.

Inotuzumab ozogamicin er mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate), þ.e. manngert einstofna IgG4 mótefni gegn kappa-CD22 (framleitt með erfðatækni í eggjastokkafrumum úr kínaverskum hömstrum), sem tengt er með samgildu tengi við N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíð.

Sjá lista yfir öll hjálparefni í kafla 6.1.

## 3. LYFJAFORM

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn.

Hvít eða beinhvít frostþurrkuð kaka eða duft.

## 4. KLÍNÍSKAR UPPLÝSINGAR

### 4.1 Ábendingar

BESPONSA er ætlað til einlyfjameðferðar hjá fullorðnum við CD22-jákvæðu, bráðu B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði (B-cell precursor acute lymphoblastic leukaemia), sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð. Fullorðnir sjúklingar með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði, sem er Fíladelfíu litnings jákvætt (Ph<sup>+</sup>) og er endurkomið eða svarar ekki meðferð þurfa áður að hafa fengið meðferð með a.m.k. einum týrósínkínasa hemli sem hefur brugðist.

### 4.2 Skammtar og lyfjagjöf

Gefa skal BESPONSA undir eftirliti læknis með reynslu af notkun krabbameinslyfja og í umhverfi þar sem allur endurlífgunarbúnaður er fyrir hendi.

Þegar íhugað er að nota BESPONSA til meðferðar við bráðu B-frumu eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð verða >0% af frumunum að vera CD22-jákvæðar við upphaf meðferðar, samkvæmt gildaðri og næmri mælingu, til að hefja megi meðferð (sjá kafla 5.1).

Fyrir sjúklinga með eitilfrumum í blóði, er ráðlagt að fækka þeim fyrir gjöf fyrsta skammts með samsettri meðferð með hýdroxýkarbamíði, sterum og/eða vincristíni, þannig að kímfrumufjöldi verði  $\leq 10.000/\text{mm}^3$ .

Lyfjaforgjöf með barkstera, hitalækkandi lyfi og andhistamíni er ráðlögð fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Ráðlagt er að gefa sjúklingum með mikla æxlisbyrði lyfjaforgjöf til að lækka þvagsýrugildi, ásamt vökva, fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.4).

Fylgjast skal með sjúklingum meðan á lyfjagjöf stendur og í minnst 1 klst. eftir að innrennsli er lokið með tilliti til einkenna innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.4).

### Skammtar

Gefa skal BESPONSA í 3 til 4 vikna lotum.

Fyrir sjúklinga sem eiga að gangast undir stofnfrumuígræðslu (haematopoietic stem cell transplant) er ráðlögð meðferðarlengd 2 lotur. Hafa má í huga að gefa þriðju lotu þeim sjúklingum sem ekki ná fullu sjúkdómshléi (complete remission (CR)) eða sjúklingum sem ná fullu sjúkdómshléi en breytingar á blóðmynd ganga ekki að fullu til baka (complete remission with incomplete haematological recovery (CRi)) og til staðar eru lágmarks sjúkdómsleifar (minimal residual disease (MRD)) eftir 2 lotur (sjá kafla 4.4). Sjúklingum sem ekki eiga að gangast undir stofnfrumuígræðslu má gefa að hámarki 6 lotur. Hætta á meðferð hjá öllum sjúklingum sem ná ekki CR/CRi með 3 meðferðarlotum.

Tafla 1 sýnir ráðlagðar skammtaáætlanir.

Í fyrstu lotu er ráðlagður heildarskammtur BESPONSA fyrir alla sjúklinga 1,8 mg/m<sup>2</sup> í lotunni, gefinn í 3 skömmtum á degi 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Lota 1 er 3 vikur að lengd en hægt er að lengja hana í 4 vikur ef sjúklingur nær CR eða CRi og/eða til að gefa sjúklingi færi á að ná sér eftir eiturverkun.

Í síðari lotum er ráðlagður heildarskammtur BESPONSA 1,5 mg/m<sup>2</sup> í hverri lotu, gefinn í 3 skömmtum á degi 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) fyrir sjúklinga sem ná CR/CRi eða 1,8 mg/m<sup>2</sup> í hverri lotu, gefinn í 3 skömmtum á degi 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) fyrir sjúklinga sem ekki ná CR/CRi. Síðari lotur eru 4 vikur að lengd.

**Tafla 1. Skammtaáætlun fyrir lotu 1 og síðari lotur eftir meðferðarsvörun**

	Dagur 1	Dagur 8 <sup>a</sup>	Dagur 15 <sup>a</sup>
<b>Skammtaáætlun fyrir lotu 1</b>			
<b>Allir sjúklingar:</b>			
Skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Lengd lotu	21 dagur <sup>b</sup>		
<b>Skammtaáætlun fyrir síðari lotur eftir meðferðarsvörun</b>			
<b>Sjúklingar sem hafa náð CR<sup>c</sup> eða CRi<sup>d</sup>:</b>			
Skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Lengd lotu	28 dagar <sup>e</sup>		
<b>Sjúklingar sem hafa ekki náð CR<sup>c</sup> eða CRi<sup>d</sup>:</b>			
Skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Lengd lotu	28 dagar <sup>e</sup>		

Skammstafanir: CR=fullt sjúkdómshlé (complete remission); CRi=fullt sjúkdómshlé en breytingar á blóðmynd gengu ekki að fullu til baka (complete remission with incomplete haematological recovery).

<sup>a</sup> +/- 2 dagar (halda skal minnst 6 daga millibili milli skammta).

<sup>b</sup> lengja má lotuna í allt að 28 daga (þ.e. 7 daga meðferðarhlé frá degi 21), hjá sjúklingum sem ná CR/CRi og/eða til að gefa sjúklingi færi á að ná sér eftir eiturverkun.

<sup>c</sup> CR er skilgreint sem < 5% kímfrumur í beinmerg og engar hvítblæðiskímfrumur í útæðablóði, fullkomin endurheimt blóðfrumufjölda (blóðflögur  $\geq 100 \times 10^9/l$  og heildarfjöldi daufkyrninga  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) og hjöðnun sjúkdóms utanmergs.

<sup>d</sup> CRi er skilgreint sem < 5% kímfrumur í beinmerg og engar hvítblæðiskímfrumur í útæðablóði, endurheimt blóðfrumufjölda að hluta (blóðflögur  $< 100 \times 10^9/l$  og/eða heildarfjöldi daufkyrninga  $< 1 \times 10^9/l$ ) og hjöðnun sjúkdóms utanmergs.

<sup>e</sup> 7 daga meðferðarhlé frá degi 21.

## Skammtabreytingar

Nauðsynlegt getur verið að breyta skömmtum af BESPONSA með tilliti til öryggis og þolanleika hjá hverjum og einum (sjá kafla 4.4). Meðhöndlun sumra aukaverkana getur þýtt að gera þurfi hlé á lyfjagjöf og/eða minnka skammta eða að hætta þurfi notkun BESPONSA fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4 og 4.8). Ef skammtur er minnkaður vegna eiturverkunar sem tengjast BESPONSA, skal ekki auka hann aftur.

Í töflu 2 eru leiðbeiningar um skammtabreytingar við eiturverkun á blóðmynd og í töflu 3 eru leiðbeiningar um skammtabreytingar við aðrar eiturverkanir. Ekki þarf að gera hlé á skömmtun BESPONSA innan meðferðarlotu (þ.e. á degi 8 og/eða degi 15) vegna daufkyrningafæðar eða blóðflagnafæðar, en mælt er með að gera hlé á skömmtun innan meðferðarlotu vegna annarra eiturverkana en á blóðmynd.

**Tafla 2. Skammtabreytingar vegna eiturverkunar á blóðmynd í upphafi meðferðarlotu (á degi 1)**

Eiturverkun á blóðmynd	Eiturverkun og skammtabreyting(ar)
Gildi fyrir meðferð með BESPONSA:	
Heildarfjöldi daufkyrninga var $\geq 1 \times 10^9/l$	Ef daufkyrningum fækkar skal gera hlé á næstu meðferðarlotu þar til heildarfjöldi daufkyrninga nær aftur $\geq 1 \times 10^9/l$ .
Blóðflagnafjöldi var $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Ef blóðflögum fækkar skal gera hlé á næstu meðferðarlotu þar til blóðflagnafjöldi nær aftur $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
Heildarfjöldi daufkyrninga var $< 1 \times 10^9/l$ og/eða blóðflagnafjöldi var $< 50 \times 10^9/l^a$	Ef daufkyrningum og/eða blóðflögum fækkar skal gera hlé á næstu meðferðarlotu þar til a.m.k. eitt af eftirfarandi gerist: - Heildarfjöldi daufkyrninga og blóðflagnafjöldi nær aftur a.m.k. upphafsgildi fyrri meðferðarlotu, eða - Heildarfjöldi daufkyrninga nær aftur $\geq 1 \times 10^9/l$ og blóðflagnafjöldi nær aftur $\geq 50 \times 10^9/l^a$ , eða - Sjúkdómurinn er stöðugur eða batnandi (byggt á nýjasta mati á beinmerg) og fækkun daufkyrninga og blóðflagna er talin stafa af undirliggjandi sjúkdómi (ekki talið tengjast eiturverkun af BESPONSA).

<sup>a</sup> Blóðflagnafjöldi notaður fyrir skammtaáætlun verður að vera óháður blóðgjöf.

**Tafla 3. Skammtabreytingar vegna eiturverkana annarra en á blóðmynd**

Eiturverkun önnur en á blóðmynd	Skammtabreyting(ar)
VOD/SOS eða önnur alvarleg eiturverkun á lifur	Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4).
Heildargallrauði $> 1,5 \times ULN$ og AST/ALT $> 2,5 \times ULN$	Gera á hlé á meðferð þar til heildargallrauði hefur aftur náð $\leq 1,5 \times ULN$ og AST/ALT hefur aftur náð $\leq 2,5 \times ULN$ fyrir hvern skammt, nema það sé vegna Gilberts sjúkdóms eða blóðskilunar. Hætta á meðferð fyrir fullt og allt ef heildargallrauði nær ekki aftur $\leq 1,5 \times ULN$ eða AST/ALT nær ekki aftur $\leq 2,5 \times ULN$ (sjá kafla 4.4).
Innrennslistengd viðbrögð	Gera á hlé á innrennsli og hefja viðeigandi lækni meðferð. Íhuga skal að hætta innrennslinu eða gefa sterylif og andhistamínlyf, eftir því hve alvarleg innrennslistengdu viðbrögðin eru. Við alvarleg eða lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð skal hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.4).
Eiturverkun önnur en á blóðmynd, á alvarleikastigi $\geq 2^a$ (sem tengist BESPONSA)	Gera á hlé á meðferð þar til stigi 1 eða því stigi sem var til staðar fyrir meðferð er aftur náð, áður en næsti skammtur er gefinn.

Skammstafanir: ALT=alanín amínótransferasi; AST=aspartat amínótransferasi; ULN=efri mörk eðlilegra gilda; VOD/SOS=bláæðateppusjúkdómur (venoocclusive disease)/heilkenni lifrarstokkæðarteppu (sinusoidal obstruction syndrome).

<sup>a</sup> Alvarleikastig samkvæmt viðmiðum Bandarísku krabbameinsstofnunarinnar fyrir aukaverkanir (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) útg. 3.0.

Tafla 4 sýnir leiðbeiningar um skammtabreytingar eftir lengd hlés á lyfjagjöf vegna eiturvekunar.

**Tafla 4. Skammtabreytingar eftir lengd hlés á lyfjagjöf vegna eiturvekunar**

Lengd hlés á lyfjagjöf vegna eiturvekunar	Skammtabreyting(ar)
< 7 dagar (í sömu lotu)	Seinka á næsta skammti (halda skal minnst 6 daga millibili milli skammta).
≥ 7 dagar	Sleppa á næsta skammti í sömu lotu.
≥ 14 dagar	Þegar viðunandi bata er náð skal minnka heildarskammtinn í næstu lotu um 25%. Ef þörf er á frekari skammtabreytingum skal fækka skömmtum í 2 í hverri lotu í næstu lotum. Ef 25% minnkun á heildarskammti, sem fylgt er eftir með því að fækka skömmtum í 2 skammta í hverri lotu þolist ekki, skal hætta meðferð fyrir fullt og allt.
> 28 dagar	Íhuga skal að hætta meðferð með BESPONSA fyrir fullt og allt.

#### Sérstakir sjúklingahópar

##### *Aldraðir*

Ekki er þörf fyrir að breyta upphafsskammti eftir aldri (sjá kafla 5.2).

##### *Skert lifrarstarfsemi*

Ekki er þörf fyrir að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi, sem er skilgreind með heildargildi gallrauða  $\leq 1,5 \times$  efri mörk eðlilegra gilda (ULN) og aspartat amínótransferasa (AST)/alanín amínótransferasa (ALT)  $\leq 2,5 \times$  ULN (sjá kafla 5.2). Takmarkaðar upplýsingar liggja fyrir um öryggi hjá sjúklingum með heildargildi gallrauða  $> 1,5 \times$  ULN og AST/ALT  $> 2,5 \times$  ULN fyrir lyfjagjöf. Gera á hlé á meðferð þar til heildargildi gallrauða hefur aftur náð  $\leq 1,5 \times$  ULN og AST/ALT hefur aftur náð  $\leq 2,5 \times$  ULN fyrir hvern skammt, nema það sé vegna Gilberts heilkennis eða blóðskilunar. Hætta á meðferð fyrir fullt og allt ef heildargildi gallrauða nær ekki aftur  $\leq 1,5 \times$  ULN eða AST/ALT nær ekki aftur  $\leq 2,5 \times$  ULN (sjá töflu 3 og kafla 4.4).

##### *Skert nýrnastarfsemi*

Ekki er þörf fyrir að breyta upphafsskammti hjá sjúklingum með vægt, miðlungi alvarlega eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi (kreatínínúthreinsun [CL<sub>cr</sub>] 60-89 ml/mín., 30-59 ml/mín. eða 15-29 ml/mín., í sömu röð) (sjá kafla 5.2). Öryggi og verkun BESPONSA hafa ekki verið rannsökuð hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi.

##### *Börn*

Ekki hefur verið sýnt fram á öryggi og verkun BESPONSA hjá börnum á aldrinum 0 til < 18 ára. Engar upplýsingar liggja fyrir.

#### Lyfjagjöf

BESPONSA er til notkunar í bláæð. Innrennslið verður að gefa á 1 klst.

BESPONSA má ekki gefa með inndælingu í bláæð.

Blanda verður BESPONSA og þynna áður en lyfið er gefið. Sjá leiðbeiningar í kafla 6.6. um blöndun og þynningu BESPONSA fyrir gjöf.

#### 4.3 Frábendingar

- Ofnæmi fyrir virka efninu eða einhverju hjálparefnanna sem talin eru upp í kafla 6.1.
- Sjúklingar sem hafa áður fengið alvarlegan bláæðateppusjúkdóm í lifur (venoocclusive disease, VOD)/heilkenni lifrarkvæðis (sinusoidal obstruction syndrome, SOS) eða eru með staðfestan alvarlegan VOD/SOS.
- Sjúklingar með alvarlegan og virkan lifrarkvilla (t.d. skorpulifur, hnökróttan endurmyndandi vefjaauka (nodular regenerative hyperplasia) eða virka lifrabólgu).

