

ANNEX I

SOMMARJU TAL-KARATTERISTIĊI TAL-PRODOTT

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa sugġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni għida dwar is-sigurtà. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata. Ara sezzjoni 4.8 dwar kif għandhom jiġu rappurtati reazzjonijiet avversi.

1. ISEM IL-PRODOTT MEDIĊINALI

BESPONSA 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

2. GHAMLA KWALITATTIVA U KWANTITATTIVA

Kull kunjett fih 1 mg inotuzumab ozogamicin.

Wara r-rikostituzzjoni (ara sezzjoni 6.6), 1 mL tas-soluzzjoni jkun fiha 0.25 mg inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin huwa konjugat ta' mediċina tal-antikorpi (ADC, antibody-drug conjugate) magħmul minn antikorp monoklonali dirett lejn CD22 IgG4 kappa umanizzat rikombinanti (prodott fiċ-ċelluli tal-ovarju tal-ħamster Ċiniż b'teknoloġija b'DNA rikombinanti) li huwa marbut b'mod kovalenti ma' N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide.

Għal-lista sħiħa ta' eċċipjenti, ara sezzjoni 6.1.

3. GHAMLA FARMAĊEWTIKA

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni.

Cake jew trab lijofilizzat, abjad għal abjad jagħti fl-isfar

4. TAGHRIF KLINIKU

4.1 Indikazzjonijiet terapewtiċi

BESPONSA huwa indikat bħala monoterapija għall-kura ta' adulti b'lewkimja limfoblastika akuta (ALL, acute lymphoblastic leukaemia) prekursora taċ-ċelluli B pożittiva għas-CD22 li tirkadi jew refrattarja. Pazjenti adulti b'ALL pożittiva għall-kromożoma ta' Philadelphia (Ph⁺) prekursora taċ-ċelluli B pożittiva li tirkadi jew refrattarja li qabel ma ħadmitx il-kura fihom b'mill-inqas inibitur 1 ta' tyrosine kinase (TKI).

4.2 Pożoloġija u metodu ta' kif għandu jingħata

BESPONSA għandu jingħata taħt is-superviżjoni ta' tabib esperjenzat fl-użu ta' terapija għall-kanċer u f'ambjent fejn faċilitajiet ta' risuxxitazzjoni sħiħa huma disponibbli immedjatament. Meta jitqies l-użu ta' BESPONSA bħala kura għal ALL taċ-ċelluli B li tirkadi jew refrattarja, hija meħtieġa pożittività tas-CD22 fil-linja bażi ta' > 0% bl-użu ta' assaġġ validat u sensitiv qabel il-bidu tal-kura (ara sezzjoni 5.1).

Għal pazjenti b'limfoblasts li jiċċirkolaw, iċ-ċitoriduzzjoni b'tahlita ta' hydroxyurea, steroidi, u/jew vincristine għal għadd tal-blasts periferali ta' $\leq 10,000/\text{mm}^3$ hija rakkomandata qabel l-ewwel doża.

Hija rakkomandata premedikazzjoni b'kortikosteroidi, antipiretiku u antistamini qabel id-dożaġġ (ara sezzjoni 4.4).

Għal pazjenti b'piz ta' tumor kbir, qabel id-dożaġġ, hija rakkomandata premedikazzjoni biex jitnaqqsu l-livelli tal-aċidu uriku u idratazzjoni (ara sezzjoni 4.4).

Il-pazjenti għandhom jiġu osservati waqt, u mill-inqas siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni għal sintomi ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.4).

Požoloġija

BESPONSA għandu jingħata f'ċikli ta' 3 sa 4 ġimghat.

Għall-pazjenti li jipproċedu għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT, haematopoietic stem cell transplant) it-tul rakkomandat tal-kura hu ta' 2 ċikli. Jista' jitqies it-tielet ċiklu għal dawk il-pazjenti li ma jiksbox remissjoni sħiħa (CR, complete remission) jew remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku mhux komplut (Cri, incomplete haematological recovery) u negattività tar-residwu minimu tal-marda (MRD, minimal residual disease) wara 2 ċikli (ara sezzjoni 4.4). Għall-pazjenti li ma jipproċedux għall-HSCT, jistgħu jingħataw massimu ta' 6 ċikli. Kwalunkwe pazjent li ma jiksbox CR/CRi fi żmien 3 ċikli għandu jwaqqaf il-kura.

Tabella 1 turi l-korsijiet tad-dożaġġ rakkomandati.

Għall-ewwel ċiklu, id-doża totali rakkomandata ta' BESPONSA għall-pazjenti kollha hija ta' 1.8 mg/m² għal kull ċiklu, mogħtija bħala 3 doži maqsuma f'Jiem 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²). Ċiklu 1 huwa twil 3 ġimghat, iżda jista' jiġi estiż għal 4 ġimghat jekk il-pazjent jikseb CR jew CRi, u/jew biex jiġi permess l-irkupru mit-tossicità.

Għal ċikli sussegwenti, id-doża totali rakkomandata ta' BESPONSA hija ta' 1.5 mg/m² għal kull ċiklu mogħtija bħala 3 doži maqsuma f'Jiem 1 (0.5 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²) għal pazjenti li jiksbox CR/CRi jew 1.8 mg/m² għal kull ċiklu mogħtija bħala 3 doži maqsuma f'Jiem 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²) għal pazjenti li ma jiksbox CR/CRi. Iċ-ċikli sussegwenti huma twal 4 ġimghat.

Tabella 1. Kors tad-dożaġġ għal Ċiklu 1 u ċikli sussegwenti skont ir-rispons għall-kura

	Jum 1	Jum 8^a	Jum 15^a
Kors tad-dożaġġ għal Ċiklu 1			
Il-pazjenti kollha:			
Doża (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Tul taċ-ċiklu	21 jum ^b		
Kors tad-dożaġġ għal ċikli sussegwenti skont ir-rispons għall-kura			
Pazjenti li kisbury CR^c jew Cri^d:			
Doża (mg/m ²)	0.5	0.5	0.5
Tul taċ-ċiklu	28 jum ^e		
Pazjenti li ma kisbury CR^c jew Cri^d:			
Doża (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Tul taċ-ċiklu	28 jum ^e		

Abbrevjazzjonijiet: ANC=għadd assolut ta' newtrofil; CR=remissjoni sħiħa; CRi=remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku mhux komplut.

^a +/- jumejn (żomm minimu ta' 6 ijiem bejn id-doži).

^b Għall-pazjenti li jiksbox CR/CRi, u/jew biex jiġi permess l-irkupru mit-tossicità, it-tul taċ-ċiklu jista' jiġi estiż għal 28 jum (jiġifieri intervall hieles mill-kura ta' 7 ijiem li jibda f'Jum 21).

^c CR hija definita bħala < 5% tal-blasts fil-mudullun u n-nuqqas ta' blasts lewkemiċi tad-demmm periferali, irkupru sħiħ tal-għadd tad-demmm periferali (plejtlits tad-demmm $\geq 100 \times 10^9/L$ u ANC $\geq 1 \times 10^9/L$) u r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe marda ekstramedullari.

^d CRi hija definita bħala < 5% tal-blasts fil-mudullun u n-nuqqas ta' blasts lewkemiċi tad-demmm periferali, irkupru mhux komplut tal-għadd tad-demmm periferali (plejtlits tad-demmm < $100 \times 10^9/L$ u/jew ANC < $1 \times 10^9/L$) u r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe marda ekstramedullari.

^e Intervall hieles mill-kura ta' 7 ijiem li jibda f'Jum 21.

Modifikazzjonijiet fid-doża

Il-modifika tad-doża ta' BESPONSA tista' tkun meħtieġa fuq il-bażi tas-sigurtà u t-tollerabilità individwali (ara sezzjoni 4.4). Il-ġestjoni ta' xi reazzjonijiet avversi tal-medicina tista' tkun teħtieġ interruzzjonijiet fid-dożaġġ u/jew tnaqqis fid-doża, jew twaqqif permanenti ta' BESPONSA (ara sezzjonijiet 4.4 u 4.8). Jekk id-doża titnaqqas minhabba tossiċità relatata ma' BESPONSA, id-doża m'għandhiex terġa' tiżdied.

Tabella 2 u Tabella 3 juru l-linji gwida ta' modifikazzjoni fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi u mhux ematoloġiċi, rispettivament. Id-doži ta' BESPONSA fi hdan ċiklu ta' kura (jiġifieri, Jiem 8 u/jew 15) m'għandhomx bżonn li jiġu interrotti minhabba n-newtopenija jew it-tromboċitopenija, iżda interruzzjonijiet fid-dożaġġ fi hdan ċiklu huma rakkomandati għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi.