#### 4.4 Sérstök varnaðarorð og varúðarreglur við notkun

##### Rekjanleiki

Til þess að bæta rekjanleika líffræðilegra lyfja skal heiti og lotunúmer lyfsins sem gefið er vera skráð með skýrum hætti.

##### Eiturverkun á lifur, m.a. bláæðateppusjúkdómur í lifur/heilkenni lifrarkvæðis (VOD/SOS)

Tilkynnt hefur verið um eiturverkun á lifur, m.a. alvarlegan, lífshættulegan og stundum banvænan VOD/SOS sjúkdóm hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð sem fá BESPONSA (sjá kafla 4.8). BESPONSA jók marktækt hættu á VOD/SOS umfram hefðbundna krabbameinslyfjameðferð hjá þessum sjúklingahóp. Þessi áhætta var mest hjá sjúklingum sem síðar gengust undir stofnfrumuígræðslu.

Hjá eftirtöldum undirhópum var tilkynnt tíðni VOD/SOS eftir stofnfrumuígræðslu  $\geq 50\%$ :

- Sjúklingum sem fengu undirbúningsmeðferð (conditioning regimen) fyrir stofnfrumuígræðslu sem innihélt 2 alkýlerandi lyf;
- Sjúklingum  $\geq 65$  ára; og
- Sjúklingum með gallrauða í sermi  $\geq$  efri mörk eðlilegra gilda fyrir stofnfrumuígræðslu.

Forðast á notkun undirbúningsmeðferðar fyrir stofnfrumuígræðslu sem inniheldur 2 alkýlerandi lyf. Íhuga á hlutfall ávinnings og áhættu vandlega áður en BESPONSA er gefið sjúklingum sem líklegt er að ekki komist hjá undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumuígræðslu sem inniheldur 2 alkýlerandi lyf síðar.

Hjá sjúklingum með gallrauða í sermi  $\geq$  efri mörk eðlilegra gilda fyrir stofnfrumuígræðslu á ekki að ráðast í stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með BESPONSA nema að undangenginni vandlegri íhugun á hlutfalli ávinnings og áhættu. Ef slíkir sjúklingar gangast undir stofnfrumuígræðslu á að fylgjast vandlega með ummerkjum og einkennum VOD/SOS (sjá kafla 4.2).

Meðal annarra sjúklingatengdra þátta sem virðast tengjast aukinni hættu á VOD/SOS eftir stofnfrumuígræðslu eru saga um stofnfrumuígræðslu, aldur  $\geq 55$  ára, saga um lifrarkvilla og/eða lifrabólgu fyrir meðferð, beiting lokameðferðarúræða (salvage lines) og fleiri meðferðarlotur.

Íhuga á stöðuna vandlega áður en BESPONSA er gefið sjúklingum sem hafa gengist undir stofnfrumuígræðslu. Engir sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem fengu meðferð með BESPONSA í klínískum rannsóknum höfðu gengist undir stofnfrumuígræðslu á síðustu 4 mánuðum.

Meta á sjúklinga með sögu um lifrarsjúkdóm vandlega (t.d. ómskoðun, lifrabólguþróf vegna veira) áður en meðferð með BESPONSA er hafin, til að útiloka alvarlegan og virkan lifrarsjúkdóm (sjá kafla 4.3).

Vegna hættu á VOD/SOS, er ráðlögð meðferðarlengd með inotuzumab ozogamicini fyrir sjúklinga sem síðar gangast undir stofnfrumuigræðslu 2 meðferðarlotur, íhuga má þriðju meðferðarlotuna hjá sjúklingum sem ekki ná CR eða CRi og lágmarks sjúkdómsleifum (MRD) eftir 2 meðferðarlotur (sjá kafla 4.2).

Hafa skal náðið eftirlit með merkjum og einkennum VOD/SOS hjá öllum sjúklingum, einkum eftir stofnfrumuigræðslu. Þau geta meðal annars verið hækkað gildi heildargallrauða, lifrarstækkun (sem getur verið sársaukafull), hröð þyngdaraukning og vökvasöfnun í kviðarholi. Verið getur að eftirlit með heildargildi gallrauða eitt og sér dugi ekki til að bera kennsl á alla sjúklinga sem eru í hættu að fá VOD/SOC. Hjá öllum sjúklingum skal fylgjast með niðurstöðum úr lifrarprófum, meðal annars varðandi ALT, AST, heildargildi gallrauða og alkalískan fosfatasa fyrir og eftir hvern skammt af BESPONSA. Hjá sjúklingum með óeðlilegar niðurstöður úr lifrarprófum skal hafa tíðara eftirlit með niðurstöðum úr lifrarprófum og klínískum ummerkjum og einkennum eiturverkunar á lifur. Hjá sjúklingum sem síðar gangast undir stofnfrumuigræðslu skal hafa náðið eftirlit með niðurstöðum úr lifrarprófum fyrsta mánuðinn eftir stofnfrumuigræðslu og síðan með lengra millibili í samræmi við hefðbundið verklag. Hækkun gilda á lifrarprófum getur krafist þess að gert sé hlé á lyfjagjöf, skammtar minnkaðir eða að notkun BESPONSA verði hætt fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

Hætta skal meðferð fyrir fullt og allt ef VOD/SOS kemur fram (sjá kafla 4.2). Komi fram alvarlegt VOD/SOS, skal veita sjúklingnum meðferð í samræmi við hefðbundið verklag.

#### Mergfrumubæling/frumufæð

Tilkynnt hefur verið um daufkyrningafæð, blóðflagnafæð, blóðleysi, hvítfrumnafæð, daufkyrningafæð með hita, eitelfrumnafæð og blóðfrumnafæð, í sumum tilvikum lífshættulega, hjá sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin (sjá kafla 4.8).

Hjá sumum sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin, hefur verið tilkynnt um fylgikvilla sem tengjast daufkyrningafæð (þ.m.t. sýkingar) eða blóðflagnafæð (þ.m.t. blæðingar) (sjá kafla 4.8).

Gera á heildarblóðfrumutalningu fyrir hvern skammt af BESPONSA og fylgjast með ummerkjum og einkennum sýkingar meðan á meðferð stendur og eftir stofnfrumuigræðslu (sjá kafla 5.1), blæðingar og annarra áhrifa mergfrumubælingar meðan á meðferð stendur. Ef þörf krefur skal gefa fyrirbyggjandi sýkingalyf og gera rannsóknir til að fylgjast með hugsanlegum sýkingum meðan á meðferð stendur og að henni lokinni.

Meðferð við alvarlegri sýkingu, blæðingu eða öðrum áhrifum mergfrumubælingar, þar með talið alvarlegri daufkyrningafæð eða blóðflagnafæð, getur krafist þess að gert sé hlé á lyfjagjöf, skammtar minnkaðir eða meðferð hætt (sjá kafla 4.2).

#### Innrennslistengd viðbrögð

Tilkynnt hefur verið um innrennslistengd viðbrögð hjá sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin (sjá kafla 4.8).

Lyfjaforgjöf með barkstera, hitalækkandi lyfi og andhistamíni er ráðlögð fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Hafa skal náðið eftirlit með sjúklingum meðan á innrennslinu stendur og í minnst 1 klst. eftir að því er lokið vegna mögulegra innrennslistengdra viðbragða, þ.m.t. einkenni eins og lágþrýstingur, hitasteypa eða öndunarerfiðleikar. Ef innrennslistengd viðbrögð koma fram skal gera hlé á innrennslinu og hefja viðeigandi lækni meðferð. Íhuga skal að hætta innrennslinu eða gefa steralyf og andhistamínlyf, eftir alvarleika innrennslistengdra viðbragða (sjá kafla 4.2). Ef fram koma alvarleg eða lífshættuleg innrennslistengd viðbrögð skal hætta meðferð fyrir fullt og allt (sjá kafla 4.2).

#### Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome)

Tilkynnt hefur verið um æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome), sem getur verið lífshættulegt eða

banvænt, hjá sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin (sjá kafla 4.8).

Ráðlagt er að gefa sjúklingum með mikla æxlisbyrði lyfjaforgjöf til að lækka þvagsýrugildi, ásamt vökva, fyrir lyfjagjöf (sjá kafla 4.2).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna ummerkja og einkenna æxlislýsuheilkennis og veita þeim meðferð í samræmi við hefðbundið verklag.

#### Lenging QT-bils

Tilkynnt hefur verið um lengingu QT-bils hjá sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin (sjá kafla 4.8 og 5.2).

Gæta skal varúðar þegar BESPONSA er gefið sjúklingum sem eru með sögu um, eða tilhneingingu til lengingar QT-bils, sjúklingum sem nota lyf sem vitað er að lengi QT-bil (sjá kafla 4.5) og sjúklingum sem eru með truflanir á blóðsöltum. Taka skal hjartalínurit og mæla blóðsölt áður en meðferðin hefst og hafa reglulegt eftirlit með þessu meðan á meðferðinni stendur (sjá kafla 4.8 og 5.2).

#### Hækkuð gildi amýlasa og lípasa

Tilkynnt hefur verið um hækkuð gildi amýlasa og lípasa hjá sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin (sjá kafla 4.8).

Hafa skal eftirlit með sjúklingum vegna hækkana á gildum amýlasa og lípasa. Meta á hvort um geti verið að ræða sjúkdóma tengda lifur eða galli og veita meðferð í samræmi við hefðbundið verklag.

#### Ónæmisáðgerðir

Öryggi bólusetninga með lifandi veirubóluefnum meðan á BESPONSA meðferð stendur og að henni lokinni hefur ekki verið rannsakað. Ekki er mælt með bólusetningu með lifandi veirubóluefnum a.m.k. 2 vikum fyrir upphaf BESPONSA meðferðar, á meðan meðferð stendur og þar til B-eytilfrumur hafa verið endurheimtar eftir síðustu meðferðarlotuna.

#### Hjálparefni

##### *Inniheldur natríum*

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 1 mg inotuzumab ozogamicins. Upplýsa má sjúklinga á natríumskertu fæði um að þetta lyf sé sem næst natríumlaust.

Lyfið má undirbúa frekar fyrir lyfjagjöf með lausnum sem innihalda natríum (sjá kafla 4.2 og 6.6) og það skal hafa í huga í tengslum við heildarmagn natríums sem sjúklingnum verður gefið.

#### **4.5 Milliverkanir við önnur lyf og aðrar milliverkanir**

Ekki hafa verið gerðar neinar rannsóknir á milliverkunum (sjá kafla 5.2) hjá sjúklingum.

Samkvæmt *in vitro* gögnum er ólíklegt að samhliðagjöf inotuzumab ozogamicins og hemla eða örva á virkni cýtókróms P450 (CYP) eða úridín tvífosfat-glúkúronósýltransferasa (UGT), ensíma sem taka þátt í umbroti lyfja, breyti útsetningu fyrir N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíði. Auk þess er ólíklegt að inotuzumab ozogamicin eða N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíð breyti útsetningu fyrir hvarfefni CYP ensíma og ólíklegt er að N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíð breyti útsetningu fyrir hvarfefni UGT ensíma eða helstu lyfjaflutningskerfa.

Komið hefur fram lenging QT-bils hjá sjúklingum sem fá inotuzumab ozogamicin (sjá kafla 4.4). Því skal íhuga vandlega samhliðanotkun inotuzumab ozogamicins og lyfja sem vitað er að lengi QT-bil



eða framkalli *Torsades de Pointes*. Hafa skal eftirlit með QT-bili ef slík lyf eru notuð samhliða (sjá kafla 4.4, 4.8 og 5.2).

#### **4.6 Frjósemi, meðganga og brjóstgjöf**

##### Konur á barneignaraldri/getnaðarvarnir karla og kvenna

Konur á barneignaraldri eiga að forðast þungun á meðan þær fá BESPONSA.

Konur þurfa að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með BESPONSA stendur og í minnst 8 mánuði eftir síðasta skammt. Karlar sem eiga kvenkyns maka á barneignaraldri eiga að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferð með BESPONSA stendur og í minnst 5 mánuði eftir síðasta skammt.

##### Meðganga

Ekki liggja fyrir gögn um notkun inotuzumab ozogamicins á meðgöngu. Samkvæmt forklínískum niðurstöðum um öryggi lyfsins gæti inotuzumab ozogamicin skaðað fóstur og fósturvísi ef það er gefið konum á meðgöngu. Dýrarannsóknir hafa sýnt eiturvefkanir á æxlun (sjá kafla 5.3).

Ekki má nota BESPONSA á meðgöngu nema hugsanlegur ávinningur fyrir móðurina vegi þyngra en hugsanleg áhætta fyrir fóstrið. Upplýsa verður þungaðar konur, konur sem verða barnshafandi meðan þær fá inotuzumab ozogamicin og karlkyns sjúklinga sem fá meðferð og eiga barnshafandi maka, um hugsanlega áhættu fyrir fóstrið.

##### Brjóstgjöf

Engar upplýsingar liggja fyrir um tilvist inotuzumab ozogamicins eða umbrotsefna þess í brjóstamjólk, áhrif á brjóstmylkinga eða áhrif á mjólkurframleiðslu. Vegna hugsanlegra aukaverkana hjá brjóstmylkingum mega konur ekki vera með barn á brjósti meðan á BESPONSA meðferð stendur eða í minnst 2 mánuði eftir síðasta skammt (sjá kafla 5.3).

##### Frjósemi

Samkvæmt forklínískum niðurstöðum getur meðferð með inotuzumab ozogamicini haft neikvæð áhrif á frjósemi karla og kvenna (sjá kafla 5.3). Engin gögn liggja fyrir um frjósemi hjá sjúklingum. Bæði karlar og konur verða að leita ráðgjafar um varðveislu frjósemi áður en meðferðin hefst.

#### **4.7 Áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla**

BESPONSA hefur væg áhrif á hæfni til aksturs og notkunar véla. Sjúklingar gætu fundið fyrir þreytu meðan á meðferð með BESPONSA stendur (sjá kafla 4.8). Því er mælt með því að varúðar sé gætt við akstur og notkun véla.

#### **4.8 Aukaverkanir**

##### Samantekt öryggisupplýsinga

Algengustu aukaverkanirnar ( $\geq 20\%$ ) voru blóðflagnafæð (51%), daufkyrningafæð (49%), sýking (48%), blóðleysi (36%), hvítfrumnafæð (35%), þreyta (35%), blæðing (33%), hiti (32%), ógleði (31%), höfuðverkur (28%), daufkyrningafæð með hita (26%), hækkuð gildi transamínasa (26%), kviðverkur (23%), hækkað gildi gamma-glútamýltransferasa (21%) og gallrauðadreyri (21%).

Hjá sjúklingum sem fengu BESPONSA, voru algengustu ( $\geq 2\%$ ) alvarlegu aukaverkanirnar sýking (23%), daufkyrningafæð með hita (11%), blæðing (5%), kviðverkur (3%), hiti (3%), VOD/SOS (2%) og þreyta (2%).

## Tafla yfir aukaverkanir

Í töflu 5 eru aukaverkanir sem tilkynnt var um hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði, sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem fengu BESPONSA.