Tabella 2. Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet ematoloġiċi fil-bidu ta' ċiklu ta' kura (Jum 1)

Tossiċità Ematoloġika	Modifikazzjoni(jiet) fit-tossiċità u fid-doża
Livelli qabel il-kura b'BESPONSA:	
ANC kien $\geq 1 \times 10^9/L$	Jekk l-ANC jonqos, interrompi ċ-ċiklu tal-kura li jmiss sal-irkupru ta' ANC għal $\geq 1 \times 10^9/L$.
Għadd tal-plejtlits tad-demmm kien $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Jekk jonqos l-għadd tal-plejtlits tad-demmm, interrompi ċ-ċiklu tal-kura li jmiss sakemm l-għadd tal-plejtlits tad-demmm jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/L$.
ANC kien $< 1 \times 10^9/L$ u/jew l-għadd tal-plejtlits tad-demmm kien $< 50 \times 10^9/L^a$	Jekk l-ANC u/jew l-għadd tal-plejtlits tad-demmm jonqos, interrompi ċ-ċiklu tal-kura li jmiss sakemm mill-inqas isehh wiehed minn dawn: <ul style="list-style-type: none"> - l-ANC u l-għadd ta' plejtlits tad-demmm jirkupraw mill-inqas għal-livelli tal-linja bażi għaċ-ċiklu ta' qabel, jew - l-ANC jirkupra għal $\geq 1 \times 10^9/L$ u l-għadd tal-plejtlits tad-demmm jirkupra għal $\geq 50 \times 10^9/L^a$, jew - Marda stabbli jew imtejba (fuq bażi tal-aktar valutazzjoni riċenti tal-mudullun) u t-tnaqqis tal-ANC u tal-għadd tal-plejtlits tad-demmm ikun meqjus li huwa dovut għall-marda sottostanti (mhux meqjus li huwa tossiċità relatata ma' BESPONSA).

Abbrevjazzjoni: ANC = għadd assolut ta' newtrofili.

^a L-għadd tal-plejtlits tad-demmm użat għad-dożaġġ għandu jkun indipendenti mit-trasfużjoni tad-demmm.

Tabella 3. Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi fi kwalunkwe hin waqt il-kura

Tossiċità mhux ematoloġika	Modifikazzjoni(jiet) fid-doża
VOD/SOS jew tossiċità ohra tal-fwied severa	Waqqaf il-kura b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).
Bilirubina totali $> 1.5 \times ULN$ u AST/ALT $> 2.5 \times ULN$	Interrompi d-dożaġġ sal-irkupru tal-bilirubina totali għal $\leq 1.5 \times ULN$ u l-AST/ALT għal $\leq 2.5 \times ULN$ qabel kull doża sakemm mhux minhabba l-marda ta' Gilbert jew l-emolizi. Waqqaf il-kura b'mod permanenti jekk il-bilirubina totali ma tirkupraw għal $\leq 1.5 \times ULN$ jew l-AST/ALT ma jirkupraw għal $\leq 2.5 \times ULN$ (ara sezzjoni 4.4).
Reazzjoni relatata mal-infużjoni	Interrompi l-infużjoni u ibda ġestjoni medika xierqa. Ikkunsidra t-twaqqif tal-infużjoni jew l-għoti tal-isterojdi u l-antistamini abbażi tas-severità tar-reazzjoni relatata mal-infużjoni. Għal reazzjonijiet tal-infużjoni severi jew ta' periklu għall-hajja, waqqaf il-kura b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.4).

Tabella 3. Modifikazzjonijiet fid-doża għal tossiċitajiet mhux ematoloġiċi fi kwalunkwe hin waqt il-kura

Tossiċità mhux ematoloġika	Modifikazzjoni(jiet) fid-doża
Tossiċità mhux ematoloġika ta' Grad $\geq 2^a$ (relatata ma' BESPONSA)	Interrompi l-kura sal-irkupru għal Grad 1 jew livelli ta' grad qabel il-kura qabel kull doża.

Abbrevjazzjonijiet: ALT=alanine aminotransferase; AST=aspartate aminotransferase; ULN=limitu ta' fuq tan-normal; VOD/SOS=marda venookklużiva/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali.

^a Grad ta' severità skont il-Kriterji ta' Terminoloġija Komuni għal Avvenimenti Avversi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI CTCAE, National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Event) verżjoni 3.0.

Tabella 4 turi l-linji gwida tal-modifikazzjoni fid-doża skont it-tul tal-interruzzjonijiet fid-dożaġġ minhabba t-tossiċità.

Tabella 4. Modifikazzjonijiet fid-doża skont it-tul tal-interruzzjoni fid-dożaġġ minhabba t-tossiċità

Tul tal-interruzzjoni fid-dożaġġ minhabba t-tossiċità	Modifikazzjoni(jiet) fid-doża
< 7 ijiem (fi ħdan ċiklu)	Interrompi d-doża li jmiss (żomm minimu ta' 6 ijiem bejn id-doži).
≥ 7 ijiem	Ħalli barra d-doża li jmiss fiċ-ċiklu.
≥ 14 -il jum	La darba jinkiseb irkupru adegwat, naqqas id-doża totali b'25% għaċ-ċiklu sussegwenti. Jekk tkun meħtieġa aktar modifikazzjoni fid-doża, naqqas in-numru ta' doži għal 2 għal kull ċiklu għaċ-ċikli sussegwenti. Jekk ma jiġix ittollerat it-tnaqqis ta' 25% fid-doża totali segwit minn tnaqqis ta' 2 doži għal kull ċiklu, waqqaf il-kura b'mod permanenti.
> 28 jum	Ikkunsidra t-twaqqif permanenti ta' BESPONSA.

Popolazzjonijiet speċjali

Anzjani

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu bbażat fuq l-età (ara sezzjoni 5.2).

Indeboliment tal-fwied

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied definit mill-bilirubina totali $\leq 1.5 \times$ limitu ta' fuq tan-normal (ULN) u aspartate aminotransferase (AST)/alanine aminotransferase (ALT) $\leq 2.5 \times$ ULN (ara s-sezzjoni 5.2). Hemm disponibbli informazzjoni limitata ta' sigurtà f'pazjenti b'bilirubina totali $> 1.5 \times$ ULN u AST/ALT $> 2.5 \times$ ULN qabel id-dożaġġ. Interrompi d-dożaġġ sal-irkupru tal-bilirubina totali għal $\leq 1.5 \times$ ULN u AST/ALT sa $\leq 2.5 \times$ ULN qabel kull doża sakemm mhux minhabba s-sindromu ta' Gilbert jew l-emolisi. Waqqaf il-kura b'mod permanenti jekk il-bilirubina totali ma tirkuprux għal $\leq 1.5 \times$ ULN jew AST/ALT ma jirkuprux għal $\leq 2.5 \times$ ULN (ara Tabella 3 u sezzjoni 4.4).

Indeboliment tal-kliewi

Ma huwa meħtieġ l-ebda aġġustament fid-doża tal-bidu f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif, moderat jew sever (tneħħija tal-kreatinina [CL_{cr}] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min, jew 15-29 mL/min, rispettivament) (ara sezzjoni 5.2). Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BESPONSA ma ġewx studjati f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju.

Popolazzjoni pedjatrika

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BESPONSA fit-tfal minn età ta' 0 sa <18-il senama ġewx determinati s'issa. L-ebda dejta mhux disponibbli.

Metodu ta' kif għandu jingħata

BESPONSA huwa għall-użu ġol-vini. L-infużjoni għandha tingħata fuq medda ta' siegħa.

BESPONSA m'għandhux jiġi amministrat bħala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

BESPONSA għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-għoti. Għal istruzzjonijiet fuq ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni ta' BESPONSA qabel jingħata, ara sezzjoni 6.6.

4.3 Kontraindikazzjonijiet

- Sensittività eċċessiva għas-sustanza attiva jew għal kwalunkwe sustanza mhux attiva elenkata fis-sezzjoni 6.1.
- Pazjenti li esperjenzaw marda tal-fwied venookklużiva/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali (VOD/SOS) severi jew li għadhom għaddejjin li ġew ikkonfermati qabel.
- Pazjenti b'mard tal-fwied serju li għadu għaddej (eż. ċirrozi, iperplażja riġenerattiva nodulari, epatite attiva).

4.4 Twissijiet speċjali u prekawzjonijiet għall-użu

Traccabilità

Sabiex tittejjeb it-traccabilità tal-prodotti mediċinali bijoloġiċi, l-isem u n-numru tal-lott tal-prodott amministrat għandhom jiġu rrekordjati.

Epatotossicità, inkluż marda tal-fwied venookklużiva/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali (VOD/SOS)

Ġiet irrappurtata l-epatotossicità, inkluż VOD/SOS tal-fwied sever, ta' periklu tal-hajja, u xi drabi fatali f'pazjenti b'ALL li tirkadi jew refrattarja li jkunu qed jirċievu BESPONSA (ara sezzjoni 4.8). F'din il-popolazzjoni ta' pazjenti, BESPONSA żied b'mod sinifikanti r-riskju ta' VOD/SOS 'il fuq minn dak tal-korsijiet ta' kimoterapija standard. Ir-riskju kien l-iktar kbir f'pazjenti li għaddew minn HSCT sussegwenti.