Aukaverkanir eru sýndar eftir líffæraflokkum og tíðniflokkum sem skilgreindir eru á eftirfarandi hátt: mjög algengar ( $\geq 1/10$ ), algengar ( $\geq 1/100$  til  $< 1/10$ ), sjaldgæfar ( $\geq 1/1.000$  til  $< 1/100$ ), mjög sjaldgæfar ( $\geq 1/10.000$  til  $< 1/1.000$ ), koma örsjaldan fyrir ( $< 1/10.000$ ), tíðni ekki þekkt (ekki hægt að áætla tíðni út frá fyrirliggjandi gögnum). Innan hvers tíðniflokks eru alvarlegustu aukaverkanirnar taldar fyrst.

**Tafla 5. Tilkynntar aukaverkanir hjá sjúklingum með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði, sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem fengu BESPONSA**

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Sýkingar af völdum sýkla og sníkjudýra	Sýking (48%) <sup>a</sup> (þ.m.t. blóðsýking (sepsis) og bakteríusmit í blóði (bacteraemia) [17%], sveppasýking [9%], sýking í neðri hluta öndunarvegjar [12%], sýking í efri hluta öndunarvegjar [12%], bakteríusýking [1%], veirusýking [7%], sýking í meltingarvegi [4%], húðsýking [4%])	
Blóð og eitlar	Daufkyrningafæð með hita (26%) Daufkyrningafæð (49%) Blóðflagnafæð (51%) Hvítfrumnafæð (35%) Eitilfrumnafæð (18%) Blóðleysi (36%)	Blóðfrumnafæð <sup>b</sup> (2%)
Ónæmiskerfi		Ofnæmi (1%)
Efnaskipti og næring	Minnkuð matarlyst (12%)	Æxlislýsuheilkenni (2%) Þvagsýrudreyri (4%)
Taugakerfi	Höfuðverkur (28%)	
Æðar	Blæðing <sup>c</sup> (33%) (þ.m.t. blæðing í miðtaugakerfi [1%], blæðing í efri hluta meltingarvegjar [6%], blæðing í neðri hluta meltingarvegjar [4%], blóðnasir [15%])	
Meltingarfæri	Kviðverkur (23%) Uppköst (15%) Niðurgangur (17%) Ógleði (31%) Munnbólga (13%) Hægðatregða (17%)	Kviðarholsvökvi (4%) Þaninn kviður (6%)
Lifur og gall	Gallrauðadreyri (21%) Hækkun transamínasa (26%) Hækkun GGT (21%)	Bláædateppusjúkdómur í lifur (heilkenni lifrarstokkæðarteppu) (3% [fyrir- stofnfrumuigræðslu] <sup>d</sup> )
Almennar aukaverkanir og aukaverkanir á íkomustað	Hiti (32%) Þreyta (35%) Kuldahrollur (11%)	

MedDRA líffæraflokkur	Mjög algengar	Algengar
Rannsóknaniðurstöður	Hækkun alkalífosfatasa (13%)	Lenging QT-bils í hjartalínuriti (1%) Hækkun amýlasa (5%) Hækkun lípasa (9%)
Averkar, eitranir og fylgikvillar aðgerðar	Innrennslistengd viðbrögð (10%)	

Aukaverkanir náðu m.a. til þeirra sem komu fram meðan á meðferð stóð, allra tilvika óháð orsök sem komu fyrst fram eða eftir dag 1 í lotu 1 innan 42 daga eftir síðasta BESPONSÁ skammt, en áður en ný krabbameinsmeðferð hófst (þar með talið stofnfrumuígræðsla).

Kjörhugtök (preferred terms) voru fengin úr Læknisfræðilegri orðabók fyrir lyfjaskráningar (MedDRA) útgáfu 19.1.

Skammstafanir: GGT=gamma-glútamýltransferasi ; HSCT=stofnfrumuígræðsla.

- <sup>a</sup> Sýking tekur einnig til annarra tegunda sýkinga (11%). Athugið: sjúklingar gætu hafa fengið > 1 tegund sýkinga.
- <sup>b</sup> Blóðfrumnafeð felur í sér meðal annars eftirfarandi tilkynnt kjörhugtök: beinmergsbrestur, vanþroskun beinmergs með hita og blóðfrumnafeð.
- <sup>c</sup> Blæðing tekur einnig til annarra tegunda blæðinga (17%). Athugið: sjúklingar gætu hafa fengið > 1 tegund blæðinga.
- <sup>d</sup> VOD/SOS felur í sér 1 sjúkling til viðbótar með bláædateppusjúkdóm sem kom fram á degi 56 án stofnfrumuígræðslu. Einnig var tilkynnt um VOD/SOS hjá 18 sjúklingum eftir síðari stofnfrumuígræðslu.

### Lýsing á völdum aukaverkunum

#### *Eiturverkun í lifur, þ.m.t. bláædateppusjúkdómur í lifur/heilkenni lifrarkæðartepu (VOD/SOS)*

Í klínísku lykilrannsókninni (N=164) var tilkynnt um VOD/SOS hjá 23 sjúklingum (14%), þ.m.t. 5 sjúklingum (3%) meðan á meðferðinni stóð eða í eftirfylgni án þess að gripið væri til stofnfrumuígræðslu. Meðal þeirra 79 sjúklinga sem fóru síðar í stofnfrumuígræðslu (8 þeirra fengu frekari lokameðferðarræði (salvage therapy) eftir meðferð með BESPONSÁ, áður en þeir gengust undir stofnfrumuígræðslu), var tilkynnt um VOD/SOS hjá 18 sjúklingum (23%). Fimm af þeim 18 VOD/SOS tilvikum sem komu fram eftir stofnfrumuígræðslu voru banvæn (sjá kafla 5.1).

Tilkynnt var um VOD/SOS allt að 56 dögum eftir gjöf síðasta skammts af inotuzumab ozogamicini án þess að gripið væri til stofnfrumuígræðslu. Miðgildi tíma frá stofnfrumuígræðslu til upphafs VOD/SOS var 15 dagar (á bilinu 3-57 dagar). Af þeim 5 sjúklingum sem fengu VOD/SOS meðan á meðferð með inotuzumab ozogamicini stóð en fóru ekki í stofnfrumuígræðslu, höfðu 2 sjúklingar einnig farið í stofnfrumuígræðslu fyrir meðferðina með BESPONSÁ.

Meðal þeirra sjúklinga sem gengust undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með BESPONSÁ var tilkynnt um VOD/SOS hjá 5/11 sjúklingum (46%) sem gengust undir stofnfrumuígræðslu bæði fyrir og eftir meðferð með BESPONSÁ og 13/68 sjúklingum (19%) sem gengust aðeins undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferð með BESPONSÁ.

Hvað varðar aðra áhættuþætti var tilkynnt um VOD/SOS hjá 6/11 sjúklingum (55%) sem fengu undirbúningsmeðferð (conditioning regimen) fyrir stofnfrumuígræðslu sem innihélt 2 alkýlerandi lyf, 9/53 sjúklingum (17%) sem fengu undirbúningsmeðferð fyrir stofnfrumuígræðslu sem innihélt 1 alkýlerandi lyf, 7/17 sjúklingum (41%) sem voru ≥ 55 ára, 11/62 sjúklingum (18%) sem voru < 55 ára, 7/12 sjúklingum (58%) með gildi gallrauða í sermi ≥ efri mörk eðlilegra gilda (ULN) fyrir stofnfrumuígræðslu og 11/67 sjúklingum (16%) með gildi gallrauða í sermi < ULN fyrir stofnfrumuígræðslu.

Í lykilrannsókninni (N=164) var tilkynnt um gallrauðadreyra hjá 35 sjúklingum (21%) og hækkun gildi transamínasa hjá 43 sjúklingum (26%). Tilkynnt var um ≥ 3. stigs hækkað gildi gallrauða hjá 9 sjúklingum (6%) og hækkun gildi transamínasa hjá 11 sjúklingum (7%). Miðgildi tímalengdar þar til hækkað gildi gallrauða kom fram var 73 dagar og miðgildi tímalengdar þar til hækkað gildi transamínasa kom fram var 29 dagar.

Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga með eiturvefkanir á lifur, þ.m.t. VOD/SOS.

#### *Mergfrumubæling/frumufæð*

Í lykilrannsókninni (N=164) var tilkynnt um blóðflagnafæð hjá 83 sjúklingum (51%) og daufkyrningafæð hjá 81 sjúklingi (49%). Tilkynnt var um 3. stigs blóðflagnafæð hjá 23 sjúklingum (14%) og 3. stigs daufkyrningafæð hjá 33 sjúklingum (20%). Tilkynnt var um 4. stigs blóðflagnafæð hjá 46 sjúklingum (28%) og 4. stigs daufkyrningafæð hjá 45 sjúklingum (27%). Tilkynnt var um daufkyrningafæð með hita, sem getur verið lífshættuleg, hjá 43 sjúklingum (26%).

Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga með mergfrumubælingu/frumufæð.

#### *Sýkingar*

Í lykilrannsókninni (N=164) var tilkynnt um sýkingar, þ.m.t. alvarlegar sýkingar sem sumar voru lífshættulegar eða banvænar, hjá 79 sjúklingum (48%). Tíðni tiltekinna sýkinga var sem hér segir: blóðsýking (sepsis) og bakteríusmit í blóði (bacteraemia) (17%), sýking í neðri hluta öndunarvegjar (12%), sýking í efri hluta öndunarvegjar (12%), sveppasýking (9%), veirusýking (7%), sýking í meltingarvegi (4%), húðsýking (4%) og bakteríusýking (1%). Tilkynnt var um banvænar sýkingar, þ.m.t. lungnabólgu, blóðsýkingu vegna daufkyrningafæðar, blóðsýkingu, blóðsýkingarlost og pseudomonas-bakteríu blóðsýkingu, hjá 8 sjúklingum (5%).

Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga með sýkingu.

#### *Blæðing*

Í klínísku lykilrannsókninni (N=164) var tilkynnt um blæðingar, yfirleitt vægar, hjá 54 sjúklingum (33%). Tíðni tiltekinna blæðingartilvika var sem hér segir: blóðnasir (15%), blæðing í efri hluta meltingarvegjar (6%), blæðing í neðri hluta meltingarvegjar (4%) og blæðing í miðtaugakerfi (1%). Tilkynnt var um 3/4. stigs blæðingar hjá 8/164 sjúklingum (5%). Tilkynnt var um eitt tilvik 5. stigs blæðingar (blæðingu í kviðarholi).

Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga með blæðingu.

#### *Innrennslistengd viðbrögð*

Í lykilrannsókninni (N=164) var tilkynnt um innrennslistengd viðbrögð hjá 17 sjúklingum (10%). Öll tilvik voru ≤ 2. stigs alvarleika. Innrennslistengd viðbrögð komu yfirleitt fram í 1. meðferðarlotu og fljótlega eftir að innrennsli inotuzumab ozogamicins var lokið, og gengu sjálfkrafa til baka eða við lækni meðferð.

Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga með innrennslistengd viðbrögð.

#### *Æxlislýsuheilkenni (tumour lysis syndrome)*

Í lykilrannsókninni var tilkynnt um æxlislýsuheilkenni, sem getur verið lífshættulegt eða banvænt, hjá 4/164 sjúklingum (2%). Tilkynnt var um 3./4. stigs æxlislýsuheilkenni hjá 3 sjúklingum (2%). Æxlislýsuheilkenni kom fram skömmu eftir að innrennsli inotuzumab ozogamicins var lokið og gekk til baka við lækni meðferð.

Sjá kafla 4.4 varðandi meðferð sjúklinga með æxlislýsuheilkenni.

#### *Lenging QT-bils*

Í lykilrannsókninni (N=164) mældist hámarks lenging QT-bils, leiðrétt fyrir hjartsláttartíðni með Fridericia-jöfnunni (QTcF) ≥ 30 msek. frá upphaflegu gildi hjá 30/162 (19%) og ≥ 60 msek hjá 4/162 (3%) sjúklingum. Lenging QTcF-bils um > 450 msek. kom fram hjá 26/162 (16%) sjúklingum.

Engir sjúklingar voru með lengingu QTcF-bils > 500 msek. Tilkynt var um 2. stigs lengingu QT-bils hjá 2/164 sjúklingum (1%). Engin tilvik  $\geq$  3. stigs lengingar QT-bils eða Torsades de Pointes voru tilkynt.

Sjá kafla 4.4 varðandi reglubundið eftirlit með hjartalínuriti og blóðsaltagildum.

#### *Hækkuð gildi amýlasa og lípasa*

Í lykilrannsókninni (N=164) var tilkynt um hækkað gildi amýlasa hjá 8 sjúklingum (5%) og hækkað gildi lípasa hjá 15 sjúklingum (9%). Tilkynt var um  $\geq$  3 stigs hækkun á gildi amýlasa hjá 3 sjúklingum (2%) og  $\geq$  3 stigs hækkun á gildi lípasa hjá 7 sjúklingum (4%).

Sjá kafla 4.4 varðandi reglubundið eftirlit með hækkuðum gildum amýlasa og lípasa.

#### Myndun mótefna

Í klínískum rannsóknum á notkun BESPONSA handa sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð reyndust 7/236 sjúklingum (3%) hafa myndað mótefni gegn inotuzumab ozogamicini. Enginn sjúklingur reyndist hafa myndað hlutleysandi mótefni gegn inotuzumab ozogamicini. Hjá sjúklingum sem höfðu myndað mótefni gegn inotuzumab ozogamicini sáust engin áhrif á úthreinsun BESPONSA við þýðisgreiningu á lyfjahvörfum. Fjöldi sjúklinga var of lítil til að leggja mat á áhrif mótefna gegn inotuzumab ozogamicini á verkun og öryggi.

#### Tilkynning aukaverkana sem grunur er um að tengist lyfinu

Eftir að lyf hefur fengið markaðsleyfi er mikilvægt að tilkynna aukaverkanir sem grunur er um að tengist því. Þannig er hægt að fylgjast stöðugt með sambandinu milli ávinnings og áhættu af notkun lyfsins. Heilbrigðisstarfsmenn eru hvattir til að tilkynna allar aukaverkanir sem grunur er um að tengist lyfinu samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#).

### **4.9 Ofskömmun**

Í klínískum rannsóknum hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð voru stakir skammtar af inotuzumab ozogamicini að hámarki 0,8 mg/m<sup>2</sup> og heildarskammtur í hverri meðferðarlotu að hámarki 1,8 mg/m<sup>2</sup>, gefinn sem 3 skammtar á degi 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (sjá kafla 4.2). Ofskömmun getur valdið aukaverkunum sem eru í samræmi við þau viðbrögð sem sjást við ráðlagðan meðferðarskammt (sjá kafla 4.8).

Við ofskömmun skal gera hlé á innrennslinu og fylgjast með sjúklingum með tilliti til eiturverkana á lifur og blóðmynd (sjá kafla 4.2). Íhuga skal að hefja meðferð með BESPONSA að nýju með réttum meðferðarskammti þegar allar eiturverkanir hafa gengið til baka.

## **5. LYFJAFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR**

### **5.1 Lyfhrif**

Flokkun eftir verkun: Æxlishefjandi lyf, önnur æxlishefjandi lyf, einstofna mótefni, ATC-flokkur: L01XC26.

#### Verkunarháttur

Inotuzumab ozogamicin er mótefni samtengt við lyf (antibody-drug conjugate, ADC), þ.e. einstofna mótefni gegn CD22 sem er tengt með samgildu tengi við N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíð. Inotuzumab er manngert mótefni gegn manna CD22 úr G-flokki immúnóglóbúlína, undirgerð 4 (IgG4). N-asetýl-gamma-calicheamicín er lítil sameind sem er frumuskemmandi.

N-asetýl-gamma-calicheamicín er tengt við mótefnið með samgildu tengi sem hægt er að rjúfa með sýru. Forklínískar upplýsingar benda til þess að virkni BESPONSA gegn krabbameini sé vegna bindingar samtengda efnisins (ADC) við æxlisfrumur sem tjá CD22 og síðan flutnings ADC-CD22 samstæðunnar inn í frumurnar og losun N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíðs innanfrumu með vatnsrofi tengisins. Virkjun N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasíðs leiðir til rofs á tvíþátta DNA, sem síðan veldur stöðvun frumuhvings og stýrðum frumudauða.

### Verkun og öryggi

*Sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, sem hafa áður fengið 1 eða 2 meðferðir við sjúkdómnum - rannsókn 1*

Öryggi og verkun BESPONSA hjá sjúklingum með brátt CD22-jákvætt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð voru metin í opinni, alþjóðlegri, fjölsetra, 3. stigs rannsókn (rannsókn 1), þar sem sjúklingum var slembiraðað til að fá BESPONSA (N=164 [164 fengu meðferð]) eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda (N=162 [143 fengu meðferð]), nánar tiltekið flúdarabín ásamt cýtarabíni og kyrningavaxtarþætti (granulocyte colony-stimulating factor, FLAG) (N=102 [93 fengu meðferð]), mítóxantrón/cýtarabín (MXN/Ara-C) (N=38 [33 fengu meðferð]) eða háskammta cýtarabín (HIDAC) (N=22 [17 fengu meðferð]).

Gjaldgengir sjúklingar voru  $\geq 18$  ára með Fíladelfíu-litnings neikvætt ( $\text{Ph}^-$ ) eða  $\text{Ph}^+$  CD22-jákvætt, brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð.

Tjáning CD22 var metin með frumuflæðisjárskoðun á sýnum úr beinmerg. Hjá sjúklingum þar sem ekki náðist fullnægjandi sýni úr beinmerg var rannsóknin gerð á útæðablóði. Í þeim tilfellum þar sem ekki náðist fullnægjandi sýni úr beinmerg og ekki var nóg af kímfrumum í blóðrás sjúklinga var tjáning CD22 metin með mótefnalitun.

Í klínísku rannsókninni var næmi prófa sem gerð voru á rannsóknarstofum á rannsóknarsetrunum sums staðar minni en næmi prófa sem gerð voru á miðlægri rannsóknarstofu. Því ætti aðeins að nota gilduð próf sem staðfest hefur verið að séu mjög næm.

Allir sjúklingar þurftu að vera með  $\geq 5\%$  kímfrumur í beinmerg og að hafa áður fengið 1 eða 2 undirbúningsmeðferðir með krabbameinslyfjum (induction chemotherapy) við sjúkdómnum. Sjúklingar með brátt  $\text{Ph}^+$  B-frumuforvera eitilfrumuhvítblæði þurftu að hafa áður fengið meðferð án árangurs með minnst 1 annarrar eða þriðju kynslóðar týrósínkínasa hemli ásamt hefðbundinni krabbameinslyfjameðferð. Í töflu 1 (sjá kafla 4.2) koma fram skammtaáætlanir við meðferð sjúklinga.

Sameiginlegir aðalendapunkturar voru hlutfall sjúklinga sem náði fullu sjúkdómshléi (CR) eða sjúklinga sem náðu fullu sjúkdómshléi en breytingar á blóðmynd gengu ekki að fullu til baka (CRi), að mati óháðrar og blindaðrar matsnefndar, og heildarlifun. Meðal aukaendapunkta voru hlutfall sjúklinga án lágmarks sjúkdómsleifa (MRD), lengd sjúkdómshlés, hlutfall sjúklinga sem gekkst undir stofnfrumuigræðslu og lifun án versunar sjúkdóms. Frumgreining á CR/CRi og tilvist MRD var gerð á þeim 218 sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað og greining á heildarlifun, lifun án versunar sjúkdóms, lengd sjúkdómshlés og hlutfalli sjúklinga sem gekkst undir stofnfrumuigræðslu var gerð á öllum 326 sjúklingum sem var slembiraðað.

Af öllum 326 sjúklingum sem var slembiraðað (þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT)), höfðu 215 (66%) fengið eina fyrri meðferð og 108 (33%) fengið tvær fyrri meðferðir við bráðu eitilfrumuhvítblæði. Miðgildi aldurs var 47 ár (á bilinu 18-79 ára), hjá 206 sjúklingum (63%) var lengd fyrsta sjúkdómshlés  $< 12$  mánuðir og 55 sjúklingar (17%) höfðu gengist undir stofnfrumuigræðslu áður en þeir fengu BESPONSA eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda. Almenn samræmi var á milli lýðfræðilegra upphafsgilda og sjúkdómseinkenna hjá meðferðarhópunum tveimur. Alls voru 276 sjúklingar (85%) með  $\text{Ph}^-$  brátt eitilfrumuhvítblæði. Af þeim 49 sjúklingum (15%) sem voru með  $\text{Ph}^+$  brátt eitilfrumuhvítblæði, höfðu 4 sjúklingar ekki áður fengið meðferð með týrósínkínasa hemli, 28 sjúklingar höfðu fengið eina fyrri meðferð með

týrósinkínasa hemli og 17 sjúklingar höfðu fengið tvær fyrri meðferðir með týrósinkínasa hemlum. Dasatinib var sá týrósinkínasa hemill sem flestir höfðu fengið (42 sjúklingar) og þar næst imatinib (24 sjúklingar).

Eiginleikar þeirra 218 sjúklinga sem upphaflega var slembraðað voru svipaðir þegar rannsóknin hófst.

Af öllum 326 sjúklingum (þýði sem ætlunin var að meðhöndla) var unnt að meta tjáningu CD22 í sýnum frá 253 sjúklingum, bæði á rannsóknarstofum á rannsóknarsetrunum og á miðlægri rannsóknarstofu. Hjá 231/253 sjúklingum (91,3%) voru  $\geq 70\%$  af hvítblæðiskímfrumum CD22-jákvæðar við upphaf rannsóknarinnar að mati miðlægrar rannsóknarstofu og hjá 130/253 sjúklingum (51,4%) að mati rannsóknarstofa á rannsóknarsetrunum.

Í töflu 6 eru niðurstöður varðandi verkun í þessari rannsókn.

**Tafla 6. Rannsókn 1: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem höfðu fengið 1 eða 2 fyrri meðferðir við sjúkdómnum**

	<b>BESPONSA (N=109)</b>	<b>HIDAC, FLAG eða MXN/Ara-C (N=109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
tvíhliða p-gildi < 0,0001		
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
tvíhliða p-gildi = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
tvíhliða p-gildi < 0,0001		
Sjúklingar sem náðu CR/CRi og voru án MRD <sup>c</sup> ; tíðni <sup>d</sup> (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
tvíhliða p-gildi < 0,0001		
	<b>BESPONSA (N=164)</b>	<b>HIDAC, FLAG eða MXN/Ara-C (N=162)</b>
Miðgildi heildarlifunar; mánuðir [95% CI]	7,7 [6,0 til 9,2]	6,2 [4,7 til 8,3]
Áhættuhlutfall [95% CI] = 0,751 [0,588-0,959] tvíhliða p-gildi = 0,0210		
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms <sup>e,f</sup> ; mánuðir [95% CI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
Áhættuhlutfall [95% CI] = 0,450 [0,348-0,581] tvíhliða p-gildi < 0,0001		
Miðgildi lengdar sjúkdómshlés <sup>g</sup> ; mánuðir [95% CI]	3,7 [2,8 til 4,6]	0,0 [-;-]
Áhættuhlutfall [95% CI] = 0,471 [0,366-0,606] tvíhliða p-gildi < 0,0001		

Skammstafanir: Ara-C=cýtarabín; CI=öryggisbil; CR=fullt sjúkdómshlé; CRi=fullt sjúkdómshlé en breytingar á blóðmynd gengu ekki að fullu til baka; FLAG=flúdarabín + cýtarabín + kyrningavaxtarþáttur; HIDAC=cýtarabín í stórum skömmtum; HSCT= stofnfrumuígræðslu; MRD=lágmarks sjúkdómsleifar; MXN=mitoxantrón; N/n=fjöldi sjúklinga.

<sup>a</sup> CR samkvæmt óháðu matsnefndinni var skilgreint sem < 5% kímfrumur í beinmerg og engar hvítblæðiskímfrumur í útæðablóði, fullkomin endurheimt blóðfrumufjölda (blóðflögur  $\geq 100 \times 10^9/l$  og heildarfjöldi daufkyrninga  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) og hjöðnun sjúkdóms utanmergs.

<sup>b</sup> CRi samkvæmt óháðu matsnefndinni var skilgreint sem < 5% kímfrumur í beinmerg og engar hvítblæðiskímfrumur í útæðablóði, endurheimt blóðfrumufjölda að hluta (blóðflögur <  $100 \times 10^9/l$  og heildarfjöldi daufkyrninga <  $1 \times 10^9/l$ ) og hjöðnun sjúkdóms utanmergs.

<sup>c</sup> Sjúklingar töldust vera án lágmarks sjúkdómsleifa (MRD) ef hlutfall hvítblæðisfrumna af heilkjarna frumum

- í beinmerg var  $< 1 \times 10^{-4}$  ( $< 0,01\%$ ), samkvæmt frumuflæðisjárskoðun.
- <sup>d</sup> Tíðni var skilgreind sem fjöldi sjúklinga sem töldust vera án lágmarks sjúkdómsleifa deilt með heildarfjölda sjúklinga sem náðu CR/CRi, samkvæmt óháðu matsnefndinni.
  - <sup>e</sup> Lífun án versnunar sjúkdóms var skilgreind sem tími frá slembiröðun til fyrsta tilviks einhvers af eftirtöldu: dauði, sjúkdómsframvinda (þ.m.t. hlutlæg framvinda, bakslag eftir CR/CRi, meðferð hætt vegna almennt versnandi heilsufars) og upphaf nýrrar undirbúningsmeðferðar eða stofnfrumuígræðslu eftir meðferð án þess að CR/CRi hafi náðst.
  - <sup>f</sup> Samkvæmt hefðbundinni skilgreiningu á lífun án versnunar sjúkdóms. Þ.e. tími frá dagsetningu slembiröðunar fram til þess af eftirtöldu sem fyrst kom fyrir: andlát eða versnandi sjúkdómur (þ.m.t. hlutlæg versnun og endurkoma sjúkdóms eftir CR/CRi), var áhættuhlutfallið 0,568 (tvíhliða p-gildi=0,0002) og var miðgildi lífunar án versnunar sjúkdóms 5,6 mánuðir hjá hópnum sem fékk BESPONSA og 3,7 mánuðir hjá hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda.
  - <sup>g</sup> Lengd sjúkdómshlés var skilgreind sem tími frá því að CR<sup>a</sup> eða CRi<sup>b</sup> var fyrst náð að mati rannsakanda þar til atvik sem markaði lok lífunar án versnunar sjúkdóms var skráð eða sjúklingur tekinn úr þýðinu við lok eftirfylgnitíma, ef ekkert slíkt atvik var skráð. Greining var byggð á því þýði sem ætlunin var að meðhöndla (ITT), þar sem atvik sem markaði lok lífunar án versnunar sjúkdóms var skráð hjá sjúklingum sem ekki fóru í sjúkdómshlé og lengd sjúkdómshlés skráð sem núll.

Meðal þeirra 218 sjúklinga sem upphaflega var slembiraðað, náðu 64/88 sjúklingum (73%) sem fengu BESPONSA og svöruðu meðferðinni að mati óháðu matsnefndarinnar CR/CRi í lotu 1 og 21/88 sjúklingum (24%) í lotu 2. Ekki náðu fleiri þeirra sjúklinga sem fengu BESPONSA CR/CRi eftir lotu 3.

Niðurstöður varðandi CR/CRi og hvort sjúklingar voru án MRD, hjá þeim 218 sjúklingum sem upphaflega var slembiraðað, voru í samræmi við þær niðurstöður sem sást hjá öllum 326 sjúklingum sem var slembiraðað.

Meðal allra 326 sjúklinga sem var slembiraðað voru líkur á lífun eftir 24 mánuði 22,8% hjá sjúklingum sem fengu BESPONSA en 10% hjá sjúklingum sem fengu krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda.

Alls gengust 79/164 sjúklingum (48,2%) í hópnum sem fékk BESPONSA og 36/162 sjúklingum (22,2%) í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferðina. Þar á meðal voru 70 sjúklingar í hópnum sem fékk BESPONSA og 18 sjúklingar í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda sem gengust undir stofnfrumuígræðslu strax að meðferð lokinni. Hjá þeim sjúklingum sem gengust undir stofnfrumuígræðslu strax að meðferð lokinni var miðgildi tímans frá síðasta skammti af inotuzumab ozogamicini fram að stofnfrumuígræðslu 4,8 vikur (á bilinu 1-19 vikur). Hjá sjúklingum sem gengust undir stofnfrumuígræðslu sást lengri heildarlífur í hópnum sem fékk BESPONSA en í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda. Þó tíðni dauðsfalla fljótlega eftir stofnfrumuígræðslu (á degi 100) væri hærri í hópnum sem fékk BESPONSA, voru merki um að BESPONSA lengdi lífun til lengri tíma lítið. Hjá sjúklingum sem gengust undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferðina var miðgildi heildarlífunar 11,9 mánuðir (95% öryggismörk 9,2; 20,6) í hópnum sem fékk BESPONSA en 19,8 mánuðir (95% öryggismörk 14,6; 26,7) í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda. Í mánuði 24 voru líkur á lífun 38,0% (95% öryggismörk 27,4; 48,5) í hópnum sem fékk BESPONSA en 35,5% (95% öryggismörk 20,1; 51,3) í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda. Ennfremur voru líkur á lífun eftir 24 mánuði 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) hjá sjúklingum sem gengust undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferðina samanborið við 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) hjá sjúklingum sem gengust ekki undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferðina í BESPONSA hópnum.

BESPONSA bætti heildarlífur samanborið við krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakanda með tilliti til allra lagskiptingarþátta, þ.m.t. lengd fyrsta sjúkdómshlés  $\geq 12$  mánuðir, 1 lokameðferðarúrræði (salvage 1 status) og aldur við slembiröðun  $< 55$  ára. Einnig kom fram leitni til betri heildarlífunar með BESPONSA hjá sjúklingum með aðra forspárþætti (Ph<sup>-</sup>, engin fyrri stofnfrumuígræðslu,  $\geq 90\%$  CD22-jákvæðar hvítblæðiskímfrumur við upphaf meðferðar, engar kímfrumur í útæðablóði við upphaf meðferðar og hemóglóbín við upphaf meðferðar  $\geq 10$  g/dl, samkvæmt könnunargreiningum). Heildarlífur sjúklinga með umröðun erfðaefnis sem tengist hvítblæði af blönduðum uppruna (mixed-lineage leukaemia, MLL), þ.m.t. t(4;11) tilfærslu, sem eru almennt með minni CD22-tjáningu



fyrir meðferð, var styttri eftir meðferð með BESPONSA eða krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakandans.