Fis-sottogruppi li ġejjin, il-frekwenza rrappurtata ta' VOD/SOS wara l-HSCT kienet ta' $\geq 50\%$:

- Pazjenti li rċeew kors ta' kondizzjonament tal-HSCT li kien fih 2 sustanzi alkilatiċi;
- Pazjenti li jkollhom ≥ 65 sena; u
- Pazjenti li jkollhom bilirubina fis-serum \geq ULN qabel l-HSCT.

L-użu ta' korsijiet kundizzjonarji tal-HSCT li jkun fihom 2 aġenti alkilatiċi għandu jiġi evitat. Il-benefiċċju/ir-riskju għandu jkun ikkunsidratat qabel tagħti BESPONSA lil pazjenti li aktarx, fihom, ma jistax jiġi evitat l-użu futur ta' korsijiet ta' kondizzjonament tal-HSCT li jkun fihom 2 aġenti alkilatiċi.

F'pazjenti li fihom il-bilirubina fis-serum tkun \geq ULN qabel HSCT, HSCT wara l-kura b'BESPONSA għandha ssir biss wara kunsiderazzjoni b'attenzjoni tal-benefiċċju/tar-riskju. Jekk dawn il-pazjenti jipproċedu għall-HSCT, sinjali u sintomi ta' VOD/SOS (ara sezzjoni 4.2) għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib.

Fatturi oħrajn tal-pazjenti li jidhru li huma assoċjati ma' riskju miżjud ta' VOD/SOS wara l-HSCT jinkludu HSCT minn qabel, età ≥ 55 sena, storja ta' mard tal-fwied u/jew epatite qabel il-kura, linji ta' salvataġġ li jiġu aktar tard (later salvage lines) u, numru akbar ta' ċikli ta' kura.

Hija meħtieġa kunsiderazzjoni b'attenzjoni qabel tagħti BESPONSA lil pazjenti li kellhom HSCT minn qabel. Ma kien hemm l-ebda pazjent b'ALL li tirkadi jew refrattarja li ġie ikkurat b'BESPONSA, fi provi kliniċi li għadda minn HSCT fi żmien 1-4 xhur preċedenti.

Il-pazjenti bi storja ta' mard tal-fwied għandhom jiġu evalwati b'attenzjoni (eż. sken tal-ultrasound, ittestjar ta' epatite virali) qabel il-kura b'BESPONSA sabiex jiġi eskluż mard tal-fwied serju li jkun għadu għaddej (ara sezzjoni 4.3).

Minhabba r-riskju ta' VOD/SOS, għal pazjenti li jipproċedu għall-HSCT, it-tul rakkomandat tal-kura b'inotuzumab ozogamicin hu ta' 2 ċikli; jista' jiġi kkunsidrat it-tielet ċiklu għal dawk il-pazjenti li ma jiksbox CR jew CRi u negattività tal-MRD wara 2 ċikli (ara sezzjoni 4.2).

Sinjali u sintomi ta' VOD/SOS għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib fil-pazjenti kollha, speċjalment wara l-HSCT. Is-sinjali jistgħu jinkludu żidiet fil-bilirubina totali, epatomegalija (li tista' tkun bl-uġiġh), żieda mgħaġġla fil-piż, u axxite. Il-monitoraġġ tal-bilirubina totali biss jista' ma jidentifikax il-pazjenti kollha f'riskju ta' VOD/SOS. Qabel u wara kull doża ta' BESPONSA, fil-pazjenti kollha, it-testijiet tal-fwied għandhom ikunu mmonitorjati, inkluż l-ALT, l-AST, il-bilirubina totali, u l-alkaline phosphatase. Għall-pazjenti li jiżviluppaw testijiet tal-fwied mhux normali, testijiet tal-fwied u sinjali u sintomi kliniċi tal-epatotossicità għandhom ikunu mmonitorjati aktar frekwenti. Għall-pazjenti li jipproċedu għall-HSCT, t-testijiet tal-fwied għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib matul l-ewwel xahar wara l-HSCT, imbagħad b'mod inqas frekwenti wara dan, skont il-prattika medika standard. Iz-żieda tat-testijiet tal-fwied tista' tkun teħtieġ interruzzjoni fid-dożaġġ, tnaqqis fid-doża, jew twaqqif permanenti ta' BESPONSA (ara sezzjoni 4.2).

Il-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti jekk isehħu VOD/SOS (ara sezzjoni 4.2). Jekk isehħu VOD/SOS severi, il-pazjent għandu jkun ikkurat skont il-prattika medika standard.

Majelosoppressjoni/ċitopenji

F'pazjenti li kienu qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, ġew irrappurtati newtropenija, tromboċitopenija, anemija, lewkopenija, newtropenija bid-deni, limfopenija, u panċitopenija, li xi wħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja (ara sezzjoni 4.8).

F'pazjenti li kienu qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, f'xi wħud minnhom ġew irrappurtati kumplikazzjonijiet assoċjati ma' newtropenija u tromboċitopenija (inklużi infezzjonijiet u fsada/episodji emorraġiċi, rispettivament) (ara sezzjoni 4.8).

Qabel kull doża ta' BESPONSA, l-għadd sħiħ tad-demem għandu jkun immonitorjat, u sinjali u sintomi ta' infezzjoni waqt il-kura u wara l-HSCT (ara sezzjoni 5.1), fsada/emorraġija u effetti oħra ta' majelosoppressjoni għandhom ikunu mmonitorjati waqt il-kura. Kif xieraq, antiinfettivi profilattiċi għandhom jingħataw u ittestjar ta' sorveljanza għandu jkun imwettaq waqt u wara l-kura.

Il-ġestjoni ta' infezzjoni severa, fsada/emorraġija u effetti oħra ta' majelosoppressjoni, inkluż newtropenija jew tromboċitopenija severi, tista' tkun teħtieġ interruzzjoni tad-dożaġġ, tnaqqis fid-doża, jew twaqqif tal-kura (ara sezzjoni 4.2).

Reazzjonijiet relatati mal-infuzjoni

F'pazjenti li kienu qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, ġew irrappurtati infużjonijiet relatati mal-infużjoni (ara sezzjoni 4.8).

Hija rakkomandata premedikazzjoni b'kortikosteroidje, antipiretiku u antistamini qabel id-dożaġġ (ara sezzjoni 4.2).

Pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati mill-qrib waqt u għal mill-inqas siegħa wara t-tmiem tal-infużjoni għall-bidu potenzjali ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, inklużi sintomi bħal ipotensjoni, fwawar ta' shana, jew problemi fin-nifs. Jekk issehħ reazzjoni relatata mal-infużjoni, l-infużjoni

għandha tkun interrotta u ġestjoni medika xierqa għandha tkun mibdija. It-twaqqif tal-infużjoni jew l-ġhoti tal-isteroġdi u l-antiistaminiċi abbażi tas-severità tar-reazzjoni relatata mal-infużjoni għandu jkun ikkunsidrat (ara sezzjoni 4.2). Għal reazzjonijiet tal-infużjoni severi jew ta' periklu għall-ħajja, il-kura għandha titwaqqaf b'mod permanenti (ara sezzjoni 4.2).

Sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS)

F'pazjenti li qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, ġie rrapportat TLS, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali (ara sezzjoni 4.8).

Għal pazjenti b'piz ta' tumur kbir, qabel id-dożaġġ, hija rrakkomandata premedikazzjoni biex jitnaqqsu l-livelli tal-aċidu uriku u tal-idratazzjoni (ara sezzjoni 4.2).

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal sinjali u sintomi ta' TLS u kkurati skont il-prattika medika standard.

Titwil fl-intervall tal-QT

F'pazjenti li qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, ġie osservat titwil fl-intervall tal-QT (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

BESPONSA għandu jingħata b'kawtela f'pazjenti li għandhom storja ta', jew predispożizzjoni għal titwil fl-intervall tal-QT, li qed jieħdu prodotti mediċinali li huma magħrufa li jtawlu l-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.5) u f'pazjenti b'disturbi fl-elettroliti. L-ECG u l-elettroliti għandhom jinkisbu qabel il-bidu tal-kura u jiġu mmonitorjati perjodikament waqt il-kura (ara sezzjonijiet 4.8 u 5.2).

Amylase u lipase miżjudin

F'pazjenti li kienu qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, ġew irrappurtati żidiet fl-amylase u fil-lipase (ara sezzjoni 4.8).

Il-pazjenti għandhom ikunu mmonitorjati għal żidiet fl-amylase u fil-lipase. Mard potenzjali fil-fwied u fil-marrara għandu jkun evalwat u kkurat skont il-prattika medika standard.

Tilqim

Is-sigurtà ta' tilqim b'vaċċini virali ħajjin matul jew wara terapija b'BESPONSA ma ġietx studjata. It-tilqim b'vaċċini virali ħajjin mhux irrakkomandat għal mill-inqas ġimgħatejn qabel il-bidu tal-kura b'BESPONSA, waqt it-trattament, u sakemm l-irkupru tal-limfoċiti B wara l-aħħar ċiklu ta' trattament.