Stigun virkni og einkenna samkvæmt flestum kvörðum sem sjúklingar skráðu og tilkynntu sjálfir var BESPONSA í vil, borið saman við krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakandans. Samkvæmt því sem sjúklingar skráðu sjálfir með EORTC QLQ-C30 spurningalistanum (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire) var meðaltal metinnar stigunar eftir upphaf rannsóknarinnar marktækt betra fyrir BESPONSA en fyrir krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakandans að því er varðar virkni í starfi (64,7 á móti 53,4; framfarastig lágt), líkamlega virkni (75,0 á móti 68,1; framfarastig lágt), félagslega virkni (68,1 á móti 59,8; framfarastig miðlungs) og skerta matarlyst (17,6 á móti 26,3; framfarastig lágt). Fram kom leitni BESPONSA í vil, framfarastig lágt, fyrir meðaltal metinnar stigunar eftir upphaf rannsóknarinnar að því er varðar almennt heilsufar/lífsgæði (QoL) (62,1 á móti 57,8), vitræna starfsemi (85,3 á móti 82,5), mæði (14,7 á móti 19,4;), niðurgang (5,9 á móti 8,9;), þreytu (35,0 á móti 39,4). Fram kom leitni BESPONSA í vil fyrir meðaltal metinnar stigunar eftir upphaf rannsóknarinnar í (EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D)) spurningalistanum að því er varðar EQ-5D stig (0,80 á móti 0,76; mikilvægi mismunar vegna krabbameins í lágmarki = 0,06).

*Sjúklingar með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð sem hafa áður fengið 2 eða fleiri meðferðir við sjúkdómnum - rannsókn 2*

Öryggi og verkun BESPONSA voru metin í opinni, fjölsetra, 1./2. stigs rannsókn þar sem allir fengu sömu meðferð (rannsókn 2). Gjaldgengir sjúklingar voru  $\geq 18$  ára með brátt B-frumuforvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð.

Af 93 sjúklingum sem voru skimaðir var 72 sjúklingum úthlutað rannsóknarlyfi og fengu þeir meðferð með BESPONSA. Miðgildi aldurs var 45 ár (á bilinu 20-79); hjá 76,4% hafði verið beitt  $\geq 2$  lokameðferðarúrreðum (salvage status  $\geq 2$ ); 31,9% höfðu áður gengist undir stofnfrumuígræðslu og 22,2% voru Ph<sup>+</sup>. Algengustu ástæður þess að meðferð var hætt voru: framvinda/endurkoma sjúkdóms (30 [41,7%]), ónæmur sjúkdómur (4 [5,6%]); stofnfrumuígræðslu (18 [25,0%]) og meintilvik (13 [18,1%]).

Í 1. stigs hluta rannsóknarinnar fengu 37 sjúklingar BESPONSA í heildarskammti sem nam 1,2 mg/m<sup>2</sup> (n=3), 1,6 mg/m<sup>2</sup> (n=12) eða 1.8 mg/m<sup>2</sup> (n=22). Ráðlagður BESPONSA skammtur var ákvarðaður 1,8 mg/m<sup>2</sup>/lotu, gefinn í 0,8 mg/m<sup>2</sup> skammti á degi 1 og 0,5 mg/m<sup>2</sup> á degi 8 og degi 15 í 28 daga meðferðarlotu, með skammtaminnkun þegar CR/CRi var náð.

Í 2. stigs hluta rannsóknarinnar þurftu sjúklingar að hafa fengið a.m.k. 2 fyrri meðferðir við bráðu eitilfrumuhvítblæði og sjúklingar með brátt Ph<sup>+</sup> B-frumu eitilfrumuhvítblæði þurftu að hafa gengist undir a.m.k. eina meðferð með týrósínkínasa hemli sem hafði brugðist. Af 9 sjúklingum með brátt Ph<sup>+</sup> B-frumu eitilfrumuhvítblæði hafði 1 sjúklingur fengið eina fyrri meðferð með týrósínkínasa hemli og 1 sjúklingur hafði ekki áður fengið meðferð með týrósínkínasa hemli.

Í töflu 7 eru niðurstöður varðandi verkun í þessari rannsókn.

**Tafla 7. Rannsókn 2: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem höfðu fengið 2 eða fleiri meðferðir við sjúkdómnum**

	BESPONSA (N=35)
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
Miðgildi lengdar sjúkdómshlés <sup>f</sup> ; mánuðir [95% CI]	2,2 [1,0 til 3,8]

**Tafla 7. Rannsókn 2: Niðurstöður varðandi verkun hjá sjúklingum  $\geq 18$  ára með brátt B-frumu forvera eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð, sem höfðu fengið 2 eða fleiri meðferðir við sjúkdómnum**

	<b>BESPONSA (N=35)</b>
Sjúklingar sem náðu CR/CRi og voru án MRD <sup>c</sup> ; tíðni <sup>d</sup> (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
Miðgildi lifunar án versunar sjúkdóms <sup>e</sup> ; mánuðir [95% CI]	3,7 [2,6 til 4,7]
Miðgildi heildarlifunar; mánuðir [95% CI]	6,4 [4,5 til 7,9]

Skammstafanir: CI=öryggisbil; CR=fullt sjúkdómshlé; CRi=fullt sjúkdómshlé en breytingar á blóðmynd gengu ekki að fullu til baka; HSCT=stofnfrumuígræðsla; MRD=lágmarks sjúkdómsleifar; N/n=fjöldi sjúklinga.

<sup>a, b, c, d, e, f</sup> Sjá skilgreiningar í töflu 6 (að því undanskildu að CR/CRi var ekki metið af óháðri matsnefnd í rannsókn 2).

Í 2. stigs hluta rannsóknarinnar gengust 8/35 sjúklingum (22,9%) undir stofnfrumuígræðslu eftir meðferðina.

### Börn

Lyfjastofnun Evrópu hefur frestað kröfu um að lagðar séu fram niðurstöður úr rannsóknum á BESPONSA hjá einum eða fleiri undirhópum barna við meðferð við bráðu eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð (sjá upplýsingar í kafla 4.2 um notkun handa börnum).

### **5.2 Lyfjahlvörð**

Hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem er endurkomið eða svarar ekki meðferð, sem fengu meðferð með inotuzumab ozogamicini í ráðlögðum upphafsskömmtum sem námu 1,8 mg/m<sup>2</sup>/lotu (sjá kafla 4.2), var jafnvægi í útsetningu náð í lotu 4. Meðal (SD) hámarksstyrkur (C<sub>max</sub>) inotuzumab ozogamicins í sermi var 308 ng/ml (362). Meðal (SD) heildarflatarmál undir þéttnikúrfu (AUC) samkvæmt líkani í hverri lotu við jafnvægi var 100 míkrog•klst./ml (32,9).

### Dreifing

*In vitro* var binding N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs við plasmaprótein í mönnum u.þ.b. 97%. *In vitro* er N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð hvarfefni P-glykópróteins (P-gp). Í mönnum er heildardreifingarrúmmál inotuzumab ozogamicins u.þ.b. 12 l.

### Umbrot

*In vitro* umbrotnaði N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíð aðallega fyrir tilstilli afoxunar sem er ekki af völdum ensíma. Í mönnum var þéttni N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetýlhýdrasíðs í sermi yfirleitt fyrir neðan magngreiningarmörk (50 pg/ml), en stök tilvik mælanlegs magns af ótengdu calicheamicíni allt að 276 pg/ml komu fram hjá sumum sjúklingum.

### Brotthvarf

Lyfjahlvörfum inotuzumab ozogamicins var vel lýst með tveggja hólfa líkani þar sem úthreinsun var bæði línuleg og tímaháð. Hjá 234 sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð var úthreinsun inotuzumab ozogamicins í jafnvægi 0,0333 l/klst. og endanlegur helmingunartími brotthvarfs (t<sub>1/2</sub>) í lok lotu 4 var u.þ.b. 12,3 dagar. Eftir gjöf endurtekinna skammta kom fram 5,3 föld uppsöfnun inotuzumab ozogamicins milli lotu 1 og 4.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 765 sjúklingum hefur líkamsyfirborð marktæk áhrif á dreifingu og brotthvarf inotuzumab ozogamicins. Skammturinn af inotuzumab ozogamicini er reiknaður út frá líkamsyfirborði (sjá kafla 4.2).

#### Aldur, kynþáttur og kyn

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum höfðu aldur, kynþáttur eða kyn ekki marktæk áhrif á dreifingu og brotthvarf inotuzumab ozogamicins.

#### Skert lifrarstarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum inotuzumab ozogamicins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 765 sjúklingum, var úthreinsun inotuzumab ozogamicins hjá sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í flokki B1 (heildargallrauði  $\leq$  ULN og AST  $>$  ULN; n=133) eða B2 (heildargallrauði  $>$  1,0-1,5  $\times$  ULN og AST á hvaða stigi sem er; n=17) samkvæmt skilgreiningu NCI ODWG (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group), svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega lifrarstarfsemi (heildargallrauði/AST  $\leq$  ULN; n=611) (sjá kafla 4.2). Hjá 3 sjúklingum með skerta lifrarstarfsemi í flokki C samkvæmt NCI ODWG (heildargallrauði  $>$  1,5-3  $\times$  ULN og AST á hvaða stigi sem er) og 1 sjúklingi með skerta lifrarstarfsemi í flokki D samkvæmt NCI ODWG (heildargallrauði  $>$ 3  $\times$  ULN og AST á hvaða stigi sem er), virtist úthreinsun inotuzumab ozogamicins ekki vera minnkuð.

#### Skert nýrnastarfsemi

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á lyfjahvörfum inotuzumab ozogamicins hjá sjúklingum með skerta nýrnastarfsemi.

Samkvæmt þýðisgreiningu á lyfjahvörfum hjá 765 sjúklingum var úthreinsun inotuzumab ozogamicin hjá sjúklingum með vægt skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr}$  60-89 ml/mín.; n=237), miðlungi skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr}$  30-59 ml/mín.; n=122) eða alvarlega skerta nýrnastarfsemi ( $CL_{cr}$  15-29 ml/mín.; n=4) svipuð og hjá sjúklingum með eðlilega nýrnastarfsemi ( $CL_{cr} \geq$  90 ml/mín.; n=402) (sjá kafla 4.2). Notkun inotuzumab ozogamicins hjá sjúklingum með nýrnasjúkdóm á lokastigi hefur ekki verið rannsökuð (sjá kafla 4.2).

#### Raflífeðlisfræði hjartans

Lyfjahvarfa-/lyfhrifafræðilegt mat benti til fylgni milli aukins styrks inotuzumab ozogamicins í sermi og lengingar QTc-bils hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði og non-Hodgkins eitilfrumukrabbamein. Miðgildi (efri mörk 95% CI) breytinga á QTcF við  $C_{max}$  styrk sem var meiri en meðferðarstyrkur var 3,87 msek. (7,54 msek.).

Í slembiraðaðri klínískri rannsókn hjá sjúklingum með brátt eitilfrumuhvítblæði sem var endurkomið eða svaraði ekki meðferð (rannsókn 1) mældist hámarks lenging QTcF-bils um  $\geq$  30 msek. frá upphaflegu gildi hjá 30/162 sjúklingum (19%) og  $\geq$  60 msek. hjá 4/162 sjúklingum (3%) í hópnum sem fékk inotuzumab ozogamicin, samanborið við 18/124 (15%) og 3/124 sjúklingum (2%) í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakandans, tilgreint í sömu röð. Lenging QTcF-bils um  $>$  450 msek. og  $>$ 500 msek. kom fram hjá 26/162 (16%) og ekki neinum sjúklingi í hópnum sem fékk inotuzumab ozogamicin samanborið við 12/124 (10%) og 1/124 sjúklingum (1%) í hópnum sem fékk krabbameinslyfjameðferð að vali rannsakandans, tilgreint í sömu röð (sjá kafla 4.8).

### 5.3 Forklínískar upplýsingar

#### Eiturverkun vegna endurtekinnna skammta

Í dýrum voru helstu marklíffærin m.a. lifur, beinmergur og líffæri í eitlakerfi með tengdum breytingum á blóðmynd, nýru og taugakerfi. Aðrar breytingar sem fram komu voru m.a. áhrif á æxlunarfæri hjá karl- og kvendýrum (sjá neðar) og foræxlis- og æxlisskemmdir í lifur (sjá neðar). Flest áhrif voru afturkræf að hluta eða öllu leyti, nema áhrif á lifur og taugakerfi. Ekki er vitað hvort óafturkræf áhrif á dýr hafa þýðingu fyrir menn.

#### Eiturverkanir á erfðæfni

Inotuzumab ozogamicin var litningasundrandi í beinmerg í karlkyns músum *in vivo*. Það er í samræmi við þekkta örvun DNA-rofs af völdum calicheamicíns. N-asetýl-gamma-calicheamicín tvímetylhýdrasið (frumueyðandi efnið sem losnar frá inotuzumab ozogamicini) hafði stökkbreytandi áhrif í Ames stökkbreytingaprófi í bakteríum *in vitro*.

#### Krabbameinsvaldandi áhrif

Engar formlegar rannsóknir hafa verið gerðar á hugsanlegum krabbameinsvaldandi áhrifum inotuzumab ozogamicíns. Í rannsóknum á eiturverkun sáust fjölgun sporöskjufrumna (oval cell hyperplasia), breytt sjúkdómshreiður (hepatocellular foci) og kirtilæxli í lifur hjá rottum við útsetningu sem nam u.þ.b. 0,3 sinnum klínískri útsetningu fyrir menn, samkvæmt AUC. Í 1 apa sást sjúkdómshreiður í lifur við útsetningu sem nam u.þ.b. 3,1 sinnum klínískri útsetningu fyrir menn, samkvæmt AUC, í lok 26 vikna lyfjagjafartímabilsins. Ekki er vitað hvort þessar niðurstöður í dýrarannsóknum hafa þýðingu fyrir menn.

#### Eiturverkun á æxlun

Þegar kvenkyns rottum var gefið inotuzumab ozogamicin í skömmtum sem höfðu eiturverkun á móður (u.þ.b. 2,3 sinnum klínísk útsetning fyrir menn, samkvæmt AUC) fyrir mökun og á fyrstu viku meðgöngu, olli það eiturverkun á fóstur og fósturvísa, meðal annars aukinni fósturvisnun og fækkun lífvænlegra fóstura. Skammtar sem höfðu eiturverkun á móður (u.þ.b. 2,3 sinnum klínísk útsetning fyrir menn, samkvæmt AUC) ollu einnig skertum fósturvexti, m.a. minni fósturþyngd og seinkaðri beinmyndun. Einnig kom fram lítilsháttar skerðing fósturvaxtar hjá rottum við útsetningu sem nam u.þ.b. 0,4 sinnum klínískri útsetningu fyrir menn samkvæmt AUC (sjá kafla 4.6).

Niðurstöður úr forklínískum rannsóknum benda til þess að inotuzumab ozogamicin geti skert starfsemi æxlunarfæra og frjósemi hjá körlum og konum (sjá kafla 4.6). Í rannsóknum á eiturverkun við endurtekna skammta hjá rottum og öpum komu fram áhrif á æxlunarfæri kvenkyns dýra, m.a. visnun eggjastokka, legs, legganga og mjólkurkirtla. Mörk merkjanlegra, skaðlegra áhrifa (NOAEL) fyrir áhrif á æxlunarfæri kvendýra var u.þ.b. 2,2 klínísk útsetning fyrir menn, samkvæmt AUC, hjá rottum og 3,1 sinnum klínísk útsetning fyrir menn, samkvæmt AUC, hjá öpum. Í rannsóknum á eiturverkun við endurtekna skammta hjá rottum komu fram áhrif á æxlunarfæri karlkyns dýra, m.a. hrörmun eistna, sem tengdist fækkun sáðfrumna, og visnun blöðruhálskirtils og sáðblöðru. Ekki voru ákvörðuð mörk merkjanlegra, skaðlegra áhrifa (NOAEL) fyrir áhrif á æxlunarfæri karldýra, sem komu fram við u.þ.b. 0,3 sinnum klínískri útsetningu fyrir menn, samkvæmt AUC.

## 6. LYFJAGERÐARFRÆÐILEGAR UPPLÝSINGAR

### 6.1 Hjálparefni

Súkrósi  
Pólýsorbat 80  
Natríumklóríð  
Trometamín

### 6.2 Ósamrýmanleiki

Ekki má blanda þessu lyfi saman við önnur lyf en þau sem nefnd eru í kafla 6.6, því rannsóknir á samrýmanleika hafa ekki verið gerðar.

### 6.3 Geymsluþol

#### Óopnað hettuglas

5 ár.

#### Blönduð lausn

BESPONSA inniheldur engin bakteríuhemjandi rotvarnarefni. Blandaða lausn verður að nota strax. Ef ekki er hægt að nota blandaða lausn strax, má geyma hana í allt að 4 klst. í kæli (2°C - 8°C). Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

#### Þynnt lausn

Þynnta lausn verður að nota strax eða geyma hana við stofuhita (20°C - 25°C) eða í kæli (2°C - 8°C). Ekki á að líða lengri tími en ≤8 klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en ≤4 klukkustundir frá blöndun að þynningu. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

### 6.4 Sérstakar varúðarreglur við geymslu

Geymið í kæli (2°C - 8°C).  
Má ekki frjósa.  
Geymið í upprunalegum umbúðum til varnar gegn ljósi.

Geymsluskilyrði eftir blöndun og þynningu, sjá kafla 6.3.

### 6.5 Gerð íláts og innihald

Hettuglas úr gulbrúnu gleri af tegund I, með tappa úr klóróbútýlgúmmíi og herptu innsigli með smelluloki, sem inniheldur 1 mg af dufti.

Hver askja inniheldur 1 hettuglas.

### 6.6 Sérstakar varúðarráðstafanir við förgun og önnur meðhöndlun

#### Leiðbeiningar um blöndun, þynningu og lyfjagjöf

Nota á viðeigandi smitgát við blöndun og þynningu lyfsins. Inotuzumab ozogamicin (sem hefur eðlismassann 1,02 g/ml við 20°C/68°F) er ljósnæmt og þarf að verja það gegn útfjólubláu ljósi við blöndun, þynningu og lyfjagjöf.

Ekki á að líða lengri tími en  $\leq 8$  klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en  $\leq 4$  klukkustundir frá blöndun að þynningu.

### Blöndun

- Reiknið út skammtinn (mg) og þann fjölda hettuglása með BESPONSA sem þarf til.
- Leysið innihald hvers 1 mg hettuglass upp í 4 ml af vatni fyrir stungulyf, en við það fæst einnota BESPONSA lausn sem inniheldur 0,25 mg/ml.
- Snúið hettuglasinu varlega í hringi til að auðvelda leysingu. Má ekki hrista.
- Skoðið blandaða lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Blönduð lausn verður að vera tær eða örllítið skýjuð, litlaus og nánast alveg laus við sýnilegar agnir. Ef vart verður við agnir eða mislitun má ekki nota lyfið.
- BESPONSA inniheldur engin bakteríuhemjandi rotvarnarefni. Blandaða lausn verður að nota strax. Ef ekki er hægt að nota blandaða lausn strax, má geyma hana í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ) í allt að 4 klst. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

### Þynning

- Reiknið út það rúmmál af blandaðri lausn sem þarf til að fá viðeigandi skammt, miðað við líkamasyfirborð sjúklingsins. Dragið það magn upp úr hettuglasinu (-glösunum) með sprautu. Verjið gegn ljósi. Fargið ónotaðri blandaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.
- Bætið blandaðri lausninni í innrennslisilát með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, þannig að heildarrúmmál verði 50 ml. Endanlegur styrkur á að vera á bilinu 0,01 til 0,1 mg/ml. Verjið gegn ljósi. Ráðlagt er að nota ílát úr pólývínýlklóríði (PVC) (með eða án tví(2-etylhexýl)þalats [DEHP]), pólýólefini (pólýprópýleni og/eða pólýetýleni) eða etýlen vínýl asetati (EVA).
- Snúið ílátinu með innrennslislyfinu varlega á hvolf til að blanda þynntu lausnina. Má ekki hrista.
- Þynnta lausn verður að nota strax eða geyma hana við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ) eða í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ). Ekki á að líða lengri tími en  $\leq 8$  klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en  $\leq 4$  klukkustundir frá blöndun að þynningu. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

### Lyfjagjöf:

- Ef þynnt lausn er geymd í kæli ( $2^{\circ}\text{C}$  -  $8^{\circ}\text{C}$ ) verður hún að ná stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ) með því að vera við það hitastig í um það bil 1 klst. áður en hún er gefin.
- Ekki er þörf á að sía þynntu lausnina. Ef þynnt lausn er síuð er ráðlagt að nota síur úr pólýetersúlfóni (PES), pólývínýliden flúoríði (PVDF) eða vatnssæknu pólýsúlfóni (HPS). Ekki má nota síur úr næloni eða blönduðum sellulósaester (MCE).
- Verjið innrennslispokann gegn ljósi með því að nota hlíf sem útilokar útfjólublátt ljós (þ.e. dökkgula, dökkbrúna eða græna poka eða álþynnu) meðan á innrennslinu stendur. Ekki þarf að verja innrennslislöngurnar gegn ljósi.
- Gefa á þynntu lausnina með innrennsli á 1 klst. með innrennslisraða sem nemur 50 ml/klst. við stofuhita ( $20^{\circ}\text{C}$  -  $25^{\circ}\text{C}$ ). Verjið gegn ljósi. Mælt er með innrennslislöngum úr PVC (með eða án DEHP), pólýólefini (pólýprópýleni og/eða pólýetýleni) eða pólýbútadíeni.

Ekki má blanda BESPONSA við önnur lyf eða gefa það í sama innrennsli og önnur lyf.

Í töflu 8 eru geymslutími og geymsluaðstæður fyrir blöndun, þynningu og gjöf BESPONSA.

**Tafla 8. Geymslutími og geymsluaðstæður fyrir blandaða og þynnta BESPONSA-lausn**

← Hámærkstími frá blöndun til loka lyfjagjafar ≤ 8 klst. <sup>a</sup> →		
Blönduð lausn	Þynnt lausn	
	Eftir að þynning er hafin	Lyfjagjöf
Notið blandaða lausnina tafarlaust eða eftir að hún hefur verið geymd í kæli (2°C - 8°C) í allt að 4 klst. Verjið gegn ljósi. Má ekki frjósa.	Notið þynnta lausnina tafarlaust eða eftir að hún hefur verið geymd við stofuhita (20°C - 25°C) eða í kæli (2°C - 8°C). Ekki á að líða lengri tími en ≤ 8 klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en ≤ 4 klukkustundir frá blöndun að þynningu. Verjið gegn ljósi. Má ekki frjósa.	Ef þynnt lausnin er geymd í kæli (2°C - 8°C) á að láta hana ná stofuhita (20°C - 25°C) með því að vera við það hitastig í um það bil 1 klst. fyrir lyfjagjöf. Gefa á þynnta lausnina með innrennsli á 1 klst. með innrennslishraða sem nemur 50 ml/klst. við stofuhita (20°C - 25°C). Verjið gegn ljósi.

<sup>a</sup> Með ≤ 4 klst milli blöndunar og þynningar.

### Förgun

BESPONSA er eingöngu einnota.

Farga skal öllum lyfjaleifum og/eða úrgangi í samræmi við gildandi reglur.

## 7. MARKAÐSLEYFISHAFI

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

## 8. MARKAÐSLEYFISNÚMER

EU/1/17/1200/001

## 9. DAGSETNING FYRSTU ÚTGÁFU MARKAÐSLEYFIS / ENDURNÝJUNAR MARKAÐSLEYFIS

Dagsetning fyrstu útgáfu markaðsleyfis: 29. júní 2017

## 10. DAGSETNING ENDURSKOÐUNAR TEXTANS

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu <http://www.ema.europa.eu>.

## **VIÐAUKI II**

- A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**
- B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**
- C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**
- D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**



**A. FRAMLEIÐENDUR LÍFFRÆÐILEGRA VIRKRA EFNA OG FRAMLEIÐENDUR SEM ERU ÁBYRGIR FYRIR LOKASAMÞYKKT**

Heiti og heimilisfang framleiðenda líffræðilegra virkra efna

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

Heiti og heimilisfang framleiðenda sem eru ábyrgir fyrir lokasamþykkt

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

**B. FORSENDUR FYRIR, EÐA TAKMARKANIR Á, AFGREIÐSLU OG NOTKUN**

Ávísun lyfsins er háð sérstökum takmörkunum (sjá viðauka I: Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

**C. AÐRAR FORSENDUR OG SKILYRÐI MARKAÐSLEYFIS**

• **Samantektir um öryggi lyfsins (PSUR)**

Skilyrði um hvernig leggja skal fram samantektir um öryggi lyfsins koma fram í lista yfir viðmiðunardagsetningar Evrópusambandsins (EURD lista) sem gerð er krafa um í grein 107c(7) í tilskipun 2001/83/EB og öllum síðari uppfærslum sem birtar eru í evrópsku lyfjavefgáttinni.

Markaðsleyfishafi skal leggja fram fyrstu samantektina um öryggi lyfsins innan 6 mánaða frá útgáfu markaðsleyfis.

**D. FORSENDUR EÐA TAKMARKANIR ER VARÐA ÖRYGGI OG VERKUN VIÐ NOTKUN LYFSINS**

• **Áætlun um áhættustjórnun**

Markaðsleyfishafi skal sinna lyfjagátaraðgerðum sem krafist er, sem og öðrum ráðstöfunum eins og fram kemur í áætlun um áhættustjórnun í kafla 1.8.2 í markaðsleyfinu og öllum uppfærslum á áætlun um áhættustjórnun sem ákveðnar verða.

Leggja skal fram uppfærða áætlun um áhættustjórnun:

- Að beiðni Lyfjastofnunar Evrópu.
- Þegar áhættustjórnunarkerfinu er breytt, sérstaklega ef það gerist í kjölfar þess að nýjar upplýsingar berast sem geta leitt til mikilvægra breytinga á hlutfalli ávinnings/áhættu eða vegna þess að mikilvægur áfangi (tengdur lyfjagát eða lágmörkun áhættu) næst.

**VIÐAUKI III**  
**ÁLETRANIR OG FYLGISEDILL**

## **A. ÁLETRANIR**

**UPPLÝSINGAR SEM EIGA AÐ KOMA FRAM Á YTRI UMBÚÐUM**

**YTRI ASKJA**

**1. HEITI LYFS**

BESPONSA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
inotuzumab ozogamicin

**2. VIRK(T) EFNI**

Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af inotuzumab ozogamicini.  
Eftir blöndun inniheldur hvert hettuglas 0,25 mg/ml af inotuzumab ozogamicini.

**3. HJÁLPAFNI**

Súkrósi  
Pólýsorbit 80  
Natríumklóríð  
Trometamín

**4. LYFJAFORM OG INNIHALD**

Stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn  
1 hettuglas  
1 mg

**5. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

Lesið fylgiseðilinn fyrir notkun.  
**i.v. innrennslis eftir blöndun og þynningu.**  
Eingöngu einnota.

**6. SÉRSTÖK VARNADARORÐ UM AÐ LYFIÐ SKULI GEYMT ÞAR SEM BÖRN  
HVORKI NÁ TIL NÉ SJÁ**

Geymið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

**7. ÖNNUR SÉRSTÖK VARNADARORÐ, EF MEÐ ÞARF**

**8. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**9. SÉRSTÖK GEYMSLUSKILYRÐI**

Geymið í kæli.

**Má ekki frjósa.**

Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.

**10. SÉRSTAKAR VARÚÐARRÁÐSTAFANIR VIÐ FÖRGUN LYFJALEIFA EÐA ÚRGANGS VEGNA LYFSINS ÞAR SEM VIÐ Á**

**11. NAFN OG HEIMILISFANG MARKAÐSLEYFISHAFA**

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

**12. MARKAÐSLEYFISNÚMER**

EU/1/17/1200/001

**13. LOTUNÚMER**

Lot

**14. AFGREIÐSLUTILHÖGUN**

**15. NOTKUNARLEIÐBEININGAR**

**16. UPPLÝSINGAR MEÐ BLINDRALETRI**

Fallist hefur verið á rök fyrir undanþágu frá kröfu um blindraletur.

**17. EINKVÆMT AUÐKENNI – TVÍVÍTT STRIKAMERKI**

Á pakkningunni er tvívítt strikamerki með einkvæmu auðkenni.

**18. EINKVÆMT AUÐKENNI – UPPLÝSINGAR SEM FÓLK GETUR LESIÐ**

PC  
SN  
NN

**LÁGMARKSUPPLÝSINGAR SEM SKULU KOMA FRAM Á INNRI UMBÚÐUM LÍTILLA EININGA**

**HETTUGLAS**

**1. HEITI LYFS OG ÍKOMULEIÐ(IR)**

BESPONSA 1 mg stofn fyrir þykkni  
inotuzumab ozogamicin  
**i.v. innrennsli eftir blöndun og þynningu**

**2. AÐFERÐ VIÐ LYFJAGJÖF**

Eingöngu einnota.

**3. FYRNINGARDAGSETNING**

EXP

**4. LOTUNÚMER**

Lot

**5. INNIHALD TILGREINT SEM ÞYNGD, RÚMMÁL EÐA FJÖLDI EININGA**

**6. ANNAD**

## **B. FYLGISEDILL**

## Fylgiseðill: Upplýsingar fyrir notanda lyfsins

### BESPONSA 1 mg stofn fyrir innrennslisþykkni, lausn inotuzumab ozogamicin

▼ Þetta lyf er undir sérstöku eftirliti til að nýjar upplýsingar um öryggi lyfsins komist fljótt og örugglega til skila. Allir geta hjálpað til við þetta með því að tilkynna aukaverkanir sem koma fram. Aftast í kafla 4 eru upplýsingar um hvernig tilkynna á aukaverkanir.