Eċċipjenti

Kontenut ta' sodium

Dan il-prodott mediċinali fih anqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1 mg inotuzumab ozogamicin. Pazjenti fuq dieta b'teħid ta' ammont baxx ta' sodium jistgħu jiġu mgħarrfa li dan il-prodott mediċinali hu essenzjalment 'ħieles mis-sodium'.

Dan il-prodott mediċinali jista' jiġi ppreparat ulterjorment għall-ġhoti ma' soluzzjonijiet li fihom is-sodium (ara sezzjonijiet 4.2 u 4.6) u dan għandu jiġi kkunsidrat b'rabta mat-total ta' sodium mis-sorsi kollha li jkun se jingħata l-pazjent.

4.5 Interazzjoni ma' prodotti mediċinali ohra u forom ohra ta' interazzjoni

Ma twettaq l-ebda studju formali kliniku ta' interazzjoni tal-mediċina (ara sezzjoni 5.2).

Abbaži ta' data *in vitro*, l-ghoti flimkien ta' inotuzumab ozogamicin ma' inibituri jew indutturi ta' ċitokroma P450 (CYP) jew uridine diphosphate-glucuronosyltransferase (UGT) l-enzimi li jimmetabolizzaw il-medicina x'aktarx li mhux se jbiddu l-esponiment għal N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide. Barra minn hekk inotuzumab ozogamicin u N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide x'aktarx li mhux se jbiddu l-esponiment ta' substrati tal-enzimi CYP, u N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide x'aktarx li mhux se jbiddu l-esponiment ta' substrati ta' enzimi CYP jew trasportaturi tal-medicini magġuri.

F'pazjenti li kienu qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, gie osservat titwil fl-intervall tal-QT (ara sezzjoni 4.4). Għalhekk, l-użu konkomitanti ta' inotuzumab ozogamicin ma' prodotti mediċinali magħruf li jtaqlu l-intervall tal-QT jew li jinducju Torsades de Pointes għandu jittqies bir-reqqa. L-intervall tal-QT għandu jkun immonitorjat fil-każ ta' kombinazzjonijiet ta' prodotti mediċinali bħal dawn (ara s-sezzjonijiet 4.4, 4.8, u 5.2).

4.6 Fertilità, tqala u treddigh

Nisa li jistgħu joħorgu tqal/Kontraċettiv fl-irġiel u n-nisa

Nisa li jista' jkollhom it-tfal għandhom jevitaw li jinqabdu tqal meta jkunu qegħdin jirċievu BESPONSA.

In-nisa għandhom jiġu avżati biex jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura b'BESPONSA u għal mill-inqas 8 xhur wara l-aħħar doża. L-irġiel bi shab nisa li jistgħu joħorgu tqal għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża tat-trattament b'BESPONSA.

Tqala

M'hemm l-ebda data f'nisa tqal li jużaw inotuzumab ozogamicin. Abbaži ta' sejbiet ta' sigurtà mhux kliniċi inotuzumab ozogamicin jista' jikkawża hsara embrijo-fetali meta jingħata lil mara tqila. Studji f'animali urew effetti tossiċi fuq is-sistema riproduttiva (ara 5.3).

BESPONSA m'għandux jintuża waqt it-tqala hlief jekk il-benefiċċju potenzjali għall-omm ikun jiżboq ir-riskju potenzjali għall-fetu. Nisa tqal, jew pazjenti li jinqabdu tqal waqt li jkunu qed jirċievu inotuzumab ozogamicin, jew pazjenti rġiel ikkurati li huma shab ta' nisa tqal, għandhom jiġu infurmati dwar il-periklu potenzjali għall-fetu.

Treddigh

M'hemm l-ebda data dwar il-preżenza ta' inotuzumab ozogamicin jew tal-metaboliti fil-ħalib tas-sider tal-bniedem, l-effetti fuq it-trabi li qed jitreddgħu, jew l-effetti fuq il-produzzjoni tal-ħalib. Minħabba l-potenzjal ta' reazzjonijiet avversi fuq trabi li jkunu qed jitreddgħu, in-nisa m'għandhomx ireddgħu waqt il-kura b'BESPONSA u għal mill-inqas xahrejn wara l-aħħar doża (ara sezzjoni 5.3).

Fertilità

Abbaži ta' sejbiet mhux kliniċi, il-fertilità fl-irġiel u fin-nisa tista' tiġi kompromessa permezz tal-kura b'inotuzumab ozogamicin (ara sezzjoni 5.3). M'hemm l-ebda informazzjoni dwar il-fertilità fil-pazjenti. Kemm l-irġiel kif ukoll in-nisa għandhom ifittxu parir għall-preservazzjoni tal-fertilità qabel il-kura.

4.7 Effetti fuq il-hila biex issuq u thaddem magni

BESPONSA għandu effett moderat fuq il-hila biex issuq u thaddem magni. Il-pazjenti jistgħu jesperjenzaw għeja waqt il-kura b'BESPONSA (ara sezzjoni 4.8). Għalhekk, l-attenzjoni hi rakkomandata meta ssuq jew thaddem il-magni.

4.8 Effetti mhux mixtieqa

Sommarju tal-profil tas-sigurtà

L-aktar reazzjonijiet avversi komuni ($\geq 20\%$) kienu tromboċitopenija (51%), newtrogenija (49%), infezzjoni (48%), anemija (36%), lewkopenija (35%), għeja (35%), emorraġija (33%), deni (32%), dardir (31%), uġiġh ta' ras (28%), newtrogenija bid-deni (26%), żieda fit-transaminases (26%), uġiġh addominali (23%), żieda fil-gamma-glutamyltransferase (21%), u iperbilirubinimja (21%).

Fil-pazjenti li rċeww BESPONSА, l-aktar reazzjonijiet avversi severi komuni ($\geq 2\%$) kienu infezzjoni (23%), newtrogenija bid-deni (11%), emorraġija (5%), uġiġh addominali (3%), deni (3%), VOD/SOS (2%), u għeja (2%).

Lista tabulata ta' reazzjonijiet avversi

Tabella 5 turi r-reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'ALL li tirkadi jew refrattarja li rċeww BESPONSА.

Ir-reazzjonijiet avversi huma skont is-sistema tal-klassifika tal-organi (SOC, system organ class) u l-kategoriji ta' frekwenza, definiti bl-użu tal-konvenzjoni li ġejja: komuni hafna ($\geq 1/10$), komuni ($\geq 1/100$ sa $< 1/10$), mhux komuni ($\geq 1/1,000$ sa $< 1/100$), rari ($\geq 1/10,000$ sa $< 1/1,000$), rari hafna ($< 1/10,000$), mhux magħruf (ma tistax tittiehed stima mid-data disponibbli). F'kull grupp ta' frekwenza, ir-reazzjonijiet avversi huma mniżżla f'ordni tal-aktar serju l-ewwel segwit minn daww anqas serji.

Tabella 5. Reazzjonijiet avversi rrappurtati f'pazjenti b'ALL prekursora taċ-ċelluli B li tirkadi jew refrattarja li rċeww BESPONSА

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Komuni hafna	Komuni
Infezzjonijiet u infestazzjonijiet	Infezzjoni (48%) ^a (tinkludi Sepsis u Batteremija [17%], Infezzjoni fungali [9%], Infezzjoni fl-apparat respiratorju t'isfel [12%]), Infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju [12%], Infezzjoni batterjali [1%], Infezzjoni virali [7%], Infezzjoni gastrointestinali [4%], Infezzjoni tal-gilda [4%])	
Disturbi tad-demem u tas-sistema limfatika	Newtrogenija bid-deni (26%) Newtrogenija (49%) Tromboċitopenija (51%) Lewkopenija (35%) Limfopenija (18%) Anemija (36%)	Pancitopenija ^b (2%)
Disturbi fis-sistema immuni		Sensittività eċċessiva (1%)
Disturbi fil-metabolizmu u n-nutrizzjoni	Nuqqas ta' aptit (12%)	Sindrome ta' lisi tat-tumur (2%) Iperurikemija (4%)
Disturbi fis-sistema nervuża	Uġiġh ta' ras (28%)	
Disturbi vaskulari	Emorraġija ^c (33%) (tinkludi Emorraġija fis-sistema nervuża ċentrali [1%], Emorraġija gastrointestinali fil-parti ta' fuq [6%], Emorraġija gastrointestinali fil-parti t'isfel	

Sistema tal-klassifika tal-organi ta' MedDRA	Komuni ħafna	Komuni
	[4%], Epistassi [15%])	
Disturbi gastrointestinali	Ugħigh addominali (23%) Rimettar (15%) Dijarea (17%) Dardir (31%) Stomatite (13%) Stitikezza (17%)	Axxite (4%) Nefha addominali (6%)
Disturbi fil-fwied u fil-marrara	Iperbilirubinemija (21%) Žieda fit-transaminases (26%) Žieda fil-GGT (21%)	Marda tal-fwied venookklużiva (sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali) [3% qabel l-HSCT] ^d
Disturbi ġenerali u kondizzjonijiet ta' mnejn jingħata	Deni (32%) Gheja (35%) Tertir ta' bard (11%)	
Investigazzjonijiet	Žieda fl-alkaline phosphatase (13%)	Titwil tal-ECG QT (1%) Žieda fl-amylase (5%) Žieda fil-lipase (9%)
Feriti, avvelenament u komplikazzjonijiet ta' xi proċedura	Reazzjoni relatata mal-infużjoni (10%)	

Ir-reazzjonijiet avversi kienu jinkludu avvenimenti b'riżultat tal-kura, tal-kawżi kollha li bdew f'Jum 1 ta' Ċiklu 1 jew wara fi żmien 42 jum wara l-aħħar doża ta' BESPONSA, iżda qabel il-bidu ta' kura ġdida kontra l-kanċer (inkluż HSCT).