#### Lesið allan fylgiseðilinn vandlega áður en byrjað er að nota lyfið. Í honum eru mikilvægar upplýsingar.

- Geymið fylgiseðilinn. Nauðsynlegt getur verið að lesa hann síðar.
- Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum.
- Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Sjá kafla 4.

#### Í fylgiseðlinum eru eftirfarandi kaflar

1. Upplýsingar um BESPONSA og við hverju það er notað
2. Áður en byrjað er að nota BESPONSA
3. Hvernig nota á BESPONSA
4. Hugsanlegar aukaverkanir
5. Hvernig geyma á BESPONSA
6. Pakkningar og aðrar upplýsingar

### 1. Upplýsingar um BESPONSA og við hverju það er notað

Virka innihaldsefnið í BESPONSA er inotuzumab ozogamicin. Það er í flokki lyfja sem beinast gegn krabbameinsfrumum. Slík lyf kallast æxlishefjandi lyf.

BESPONSA er notað til meðferðar hjá fullorðnum með brátt eitilfrumuhvítblæði. Brátt eitilfrumuhvítblæði er tegund blóðkrabbameins þar sem hvít blóðkorn eru of mörg. BESPONSA er ætlað til meðferðar við bráðu eitilfrumuhvítblæði hjá fullorðnum sjúklingum þegar aðrar meðferðir hafa verið reyndar en hafa ekki borið árangur.

BESPONSA verkar með því að bindast próteini sem nefnist CD22 og er að finna á yfirborði eitilfrumuhvítblæðisfrumna. Þegar lyfið hefur bundist eitilfrumuhvítblæðisfrumunum flytur það efni inn í þær sem hefur áhrif á DNA í frumunum og að lokum drepur þær.

### 2. Áður en byrjað er að nota BESPONSA

#### Ekki má nota BESPONSA

- ef um er að ræða ofnæmi fyrir inotuzumab ozogamicini eða einhverju öðru innihaldsefni lyfsins (talin upp í kafla 6).
- ef þú hefur fengið eða ert með staðfestan alvarlegan bláæðateppusjúkdóm í lifur (kvilli þar sem æðar í lifur verða fyrir skemmdum og stíflast af blóðstorku).
- ef þú ert með alvarlegan lifrarsjúkdóm, t.d. skorpulifur (kvilli þar sem lifrin starfar ekki eðlilega vegna langvarandi skemmda), hnökróttan endurmyndandi vefjaauka (kvilli með ummerkjum og einkennum háþrýstings í portæð, sem geta stafað af langvarandi lyfjanotkun) eða virka lifrabólgu (kvilli sem einkennist af bólgu í lifur).



## Varnaðarorð og varúðarreglur

Leitið ráða hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum áður en BESPONSÁ er notað ef þú:

- ert með sögu um lifrarkvilla eða lifrarsjúkdóma eða ert með ummerki eða einkenni alvarlegs kvilla sem kallast bláæðateppusjúkdómur í lifur þar sem æðar í lifrinni verða fyrir skemmdum og stíflast af blóðstorku. Bláæðateppusjúkdómur í lifur getur verið banvænn og tengist hraðri þyngdaraukningu, verk ofarlega hægra megin í kviðarholi, lifrarstækkun, vökvæðun sem veldur þöndum kvið og rannsóknaniðurstöðum sem sýna aukna þéttni gallrauða og/eða lifrarensíma í blóði (sem getur valdið gullitun húðar eða augna). Þessi kvilli getur komið fram meðan á meðferð með BESPONSÁ stendur eða eftir stofnfrumuigræðslu sem gerð er eftir að henni lýkur. Stofnfrumuigræðsla er aðgerð til að flytja stofnfrumur úr öðrum einstaklingi (frumur sem mynda nýjar blóðfrumur) í blóð þitt. Hugsanlegt er að slík aðgerð verði framkvæmd ef sjúkdómurinn svarar meðferðinni til fulls.
- ert með ummerki eða einkenni lítills fjölda blóðkorna sem kallast dauðkyrningar (stundum ásamt hita), rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna, eitilfrumna eða blóðflagna; meðal slíkra ummerkja og einkenna eru aukin tilhneiging til sýkinga, hita eða marbletta og tíðar blóðnasir.
- ert með ummerki eða einkenni innrennslistengdra viðbragða, svo sem hita og kuldahroll eða öndunarerfiðleika meðan á innrennsli BESPONSÁ stendur eða fljótlega að því loknu.
- ert með ummerki eða einkenni æxlislýsuheilkennis, sem getur tengst einkennum frá maga og þörmum (t.d. ógleði, uppköstum eða niðurgangi), hjarta (t.d. breyttum hjartslætti), nýrum (t.d. minnkuðu þvagnmagni eða blóði í þvagi) eða taugum og vöðvum (t.d. krömpum í vöðvum, þröttleysi eða sinadrætti), meðan á innrennsli BESPONSÁ stendur eða fljótlega að því loknu.
- ert með sögu um lengingu QT-bils eða tilhneigingu til slíks (breyting á rafvirkni hjartans sem getur valdið alvarlegri óreglu á hjartslætti), tekur lyf sem vitað er að lengja QT-bil og/eða ert með truflanir á blóðsöltum (t.d. kalsíum, magnesíum eða kalíum).
- ert með hækkuð gildi ensímanna amýlása eða lípasa í blóði, sem getur verið merki um kvilla í brisi eða lifur, gallblöðru eða gallgöngum.

**Látíð læknum, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðing strax vita** ef þú verður barnshafandi meðan á meðferð með BESPONSÁ stendur eða í allt að 8 mánuði eftir að henni lýkur.

Læknirinn mun taka blóðsýni reglulega til að fylgjast með fjölda blóðkorna meðan á meðferð með BESPONSÁ stendur. Sjá einnig kafla 4.

Meðan á meðferðinni stendur, sérstaklega fyrstu dagana eftir að meðferðin hefst, getur verið að hvítum blóðkornum í blóðinu fækki mjög mikið (dauðkyrningafæð) og getur fylgt því hiti (dauðkyrningafæð með hita).

Meðan á meðferðinni stendur, sérstaklega fyrstu dagana eftir að meðferðin hefst, getur verið að lifrarensímum í blóðinu fjölgi. Læknirinn mun taka blóðsýni reglulega til að fylgjast með lifrarensímum meðan á meðferð með BESPONSÁ stendur.

Meðferð með BESPONSÁ getur lengt QT-bil (breyting á rafvirkni hjartans sem getur valdið alvarlegri hjartsláttaróreglu). Læknirinn mun taka hjartalínurit og blóðsýni til að mæla blóðsölt (t.d. kalsíum, magnesíum og kalíum) áður en fyrsti skammtur af BESPONSÁ er gefinn og endurtaka þessar mælingar meðan á meðferðinni stendur. Sjá einnig kafla 4.

Læknirinn mun fylgjast með ummerkjum og einkennum æxlislýsuheilkennis eftir að þér er gefið BESPONSÁ. Sjá einnig kafla 4.

## Börn og unglingar

Ekki má nota BESPONSÁ handa börnum og unglingum yngri en 18 ára vegna þess að engar upplýsingar liggja fyrir um notkun hjá þessum hópi.

## **Notkun annarra lyfja samhliða BESPONSA**

Látið lækninn eða lyfjafræðing vita um öll önnur lyf sem eru notuð, hafa nýlega verið notuð eða kynnu að verða notuð. Það á einnig við um lyf sem fengin eru án lyfseðils og jurtaf.

## **Meðganga, brjóstgjöf og frjósemi**

Við meðgöngu, brjóstgjöf, grun um þungun eða ef þungun er fyrirhuguð skal leita ráða hjá læknum eða hjúkrunarfræðingi áður en lyfið er notað.

### Getnaðarvörn

Forðast skal að verða barnshafandi eða að geta barn. Konur verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 8 mánuði eftir síðasta meðferðarskammtinn. Karlar verða að nota örugga getnaðarvörn meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 5 mánuði eftir síðasta meðferðarskammtinn.

### Meðganga

Áhrif BESPONSA hjá konum á meðgöngu eru ekki þekkt, en samkvæmt verkunarhætti BESPONSA getur það skaðað ófædd börn. Þú skalt ekki nota BESPONSA á meðgöngu nema að læknirinn telji það vera besta lyfið fyrir þig.

Hafðu strax samband við lækninn ef þú eða maki þinn verður barnshafandi meðan þetta lyf er notað.

### Frjósemi

Karlar og konur ættu að leita ráða varðandi varðveislu frjósemi áður en meðferðin hefst.

### Brjóstgjöf

Ef þú þarft að fá meðferð með BESPONSA verður þú að hætta brjóstgjöf meðan á meðferðinni stendur og í a.m.k. 2 mánuði eftir að henni lýkur. Ráðfærðu þig við lækninn.

## **Akstur og notkun véla**

Ef þú finnur fyrir óvenjulegri þreytu (sem er mjög algeng aukaverkun BESPONSA) skaltu ekki aka eða nota vélar.

## **BESPONSA inniheldur natríum**

Lyfið inniheldur minna en 1 mmól (23 mg) af natríum í hverju 1 mg inotuzumab ozogamicins, þ.e.a.s. er sem næst natríumlaust.

## **3. Hvernig nota á BESPONSA**

Notið lyfið alltaf eins og læknirinn, lyfjafræðingur eða hjúkrunarfræðingurinn hefur sagt til um. Ef ekki er ljóst hvernig nota á lyfið skal leita upplýsinga hjá læknum, lyfjafræðingi eða hjúkrunarfræðingnum.

### **Hvernig nota á BESPONSA**

- Læknirinn ákveður hvaða skammtur er réttur fyrir þig.
- Læknir eða hjúkrunarfræðingur mun gefa þér BESPONSA með innrennsli í bláæð, sem tekur 1 klst.
- Þú færð skammta með einnar viku millibili og eru 3 skammtar í hverri meðferðarlotu.
- Ef lyfið verkar vel og til stendur að þú farir í stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 2) getur verið að þú fái 2 meðferðarlotur og í mesta lagi 3 meðferðarlotur.

- Ef lyfið verkar vel, en ekki stendur til að þú farir í stofnfrumuígræðslu (sjá kafla 2) getur verið að þú fáið allt að 6 meðferðarlotur.
- Ef þú svarar ekki fyrstu 3 meðferðarlotunum verður meðferðinni hætt.
- Læknirinn getur breytt skammtinum, gert hlé á meðferðinni með BESPONSA eða hætt henni fyrir fullt og allt ef þú færð tilteknar aukaverkanir.
- Læknirinn getur minnkað skammtinn, eftir því hvernig þú svarar meðferðinni.
- Læknirinn tekur blóðsýni meðan á meðferðinni stendur til að fylgjast með aukaverkunum og svörum þinni við meðferðinni.

Leitið til læknisins, lyfjafræðings eða hjúkrunarfræðingsins ef þörf er á frekari upplýsingum um notkun lyfsins.

### **Lyf sem eru gefin á undan meðferð með BESPONSA**

Á undan meðferðinni með BESPONSA verða þér gefin önnur lyf (forlyf) til að hjálpa við að draga úr innrennslisviðbrögðum og öðrum hugsanlegum aukaverkunum. Þau geta verið meðal annars barksterar (t.d. dexametasón), hitalækkandi lyf og andhistamínlyf (til að draga úr ofnæmisviðbrögðum).

Verið getur að þú fáið vökva og lyf áður en þú færð BESPONSA, til að koma í veg fyrir æxlislýsuheilkenni. Æxlislýsuheilkenni tengist margvíslegum einkennum frá maga og þörmum (t.d. ógleði, uppköstum eða niðurgangi), hjarta (t.d. breyttum hjartslætti), nýrum (t.d. minnkuðu þvagmagni eða blóði í þvagi) eða taugum og vöðvum (t.d. krömpum í vöðvum, þróttleysi eða sinadrætti).

## **4. Hugsanlegar aukaverkanir**

Eins og við á um öll lyf getur þetta lyf valdið aukaverkunum en það gerist þó ekki hjá öllum. Sumar þessara aukaverkana geta verið alvarlegar.

**Láttu lækninn vita tafarlaust** ef þú tekur eftir ummerkjum eða einkennum einhverra eftirtalinna alvarlegra aukaverkana:

- innrennslislistengdra viðbragða (sjá kafla 2); meðal ummerkja og einkenna eru hiti og kuldaþrollur eða öndunarerfiðleikar meðan á innrennslis BESPONSA stendur eða skömmu eftir að því lýkur.
- bláæðateppusjúkdóms í lifur (sjá kafla 2); meðal ummerkja og einkenna eru hröð þyngdaraukning, verkur hægra megin ofan til í kviðarholi, lifrarstækkun, vökvassöfnun sem veldur þöndum kvið og aukning á þéttni gallrauða og/eða lifrarendíma í blóði (sem getur valdið gullitun húðar eða augna).
- lítills fjölda blóðkorna sem kölluð eru daufkyrningar (stundum ásamt hita), rauðra blóðkorna, hvítra blóðkorna, eítillfrumna eða blóðflagna (sjá kafla 2); meðal ummerkja og einkenna eru sýking eða hiti, tilhneiging til marbletta eða reglulegar blóðnasir.
- æxlislýsuheilkennis (sjá kafla 2); þetta getur tengst ýmsum einkennum frá maga og þörmum (t.d. ógleði, uppköstum eða niðurgangi), hjarta (t.d. breytingum á hjartslætti), nýrum (t.d. minnkaðri þvagmyndun eða blóði í þvagi) eða taugum og vöðvum (t.d. vöðvakippum, máttleysi eða krampa).
- lengingu QT-bils (sjá kafla 2); meðal ummerkja og einkenna eru breytingar á rafvirkni hjartans, sem geta valdið alvarlegum hjartsláttartruflunum. Láttu lækninn vita ef þú færð einkenni, svo sem sundl, svima eða fellur í yfirlíð.

Aðrar aukaverkanir geta meðal annars verið:

**Mjög algengar:** geta komið fram hjá fleiri en 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Sýkingar

- Minnkaður fjöldi hvítra blóðkorna, sem getur valdið almennu þróttleysi og tilhneigingu til að fá sýkingar
- Minnkaður fjöldi eítílfrumna (tegund hvítra blóðkorna), sem getur valdið tilhneigingu til að fá sýkingar
- Minnkaður fjöldi rauðra blóðkorna, sem getur valdið þreytu og mæði
- Minnkuð matarlyst
- Höfuðverkur
- Blæðing
- Kviðverkur
- Uppköst
- Niðurgangur
- Ógleði
- Bólga í munni
- Hægðatregða
- Hækkuð gallrauðagildi í blóði, sem getur valdið gulum lit á húð, í augum og öðrum vefjum
- Sótthiti
- Kuldahrollur
- Þreyta
- Há gildi lifrarendíma í blóði (sem getur bent til lifrarskaða)

**Algengar:** geta komið fyrir hjá allt að 1 af hverjum 10 einstaklingum

- Fækkun ýmissa tegunda af blóðfrumum
- Yfirmagn þvagsýru í blóði
- Of mikil vökvasöfnun í kviðarholi
- Þaninn kviður
- Breytingar á hjartslætti (geta komið fram á hjartalínuriti)
- Óeðlilega há amýlasagildi í blóði (ensím sem er nauðsynlegt fyrir meltingu og til að breyta sterkju í sykrur)
- Óeðlilega há lípasagildi í blóði (ensím sem er nauðsynlegt til að vinna úr fitu í mat)
- Ofnæmi

### Tilkynning aukaverkana

Látið lækinn, lyfjafræðing eða hjúkrunarfræðinginn vita um allar aukaverkanir. Þetta gildir einnig um aukaverkanir sem ekki er minnst á í þessum fylgiseðli. Einnig er hægt að tilkynna aukaverkanir beint samkvæmt fyrirkomulagi sem gildir í hverju landi fyrir sig, sjá [Appendix V](#). Með því að tilkynna aukaverkanir er hægt að hjálpa til við að auka upplýsingar um öryggi lyfsins.