It-termini ppreferuti ġew irkuprati billi ġiet applikata l-verżjoni 19.1 tad-Dizzjunarju Mediku għal Attivitajiet Regulatorji (MedDRA, Medical Dictionary for Regulatory Activities).

Abbrevjazzjonijiet: ALL=lewkimja limfoblastika akuta; ECG=elettrokardjogram; GGT=gamma-glutamyltransferase; HSCT=trajant ta' ċelluli staminali ematopojetici.

^a Infezzjoni tinkludi tipi oħrajn ta' infezzjoni (11%). Nota: il-pazjenti seta' kellhom > 1 tip ta' infezzjoni.

^b Panċitopenija tinkludi t-termini ppreferuti rrappurtati li ġejjin: Insuffiċjenza tal-mudullun, Aplasija tal-mudullun febrili, u Panċitopenija.

^c Emorraġija tinkludi wkoll tipi oħrajn ta' emorraġija (17%). Nota: il-pazjenti seta' kellhom > 1 tip ta' emorraġija.

^d Il-VOD/Is-SOS tinkludi pazjent addizzjonali 1 b'Marda tal-fwied venookklużiva li seħhet f'Jum 56 mingħajr HSCT li jintervjeni. Il-VOD/SOS kienu wkoll irrappurtat fi 18-il pazjent wara HSCT sussegwenti.

Deskrizzjoni ta' reazzjonijiet avversi magħżula

Epatotossicità, inkluż marda tal-fwied venookklużiva/sindrome ta' ostruzzjoni sinusojdali (VOD/SOS)

Fl-istudju kliniku importanti ħafna (N=164), VOD/SOS ġiet irrappurtata fi 23 (14%) pazjent inkluż 5 (3%) pazjenti waqt it-terapija ta' studju jew f'segwitu mingħajr HSCT li jintervjeni. Fost is-79 pazjent li pproċedew għal HSCT sussegwenti (8 minnhom irċevew terapija ta' salvataġġ addizzjonali wara l-kura b'BESPONSA qabel ipproċedew għall-HSCT), VOD/SOS ġiet irrappurtata fi 18 (23%)-il pazjent. Hamsa mit-18-il episodju ta' VOD/SOS li seħhew wara l-HSCT kienu fatali (ara sezzjoni 5.1).

Il-VOD/SOS ġew irrappurtati sa 56 jum wara l-aħħar doża ta' inotuzumab ozogamicin mingħajr HSCT li jintervjeni. Il-hin medjan mill-HSCT sal-bidu tal-VOD/SOS kien 15-il jum (firxa: 3-57 jum). Mill-5 pazjenti li esperjenzaw VOD/SOS waqt il-kura b'inotuzumab ozogamicin iżda mingħajr HSCT li jintervjeni, 2 pazjenti kienu rċevew ukoll HSCT qabel il-kura b'BESPONSA.

Fost il-pazjenti li pproċedew għall-HSCT wara t-trattament b'BESPONSA, VOD / SOS kien irrappurtat fi 5/11 (46%) pazjent li rċevew HSCT kemm qabel kif ukoll wara t-trattament b'BESPONSA u 13/68 (19%) pazjent li rċevew biss HSCT wara trattament b'BESPONSA.

Rigward fatturi ohra ta' riskju, VOD/SOS kien irrappurtat f' 6/11 (55%)-il pazjent li rċevew kors ta' kondizzjonament tal-HSCT li jkun fih 2 sustanzi alkilatichi u 9/53 (17%) pazjent li rċevew kors ta' kondizzjonament tal-HSCT li jkun fih sustanza alkilatika 1, 7/17 (41%)-il pazjent li kellhom ≥ 55 sena u 11/62 (18%) pazjent li kellhom < 55 sena, u 7/12 (58%)-il pazjent b' bilirubina fis-serum \geq ULN qabel l-HSCT u f' 11/67 (16%) pazjent b' bilirubina fis-serum $<$ ULN qabel l-HSCT.

Fl-istudju importanti hafna (N=164), iperbilirubinemija u transaminases miżjuda ġew irrappurtati f' 35 (21%) pazjent u f' 43 (26%) pazjent, rispettivament. Iperbilirubinemija ta' grad ≥ 3 u transaminases miżjuda ġew irrappurtati f' 9 (6%) u fi 11 (7%)-il pazjent, rispettivament. Il-hin medjan għall-bidu tal-iperbilirubinemija u tat-transaminases miżjuda kien ta' 73 jum u 29 jum, rispettivament.

Għall-ġestjoni klinika ta' epatotossicità, inkluż VOD/SOS ara sezzjoni 4.4.

Majelosoppressjoni/ċitopenija

Fl-istudju importanti hafna (N=164), it-tromboċitopenija u n-newtrogenemija ġew irrappurtati f' 83 (51%) u 81 (49%) pazjent, rispettivament. Tromboċitopenija u newtrogenemija ta' Grad 3 ġew irrappurtati f' 23 (14%) u 33 (20%) pazjent, rispettivament. Tromboċitopenija u newtrogenemija ta' Grad 4 ġew irrappurtati f' 46 (28%) u 45 (27%) pazjent, rispettivament. Newtrogenemija bid-deni, li tista' tkun ta' periklu għall-ħajja, ġiet irrappurtata f' 43 (26%) pazjent.

Għall-ġestjoni klinika ta' majelosoppressjoni/ċitopenija, ara sezzjoni 4.4.

Infezzjonijiet

Fl-istudju importanti hafna (N=164), infezzjonijiet, inklużi infezzjonijiet serji, li xi wħud minnhom kienu ta' periklu għall-ħajja jew fatali, ġew irrappurtati fi 79 (48%) pazjent. Il-frekwenzi ta' infezzjonijiet speċifiċi li ġejjin kienu: sepsis u batteremija (17%), infezzjoni fil-parti t' isfel tal-apparat respiratorju (12%), infezzjoni fil-parti ta' fuq tal-apparat respiratorju (12%), infezzjoni fungali (9%), infezzjoni virali (7%), infezzjoni gastrointestinali (4%), infezzjoni tal-ġilda (4%) u infezzjoni batterjali (1%). Infezzjonijiet fatali, inklużi pnemonja, sepsis newtrogenika, sepsis, xokk settiku, u sepsis psewdomonali, ġew irrappurtati fi 8 (5%) pazjent.

Għall-ġestjoni klinika tal-infezzjonijiet, ara sezzjoni 4.4.

Fsada/emorraġija

Fl-istudju kliniku importanti hafna (N=164), episodji ta' fsada/emorraġija, l-aktar moderati fis-severità, ġew irrappurtati f' 54 (33%) pazjent. Il-frekwenzi ta' episodji speċifiċi ta' fsada/emorraġija kienu: epistassi (15%), emorraġija tal-parti gastrointestinali ta' fuq (6%), emorraġija tal-parti gastrointestinali t' isfel (4%), u emorraġija tas-sistema nervuża ċentrali (CNS) (1%). Episodji ta' fsada/emorraġija ta' Grad 3/4 ġew irrappurtati fi 8/164 (5%) pazjent. Ġie rrapurtat episodju wiehed ta' fsada/emorraġija ta' Grad 5 (emorraġija intraaddominali).

Għall-ġestjoni klinika ta' episodji ta' fsada/emorraġija, ara sezzjoni 4.4.

Reazzjonijiet relatati mal-infużjoni

Fl-istudju importanti hafna (N=164), ġew irrappurtati reazzjonijiet relatati mal-infużjoni fi 17 (10%) pazjent. L-episodji kollha kienu ta' Grad ≤ 2 fis-severità. Ir-reazzjonijiet relatati mal-infużjoni ġeneralment seħħew f' Ċiklu 1 u fiit wara t-tmiem tal-infużjoni ta' inotuzumab ozogamicin u għaddew spontanament jew b' ġestjoni medika.

Għall-ġestjoni klinika ta' reazzjonijiet relatati mal-infużjoni, ara sezzjoni 4.4.

Sindrome ta' lisi tat-tumur (TLS)

Fl-istudju importanti hafna (N=164), ġie rrapportat TLS, li jista' jkun ta' periklu għall-ħajja jew fatali f' 4/164 (2%) pazjent. Ġie rrapportat TLS ta' Grad 3/4 fi 3 (2%) pazjent. It-TLS sehh ftit wara t-tmiem tal-infużjoni ta' inotuzumab ozogamicin u għadda b' ġestjoni medika.

Għall-ġestjoni klinika ta' TLS, ara sezzjoni 4.4.

Titwil fl-intervall tal-QT

Fl-istudju importanti hafna (N=164), tkejlu židiet massimi fl-intervall tal-QT ikkoreġut għar-rata tal-qalb bl-użu tal-formula ta' Fridericia (QTcF) ≥ 30 msec u ≥ 60 msec fi 30/162 (19%) u f' 4/162 (3%) pazjent rispettivament. Židiet fl-interval QTcF ta' > 450 msec ġew osservati f' 26/162 (16%) pazjent. L-ebda pazjent ma kellu židiet fl-intervalli ta' QTcF > 500 msec. Ġie rrapportat titwil fl-intervall tal-QT ta' Grad 2 fi 2/164 (1%) pazjent. Ma ġie rrapportat l-ebda titwil fl-intervall tal-QT ta' Grad ≥ 3 jew episodju ta' Torsades de Pointes.

Għall-monitoraġġ perġodiku tal-ECG u tal-livelli tal-elettroliti, ara sezzjoni 4.4.

Amylase u lipase miżjuda

Fl-istudju importanti hafna (N=164), židiet fl-amylase u fil-lipase ġew irrappurtati fi 8 (5%) u 15 (9%)-il pazjent, rispettivament. Židiet fl-amylase u fil-lipase ta' grad ≥ 3 ġew irrappurtati fi 3 (2%) u f' 7 (4%) pazjenti, rispettivament.

Għall-monitoraġġ perġodiku tal-amylase u l-lipase miżjuda, ara sezzjoni 4.4.

Immunogenicità

Fi studji kliniċi ta' BESPONSA f' pazjenti b' ALL li tirkadi jew refrattarja, 7/236 (3%) pazjent ttestjaw pożittivi għal antikorpi ta' anti-inotuzumab ozogamicin. L-ebda pazjent ma ttestja pożittiv għal antikorpi anti-inotuzumab ozogamicin newtralizzanti. F' pazjenti li ttestjaw pożittivi għal antikorpi anti-inotuzumab ozogamicin, ma ġie identifikat l-ebda effett fuq it-tneħħija ta' BESPONSA abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni. In-numru ta' pazjenti kien żgħir wisq biex jiġi vvalutat l-impatt ta' antikorpi ta' anti-inotuzumab ozogamicin fuq l-effikaċja u s-sigurtà.

Rappurtar ta' reazzjonijiet avversi suspettati

Huwa importanti li jiġu rrapportati reazzjonijiet avversi suspettati wara l-awtorizzazzjoni tal-prodott mediċinali. Dan jippermetti monitoraġġ kontinwu tal-bilanċ bejn il-benefiċċju u r-riskju tal-prodott mediċinali. Il-professjonisti tal-kura tas-saħħa huma mitluba jirrapportaw kwalunkwe reazzjoni avversa suspettata permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali imniżżla f' [Appendiċi V](#).

4.9 Doża eċċessiva

Fi studji kliniċi f' pazjenti b' ALL li tirkadi jew refrattarja, id-doži uniċi u multipli massimi ta' inotuzumab ozogamicin kienu ta' 0.8 mg/m² u 1.8 mg/m², rispettivament, għal kull ċiklu, mogħtija bhala 3 doži maqsuma f' Jiem 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²) (ara sezzjoni 4.2). Id-doži eċċessivi jistgħu jirriżultaw f' reazzjonijiet avversi li huma konsistenti mar-reazzjonijiet osservati fid-doża terapewtika rakkomandata (ara sezzjoni 4.8).

Fil-każ ta' doża eċċessiva, l-infużjoni għandha tiġi interrotta b' mod temporanju, u l-pazjenti għandhom jiġu mmonitorjati għal tossiċitajiet tal-fwied u dawk ematoloġiċi (ara sezzjoni 4.2). Il-bidu mill-ġdid ta' BESPONSA fid-doża terapewtika korretta għandu jitqies meta t-tossiċitajiet kollha jkunu għaddew.

5. PROPRJETAJIET FARMAKOLOĠIĊI

5.1 Proprjetajiet farmakodinamiċi

Kategorija farmakoterapewtika: Aġenti antineoplastiċi, aġenti antineoplastiċi oħra, antikorp monoklonali, Kodiċi ATC: L01XC26.

Mekkanizmu ta' azzjoni

Inotuzumab ozogamicin huwa ADC magħmul minn antikorp monoklonali dirett lejn CD22 li huwa marbut b'mod kovalenti ma' N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide. Inotuzumab huwa antikorp umanizzat tal-immunoglobulina ta' klassi G sottotip 4 (IgG4) li jagħraf speċifikament is-CD22 tal-bniedem. Il-molekula ż-żgħira, N-acetyl-gamma-calicheamicin, hija prodott ċitotossiku.

N-acetyl-gamma-calicheamicin hija marbuta b'mod kovalenti mal-antikorp permezz ta' acid-cleavable linker. It-tagħrif mhux kliniku jissuggerixxi li l-attività kontra l-kanċer ta' BESPONSA hija minhabba l-irbit tal-ADC maċ-ċelluli tat-tumur li jesprimu s-CD22, segwit mill-internalizzazzjoni tal-kumpless ADC-CD22, u r-rilaxx intracellulari ta' N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide permezz tal-qtuġh (cleavage) idrolitiku tal-linker. L-attivazzjoni ta' N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide tinduċi tkkisir tad-DNA b'filament doppju, fejn sussegwentement jiġi indott twaqif taċ-ċiklu taċ-ċellula u l-mewt apoptotika taċ-ċelluli.

Effikaċja klinika u sigurtà

Pazjenti b'ALL li tirkadi jew refrattarja li rċevew kors 1 jew 2 ta' qabel il-kura għal ALL Studju 1

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BESPONSA f'pazjenti b'ALL pożittiva għas-CD22 li tirkadi jew refrattarja ġew evalwati fi studju ta' Fazi 3, open-label, internazzjonali u multicentriku (Studju 1) li fih il-pazjenti ntgħażlu b'mod każwali biex jirċievu BESPONSA (N=164 [164 rċevew trattament]) jew il-kimoterapija li kienet l-għażla tal-Investigatur (N=162 [143 rċevew trattament]), speċifikamet fludarabine flimkien ma' cytarabine flimkien mal-fattur li jstimula l-kolonji granuloċiti (FLAG) (N=102 [93 li rċevew trattament]), mitoxantrone/cytarabine (MXN/Ara-C) (N=38 [33 li rċevew trattament]), jew cytarabine ta' doża għolja (HIDAC) (N=22 [17 li rċevew trattament]).

Il-pazjenti eliġibbli kienu ta' età ta' ≥ 18 -il sena b'ALL prekursora taċ-ċelluli B pożittiva għas-CD22 li tirkadi jew refrattarja (Ph) negattiva jew Ph+ għall-kromożma ta' Philadelphia .

L-espressjoni tas-CD22 ġiet ivvalutata bl-użu ta' ċitometrija tal-fluss abbażi ta' aspirat tal-mudullun. F'pazjenti b'kampjun tal-aspirat tal-mudullun mhux adegwat, ġie ttestjat kampjun tad-demem periferali. Inkella, l-espressjoni tas-CD22 ġiet ivvalutata bl-użu ta' immunoistokimika f'pazjenti b'aspirat tal-mudullun mhux adegwat u bi blasts li jiċċirkolaw mhux suffiċjenti.

Fl-istudju kliniku, is-sensittività ta' xi testijiet lokali kien aktar baxx mit-test tal-laboratorju ċentrali. Għalhekk, testijiet validati biss b'sensittività għolja murija għandhom jintużaw.

Il-pazjenti kollha kienu jeħtieġu li jieħdu blasts tal-mudullun $\geq 5\%$ u li jkunu rċevew kors 1 jew 2 ta' qabel il-kimoterapija tal-induzzjoni għal ALL. Il-pazjenti b'ALL prekursora taċ-ċelluli B Ph+ kienu jeħtieġu li jieħdu kura li ma rnexxiex b'mill-inqas inibitur 1 tieni jew tielet ġenerazzjoni ta' tyrosine kinase TKI u kimoterapija standard. Tabella 1 (ara sezzjoni 4.2) turi l-kors ta' dożaġġ użat biex jikkura l-pazjenti.