## 5. Hvernig geyma á BESPONSA

Geymið lyfið þar sem börn hvorki ná til né sjá.

Ekki skal nota lyfið eftir fyrningardagsetningu sem tilgreind er á merkimiða hettuglassins og öskjunni á eftir EXP. Fyrningardagsetning er síðasti dagur mánaðarins sem þar kemur fram.

### Óopnað hettuglas

- Geymið í kæli (2°C - 8°C).
- Geymið í upprunalegri öskju til varnar gegn ljósi.
- Má ekki frjósa.

### Blönduð lausn

- Notið tafarlaust eða geymið í kæli (2°C - 8°C) í allt að 4 klst.

- Verjið gegn ljósi.
- Má ekki frjósa.

### Þynnt lausn

- Notið tafarlaust eða geymið við stofuhita (20°C - 25°C) eða í kæli (2°C - 8°C). Ekki á að líða lengri tími en ≤ 8 klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en ≤ 4 klukkustundir frá blöndun að þynningu.
- Verjið gegn ljósi.
- Má ekki frjósa.

Skoða á lyfið með tilliti til agna og mislitunar áður en það er gefið. Ef vart verður við agnir eða mislitun má ekki nota lyfið.

Ekki má skola lyfjum niður í frárennslislagnir eða fleygja þeim með heimilissorpi. Leitið ráða hjá læknum um hvernig heppilegast er að farga lyfjum sem hætt er að nota. Markmiðið er að vernda umhverfið.

## **6. Pakkningar og aðrar upplýsingar**

### **BESPONSA inniheldur**

- Virka innihaldsefnið er inotuzumab ozogamicin. Hvert hettuglas inniheldur 1 mg af inotuzumab ozogamicini. Eftir blöndun inniheldur 1 ml af lausn 0,25 mg af inotuzumab ozogamicini.
- Önnur innihaldsefni eru súkrósi, pólýsorbat 80, natríumklóríð og trometamín (sjá kafla 2).

### **Lýsing á útliti BESPONSA og pakkningastærðir**

BESPONSA er stofn fyrir innrennslisþykknir, lausn.

Hver pakkning af BESPONSA inniheldur:

- 1 hettuglas úr gleri sem inniheldur hvíta eða beinhvíta frostþurrkaða köku eða duft.

### **Markaðsleyfishafi**

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

### **Framleiðandi**

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

Hafið samband við fulltrúa markaðsleyfishafa á hverjum stað ef óskað er upplýsinga um lyfið:

#### **Belgique/België/Belgien**

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

#### **Lietuva**

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

**България**

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

**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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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

**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

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

**United Kingdom**  
Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Þessi fylgiseðill var síðast uppfærður

## Upplýsingar sem hægt er að nálgast annars staðar

Ítarlegar upplýsingar um lyfið eru birtar á vef Lyfjastofnunar Evrópu: <http://www.ema.europa.eu>. Þar eru líka tenglar á aðra vefi um sjaldgæfa sjúkdóma og lyf við þeim.

Þessi fylgiseðill er birtur á vef Lyfjastofnunar Evrópu á tungumálum allra ríkja Evrópska efnahagssvæðisins.

Eftirfarandi upplýsingar eru einungis ætlaðar heilbrigðisstarfsmönnum. Ítarlegar upplýsingar um skömmtun og skammtabreytingar er að finna í Samantekt á eiginleikum lyfs.

### Lyfjagiöf

BESPONSA er til notkunar í bláæð. Innrennslið á að gefa á 1 klst.

BESPONSA má ekki gefa með inndælingu í bláæð.

Blanda verður BESPONSA og þynna áður en lyfið er gefið.

Gefa skal BESPONSA í 3 til 4 vikna lotum.

Fyrir sjúklinga sem eiga að gangast undir stofnfrumuígræðslu (haematopoietic stem cell transplant) er ráðlögð meðferðarlengd 2 lotur. Hafa má í huga að gefa þriðju lotu þeim sjúklingum sem ekki ná fullu sjúkdómshléi (complete remission, CR) eða sjúklingum sem ná fullu sjúkdómshléi en breytingar á blóðmynd ganga ekki að fullu til baka (complete remission with incomplete haematological recovery, CRi) og til staðar eru lágmarks sjúkdómsleifar (minimal residual disease, MRD) eftir 2 lotur. Sjúklingum sem ekki eiga að gangast undir stofnfrumuígræðslu má gefa að hámarki 6 meðferðarlotur. Hætta á meðferð hjá öllum sjúklingum sem ná ekki CR/CRi með 3 meðferðarlotum (sjá Samantekt á eiginleikum lyfs, kafla 4.2).

Taflan hér fyrir neðan sýnir ráðlagðar skammtaáætlanir.

Í fyrstu lotu er ráðlagður heildarskammtur fyrir alla sjúklinga 1,8 mg/m<sup>2</sup> í lotunni, gefinn í 3 skömmtum á degi 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Lota 1 er 3 vikur að lengd, en hægt er að lengja hana í 4 vikur ef sjúklingur nær CR eða CRi og/eða til að gefa sjúklingi færi á að ná sér eftir eiturverkun.

Í síðari lotum er ráðlagður heildarskammtur 1,5 mg/m<sup>2</sup> í hverri lotu, gefinn í 3 skömmtum á degi 1 (0,5 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) fyrir sjúklinga sem ná CR/CRi eða 1,8 mg/m<sup>2</sup> í hverri lotu, gefinn í 3 skömmtum á degi 1 (0,8 mg/m<sup>2</sup>), degi 8 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) og degi 15 (0,5 mg/m<sup>2</sup>) fyrir sjúklinga sem ekki ná CR/CRi. Síðari lotur eru 4 vikur að lengd.

### Skammtaáætlun fyrir lotu 1 og síðari lotur eftir meðferðarsvörun

	Dagur 1	Dagur 8 <sup>a</sup>	Dagur 15 <sup>a</sup>
<b>Skammtaáætlun fyrir lotu 1</b>			
<b>Allir sjúklingar:</b>			
Skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Lengd lotu	21 dagur <sup>b</sup>		

## Skammtaáætlun fyrir lotu 1 og síðari lotur eftir meðferðarsvörun

	Dagur 1	Dagur 8 <sup>a</sup>	Dagur 15 <sup>a</sup>
<b>Skammtaáætlun fyrir síðari lotur eftir meðferðarsvörun</b>			
<b>Sjúklingar sem hafa náð CR<sup>c</sup> eða CRi<sup>d</sup>:</b>			
Skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Lengd lotu	28 dagar <sup>e</sup>		
<b>Sjúklingar sem hafa ekki náð CR<sup>c</sup> eða CRi<sup>d</sup>:</b>			
Skammtur (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Lengd lotu	28 dagar <sup>e</sup>		

Skammstafanir: CR=fullt sjúkdómshlé (complete remission); CRi=fullt sjúkdómshlé en breytingar á blóðmynd gengu ekki að fullu til baka (complete remission with incomplete haematological recovery).

<sup>a</sup> +/- 2 dagar (halda skal minnst 6 daga millibili milli skammta).

<sup>b</sup> Lengja má lotuna í allt að 28 daga (þ.e. 7 daga meðferðarhlé frá degi 21), hjá sjúklingum sem ná CR/CRi og/eða til að gefa sjúklingi færi á að ná sér eftir eiturverkun.

<sup>c</sup> CR er skilgreint sem < 5% kímfrumur í beinmerg og engar hvítblæðiskímfrumur í útæðablóði, fullkomin endurheimt blóðfrumufjölda (blóðflögur  $\geq 100 \times 10^9/l$  og heildarfjöldi daufkyrninga  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) og hjöðnun sjúkdóms utanmergs.

<sup>d</sup> CRi er skilgreint sem < 5% kímfrumur í beinmerg og engar hvítblæðiskímfrumur í útæðablóði, endurheimt blóðfrumufjölda að hluta (blóðflögur  $< 100 \times 10^9/l$  og/eða heildarfjöldi daufkyrninga  $< 1 \times 10^9/l$ ) og hjöðnun sjúkdóms utanmergs.

<sup>e</sup> 7 daga meðferðarhlé frá degi 21.

### Leiðbeiningar um blöndun, þynningu og lyfjagjöf

Nota á viðeigandi smitgát við blöndun og þynningu lyfsins. Inotuzumab ozogamicin (sem hefur eðlismassann 1,02 g/ml við 20°C/68°F) er ljósnæmt og þarf að verja það gegn útfjólubláu ljósi við blöndun, þynningu og lyfjagjöf.

Ekki á að líða lengri tími en  $\leq 8$  klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en  $\leq 4$  klukkustundir frá blöndun að þynningu.

#### *Blöndun*

- Reiknið út skammtinn (mg) og þann fjölda hettuglasa með BESPONSA sem þarf til.
- Leysið innihald hvers 1 mg hettuglass upp í 4 ml af vatni fyrir stungulyf, en við það fæst einnota BESPONSA lausn sem inniheldur 0,25 mg/ml.
- Snúið hettuglasinu varlega í hringi til að auðvelda leysingu. Má ekki hrista.
- Skoðið blandaða lausnina með tilliti til agna og litabreytinga. Blönduð lausn verður að vera tær eða örlítið skýjuð, litlaus og nánast alveg laus við sýnilegar agnir. Ekki skal nota lyfið ef vart verður við agnir eða litabreytingar.
- BESPONSA inniheldur engin bakteríuhemjandi rotvarnarefni. Blandaða lausn verður að nota strax. Ef ekki er hægt að nota blandaða lausn strax, má geyma hana í kæli (2°C - 8°C) í allt að 4 klst. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

#### *Þynning*

- Reiknið út það rúmmál af blandaðri lausn sem þarf til að fá viðeigandi skammt, miðað við líkamsyfirborð sjúklingsins. Dragið það magn upp úr hettuglasinu (-glösunum) með sprautu. Verjið gegn ljósi. Fargið ónotaðri blandaðri lausn sem verður eftir í hettuglasinu.
- Bætið blandaðri lausninni í innrennslisílát með 9 mg/ml (0,9%) natríumklóríðlausn til inndælingar, þannig að heildarrúmmál verði 50 ml. Endanlegur styrkur á að vera á bilinu 0,01 til 0,1 mg/ml. Verjið gegn ljósi. Ráðlagt er að nota ílát úr pólývínýlklóríði (PVC) (með eða án tví(2-etylhexýl)þalats [DEHP]), pólýólefini (pólýprópýleni og/eða pólýetýleni) eða etýlen vínýl asetati (EVA).
- Snúið ílátinu með innrennslislyfinu varlega á hvolf til að blanda þynntu lausnina. Má ekki hrista.



- Þynnta lausn verður að nota strax eða geyma hana við stofuhita (20°C - 25°C) eða í kæli (2°C - 8°C). Ekki á að líða lengri tími en ≤8 klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en ≤4 klukkustundir frá blöndun að þynningu. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

#### Lyfjagjöf:

- Ef þynnt lausn er geymd í kæli (2°C - 8°C) verður hún að ná stofuhita (20°C - 25°C) með því að vera við það hitastig í um það bil 1 klst. áður en hún er gefin.
- Ekki er þörf á að sía þynntu lausnina. Ef þynnt lausn er síuð er ráðlagt að notað síur úr pólýetersúlfóni (PES), pólývínýliden flúoríði (PVDF) eða vatnssæknu pólýsúlfóni (HPS). Ekki má nota síur úr næloni eða blönduðum sellulósaester (MCE).
- Verjið innrennslispokann gegn ljósi með því að nota hlíf sem útilokar útfjólublátt ljós (þ.e. dökkgula, dökkbrúna eða græna poka eða álþynnu) meðan á innrennslinu stendur. Ekki þarf að verja innrennslislöngurnar gegn ljósi.
- Gefa á þynntu lausnina með innrennsli á 1 klst. með innrennslishraða sem nemur 50 ml/klst. við stofuhita (20°C - 25°C). Verjið gegn ljósi. Mælt er með innrennslislöngum úr PVC (með eða án DEHP), pólýólefini (pólýprópýleni og/eða pólýetýleni) eða pólýbútadíeni.

Ekki má blanda BESPONSA við önnur lyf eða gefa það í sama innrennsli og önnur lyf. Geymslutími og geymsluaðstæður BESPONSA fyrir blöndun, þynningu og lyfjagjöf koma fram hér fyrir neðan.

#### Geymslutími og geymsluaðstæður fyrir blandaða og þynnta BESPONSA-lausn

← Hámargstími frá blöndun til lok lyfjagjafar ≤8 klst. <sup>a</sup> →		
Blönduð lausn	Þynnt lausn	
	Eftir að þynning er hafin	Lyfjagjöf
Notið blandaða lausnina tafarlaust eða eftir að hún hefur verið geymd í kæli (2°C-8°C) í allt að 4 klst. Verjið gegn ljósi. Má ekki frjósa.	Notið þynnta lausnina tafarlaust eða eftir að hún hefur verið geymd við stofuhita (20°C - 25°C) eða í kæli (2°C - 8°C). Ekki á að líða lengri tími en ≤8 klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en ≤4 klukkustundir frá blöndun að þynningu. Verjið gegn ljósi. Má ekki frjósa.	Ef þynnt lausnin er geymd í kæli (2°C - 8°C) á að láta hana ná stofuhita (20°C - 25°C) með því að vera við það hitastig í um það bil 1 klst. fyrir lyfjagjöf. Gefa á þynnta lausnina með innrennsli á 1 klst. með innrennslishraða sem nemur 50 ml/klst. við stofuhita (20°C - 25°C). Verjið gegn ljósi.

<sup>a</sup> Með ≤4 klst milli blöndunar og þynningar.

#### Geymsluaðstæður og geymsluþol

##### Óopnuð hettuglös

5 ár

##### Blönduð lausn

BESPONSA inniheldur engin bakteríuhamjandi rotvarnarefni. Blandaða lausn verður að nota strax. Ekki er hægt að nota blandaða lausn strax, má geyma hana í kæli (2°C - 8°C) í allt að 4 klukkustundir. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.

### *Þynnt lausn*

Þynnta lausn verður að nota strax eða geyma hana við stofuhita (20°C - 25°C) eða í kæli (2°C - 8°C). Ekki á að líða lengri tími en ≤8 klukkustundir frá blöndun að lokum lyfjagjafar og ekki lengri tími en ≤4 klukkustundir frá blöndun að þynningu. Verjið gegn ljósi og látið ekki frjósa.