Il-punti tat-tmiem koprimarji kienu CR/CRi, li ġew ivvalutati permezz ta' kumitat tal-aġġudikazzjoni tal-punti tat-tmiem indipendenti blinded (EAC, endpoint adjudication committee), u ta' sopravivenza globali (OS, overall survival). Il-punti tat-tmiem sekondarji kienu jinkludu n-negattività tal-MRD, it-tul ta' remissjoni (DoR, duration of remission), ir-rata tal-HSCT u s-sopravivenza mingħajr progressjoni (PFS, progression-free survival). L-analizi primarja tan-negattività tas-CR/CRi u tal-

MRD twettqet fil-218-il pazjent inizjali li ntgħażlu b'mod każwali u l-analizi tar-rata tal-OS, tal-PFS, tad-DoR u tal-HSCT twettqet fit-326 pazjent kollha li ntgħażlu b'mod każwali.

Fost it-326 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali (popolazzjoni ITT), 215 (66%) pazjent kienu rċevew reġimen wiehed ta' trattament minn qabel u 108 (33%) pazjent kienu rċevew 2 korsijiet ta' kura minn qabel għall ALL. L-età medjana kienet TA' 47 sena (medda: 18-79 snin), 206 (63%) pazjent kellhom tul ta' l-ewwel remissjoni < 12-il xahar, u 55 (17%) pazjent kienu għaddew minn HSCT qabel ma jrċevew BESPONSA jew il-kimoterapija ta' l-għażla ta' l-Investigatur. Iż-2 gruppi ta' kura kienu ġeneralment ibbilanċjati fir-rigward tad-demografija fil-linja bażi u l-karatteristiċi tal-marda. Total ta' 276 (85%) pazjent kellhom Ph- All. Mid-49 (15%) pazjent b'Ph + ALL, 4 pazjenti ma jrċevewx TKI minn qabel, 28 pazjent irċevew 1 TKI minn qabel, u 17- il pazjent irċevew 2 TKIs minn qabel. Dasatinib kien it-TKI l-aktar komunement rċevut (42 pazjent) segwit minn imatinib (24 pazjent).

Karatteristiċi bażiċi kienu simili fil-218 pazjent inizjali li ntgħażlu b'mod każwali.

Fost it-326 pazjent (popolazzjoni ITT), 253 pazjent kellhom kampjuni li kienu evalwati għall-ittejtjar CD22 kemm mill-laboratorju lokali u ċentrali. Permezz ta' testijiet tal-laboratorju ċentrali u lokali, 231/253 (91.3%) pazjent u 130/253 (51.4%) pazjent, rispettivament, kellhom > 70% pożittività ta' CD22 ta' blast lewkemiku fil-linja bażi.

Tabella 6 turi r-rizultati tal-effikaċja minn dan l-istudju.

Tabella 6. Studju 1: Ir-rizultati tal-effikaċja f'pazjenti ta' età ta' ≥ 18-il sena b'ALL prekursora taċ-ċelluli B li tirkadi jew refrattarja li rċevew kors 1 jew 2 ta' kura minn qabel għal ALL

	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG, jew MXN/Ara-C (N=109)
CR ^a CRi ^b ; n (%) [95% CI]	88 (80.7%) [72.1%-87.7%]	32 (29.4%) [21.0%-38.8%]
valur-p b'żewġ naħat < 0.0001		
CR ^a ; n (%) [95% CI]	39 (35.8%) [26.8%-45.5%]	19 (17.4%) [10.8%-25.9%]
valur-p b'żewġ naħat = 0.0022		
CRi ^b ; n (%) [95% CI]	49 (45.0%) [35.4%-54.8%]	13 (11.9%) [6.5%-19.5%]
valur-p b'żewġ naħat < 0.0001		
Negattività tal-MRD għall-pazjenti li jiksbu CR/CRi; rata ^d (%) [95% CI]	69/88 (78.4%) [68.4%-86.5%]	9/32 (28.1%) [13.7%-46.7%]
valur-p b'żewġ naħat < 0.0001		
	BESPONSA (N=164)	HIDAC, FLAG, jew MXN/Ara-C (N=162)
OS medjana; xhur [95% CI]	7.7 [6.0 sa 9.2]	6.2 [4.7 sa 8.3]
Proporzjon ta' periklu [95% CI] = 0.751 [0.588-0.959] valur-p b'żewġ naħat = 0.0210		
PFS medjana ^e ; xhur [95% CI]	5.0 [3.9 sa 5.8]	1.7 [1.4 sa 2.1]
Proporzjon ta' periklu [95% CI] = 0.450 [0.348-0.581] valur-p b'żewġ naħat < 0.0001		
DoR medjan ^f ; xhur [95% CI]	3.7 [2.8 sa 4.6]	0.0 [-,-]
Proporzjon ta' periklu [95% CI] = 0.471 [0.366-0.606] valur-p b'żewġ naħat < 0.0001		

Abbrevjazzjonijiet: ALL=lewkimja limfoblastika akuta; ANC=għadd assolut ta' newtrofilu; Ara-C=cytarabine;

CI: intervall ta' kunfidenza; CR= remissjoni shiħa; CRi=Remissjoni shiħa b'irkupru ematoloġiku mhux komplut; DoR=tul ta' remissjoni; EAC=Kumitat ta' Aġġudikazzjoni tal-Punt tat-Tmjem; FLAG=fludarabine + cytarabine + il-fattur li jstimula l-kolonji granulociti; HIDAC=cytarabine ta' doża għolja; HSCT=Trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici; ITT=intenzjoni li tikkura; MRD=residwu minimu tal-marda; MXN=mitoxantrone; N/n=numru ta' pazjenti; OS=sopravivenza globali; PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni.

- ^a CR, għal kull EAC giet definita bħala < 5% tal-blasts fil-mudullun u n-nuqqas ta' blasts lewkemiċi tad-demmm periferali, irkupru shiħ tal-għadd tad-demmm periferali (plejtlits tad-demmm $\geq 100 \times 10^9/L$ u ANC $\geq 1 \times 10^9/L$) u r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe marda ekstramedullari.
- ^b CRi, għal kull EAC, giet definita bħala < 5% tal-blasts fil-mudullun u n-nuqqas ta' blasts lewkemiċi tad-demmm periferali, irkupru mhux komplut tal-għadd tad-demmm periferali (plejtlits tad-demmm < $100 \times 10^9/L$ u/jew ANC < $1 \times 10^9/L$) u r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe marda ekstramedullari.
- ^c In-negattivita' tal-MRD giet definita miċ-ċitometrija tal-fluss bħala ċelluli lewkimiċi li jinkludu < 1×10^{-4} (< 0.01%) taċ-ċelluli nukleati tal-mudullun.
- ^d Ir-rata giet definita bħala n-numru ta' pazjenti li kisbu n-negattivita' tal-MRD diviża bin-numru totali ta' pazjenti li kisbu CR/CRi għal kull EAC.
- ^e Il-PFS giet definita bħala l-hin mid-data tal-għażla b'mod każwali sal-aktar data bikrija tal-episodji li ġejjin: mewt, marda progressiva (inkluż progressjoni oġġettiva, li tirkadi minn CR/CRi, twaqqif tal-kura minħabba d-deterjorament globali tal-istatus tas-saħħa), u l-bidu ta' HSCT ġdid tat-terapija tal-induzzjoni jew ta' wara t-terapija mingħajr ma jinkisbu CR/CRi.
- ^f Fid-definizzjoni standard ta' PFS, definita bħala l-hin mid-data tal-għażla b'mod każwali sal-aktar data bikrija tal-episodji li ġejjin: mewt, mard progressiv (li jinkludi progressjoni oġġettiva u rikaduta minn CR/CRi), l-HR kien 0.568 (2-sided valur p=0.0002) u medjan PFS kien 5.6 xhur u 3.7 xhur fil-parti ta' l-istudja b'BESPONSA u f'dik bil-kimoterapija li kienet l-għażla tal-Investigatur.
- ^g It-tul ta' remissjoni ġie definit bħala l-hin mill-ewwel rispons ta' CR^a jew CRi^b għal kull valutazzjoni tal-Investigatur sad-data ta' episodju ta' PFS jew id-data taċ-ċensura jekk ma jkun ġie ddokumentat l-ebda episodju ta' PFS. L-analiżi kienet ibbażata fuq il-popolazzjoni tal-ITT b'pazjenti mingħajr remissjoni li jingħataw tul ta' żero u jitqiesu episodju.

Fost il-218-il pazjent inizjali li ntgħażlu b'mod każwali, 64/88 (73%) u 21/88 (24%) tal-pazjenti li rrispondew għal kull EAC kisbu CR/CRi f'Ċikli 1 u 2, rispettivament, fil-parti tal-istudju dwar BESPONSA. L-ebda pazjent addizzjonali ma kiseb CR/CRi wara Ċiklu 3 fil-parti tal-istudju dwar BESPONSA.

Is-sejbiet tan-negattivita' tas-CR/CRi u l-MRD fil-218-il pazjent inizjali li ntgħażlu b'mod każwali kienu konsistenti ma' dawk li deħru f'kull wieħed mit-326 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali.

Fost kull wieħed mit-326 pazjent li ntgħażlu b'mod każwali, il-probabbilita' ta' sopravivenza wara 24 xahar kienet 22.8% fil-parti tal-istudju dwar Besponsa u 10% fil-parti tal-istudju dwar il-kimoterapija li kienet l-għażla tal-Investigatur.

Total ta' 79/164 (48.2%) pazjenti fil-parti tal-istudju dwar BESPONSA u 36/162 (22.2%) pazjent fil-parti tal-studju dwar il-kimoterapija li kienet l-għażla tal-Investigatur kellhom HSCT ta' segwitu. Dan kien jinkludi 70 u 18-il pazjent fil-parti tal-istudju dwar BESPONSA u fil-parti tal-istudju dwar il-kimoterapija li kienet l-għażla Investigatur, rispettivament, li pproċedew direttament għall- HSCT. F'dawk il-pazjenti li pproċedew direttament għall-HSCT, kien hemm distakk medjan ta' 4.8 ġimġhat (medda: 1-19 ġimġhat) bejn l-aħħar doża ta' inotuzumab ozogamicin u HSCT. It-titjib OS għall-BESPONSA kontra l-parti tal-istudju ta' kimoterapja tal-għażla tal-Investigatur deher f'pazjenti li għaddew minn HSCT. Għalkemm kien hemm frekwenza oġħla ta' mwiet bikrija wara l-HSCT (f'Jum 100) fil-parti ta' l-istudju dwar BESPONSA, kien hemm evidenza ta' benefiċċju ta' sopravivenza tard għal BESPONSA. F'pazjenti li għaddew minn HSCT ta' segwitu, l-OS medjan kien 11.9 xhur (95% CI: 9.2, 20.6) għal BESPONSA kontra 19.8 xhur (95% CI: 14.6, 26.7) għall-kimoterapja tal-għażla tal-Investigatur. F'xahar 24, il-probabbilita' tas-sopravivenza kienet 38.0% (95% CI: 27.4, 48.5) kontra 35.5% (95% CI: 20.1, 51.3) għal BESPONSA u l-kimoterapija tal-għażla tal-investigatur rispettivament. Barra minn hekk, f'xahar 24, il-probabbilita' tas-sopravivenza kienet 38 % (95% CI: 27.4, 48.5) għal pazjenti li kellhom HSCT ta' segwitu meta mqabbel ma' 8.0% (95% CI: 3.3, 15.3) għal pazjenti li ma sarilhomx HSCT ta' segwitu fil-parti tal-istudju ta' BESPONSA.

BESPONSA tejjeb l-OS kontra l-kimoterapja tal-għażla tal-Investigatur għall-fatturi ta' stratifikazzjoni kollha inkluż durata tal-ewwel remissjoni ≥ 12 -il xahar, status ta' Salvataġġ 1, u età meta saret ir-randomizzazzjoni < 55 sena. Kien hemm ukoll xejra għal OS aħjar b'BESPONSA għal pazjenti b'fatturi pronjostiċi oħra (Ph, l-ebda HSCT minn qabel, $\geq 90\%$ ta' blasts lewkemiċi pożittivi għas-CD22 fil-linja bażi, l-ebda blast periferali fil-linja bażi, u emoglobina fil-linja bażi ≥ 10 g/dL, abbażi tal-analiżi esploratorji). Il-pazjenti b'tibdil fil-gene ta' lewkimja b'nisel imħallat (MLL) inkluż t(4;11), li ġeneralment ikollhom espressjoni ta' CD22 aktar baxxa qabel il-kura, kellhom riżultat ta' OS aghar wara l-kura b'BESPONSA jew il-kimoterapja li kienet l-għażla tal-Investigatur.

Għar-riżultati rrapportati mill-pazjenti, hafna mill-punteġġi tal-funzjonament u tas-sintomu kienu favur BESPONSA meta mqabbel mal-kimoterapja li kienet l-għażla tal-Investigatur. Riżultati rrapportati mill-pazjenti mkejla bl-użu tal-Kwestjonarju Ewlieni tal-Kwalità tal-Ħajja tal-Organizzazzjoni Ewropea għar-Riċerka u l-Kura tal-Kanċer (EORTC QLQ-C30, European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire-C30), kienu aħjar b'mod sinifikanti għal BESPONSA permezz ta' punteġġi ta' wara l-linja bażi medji stmati (BESPONSA u l-kimoterapja li kienet l-għażla tal-Investigatur, rispettivament) għall-funzjonament tar-rwol (64.7 kontra 53.4, grad ta' titjib żgħir), fil-funzjonament fiżiku (75.0 kontra 68.1, grad ta' titjib żgħir), funzjonament soċjali (68.1 kontra 59.8, grad ta' titjib medju), u nuqqas fl-aptit (17.6 kontra 26.3, grad ta' titjib żgħir) meta mqabbel mal-kimoterapja li kienet l-għażla tal-Investigatur. Kien hemm xejra favur BESPONSA, grad ta' titjib żgħir, għal punteġġi ta' wara l-linja bażi medji stmati aħjar (BESPONSA u l-għażla tal-Investigatur, rispettivament) fl-istatus tas-saħħa globali/Kwalità tal-Ħajja (QOL) (62.1 kontra 57.8), fil-funzjonament konjittiv (85.3 kontra 82.5), fid-dispnea (14.7 kontra 19.4), fid-dijarea (5.9 kontra 8.9), fl-għeja (35.0 kontra 39.4). Kien hemm xejra favur BESPONSA għal punteġġi ta' wara l-linja bażi medji stmati mill-kwestjonarju Dimensjoni EuroQoL 5 (EQ-5D, EuroQoL 5 Dimension), (BESPONSA u l-kimoterapja li kienet l-għażla tal-Investigatur, rispettivament) għall-indiċi EQ-5D (0.80 kontra 0.76, differenza importanti b'mod minimu għall-kanċer = 0.06).

Pazjenti b'ALL li tirkadi jew refrattarja li rċevew kors 1 jew 2 ta' qabel il-kura għall-ALL - Studju 2

Is-sigurtà u l-effikaċja ta' BESPONSA ġew evalwati fi studju ta' Fażi 1/2, b'parti waħda tal-istudju, open-label, u multicentriku (Studju 2). Il-pazjenti eliġibbli kienu ≥ 18 -il sena b'ALL prekursora taċ-ċelluli B li tirkadi jew refrattarja.

Fost it-93 pazjenti skrinjati, 72 pazjent kienu assenjati għall-istudju tad-droga u kkurati b'BESPONSA. L-età medjana kienet 45 sena (medda 20-79); 76.4% kienu istatus Salvage ≥ 2 ; 31.9% kienu rċevew HSCT minn qabel u 22.2% kienu Ph+. Ir-raġunijiet l-aktar komuni għat-twaqqif tal-kura kienu: progressjoni tal-marda /rikaduta (30 [41.7%]), rezistenti għall-mard (4 [5.6%]); HSCT (18 [25.0%]), u episodji avversi (13 [18.1%]).

Fil-porzjon ta' Fażi 1 tal-istudju 37 pazjent irċevew BESPONSA f'doża totali ta' 1.2 mg/m² (n=3), 1.6 mg/m² (n=12) jew 1.8 mg/m² (n=22). Id-doża rakkomandata ta' BESPONSA ġiet determinata li hija ta' 1.8 mg/m²/ċiklu mogħtija f'doża ta' 0.8 mg/m² f'Jum 1 u 0.5 mg/m² f'Jiem 8 u 15 taċ-ċiklu ta' 28 jum bi tnaqqis fid-doża mal-kisba ta' CR/CRi.

Fil-porzjon ta' Fażi 2 tal-istudju, il-pazjenti kellhom jirċievu mill-inqas 2 korsijiet ta' kura għal ALL qabel u pazjenti b' Ph+ B ALL kienu jeħtieġu li jieħdu kura li ma rnexxiex b'mill-inqas inibitur 1 ta' tyrosine kinase TKI. Mid-9 pazjenti b'Ph+ taċ-ċellula ALL, pazjent wiehed kien irċieva TKI wiehed u pazjent wiehed ma rċieva ebda TKIs minn qabel.

Tabella 7 turi r-riżultati tal-effikaċja minn dan l-istudju.

Tabella 7. Studju 2: Rizultati tal-effikaċja f'pazjenti li kellhom ≥ 18 -il sena b'ALL prekursora taċ-ċelluli B li tirkadi jew refrattarja li rċevew 2 korsijiet jew aktar qabel il-kura għal ALL

	BESPONSA (N=35)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95% CI]	24 (68.6%) [50.7%-83.2%]
CR ^a ; n (%) [95% CI]	10 (28.6%) [14.6%-46.3%]
CRi ^b ; n (%) [95% CI]	14 (40.0%) [23.9%-57.9%]
DoR medjan ^f ; xhur [95% CI]	2.2 [1.0 to 3.8]
Negattività tal-MRD ^c għal pazjenti li kisbu CR/CRi; rata ^d (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53.3%-90.2%]
PFS medjana ^e ; xhur [95% CI]	3.7 [2.6 to 4.7]
OS medjana; xhur [95% CI]	6.4 [4.5 to 7.9]

Abbrevjazzjonijiet: ALL=lewkimja limfoblastika akuta; ANC=għadd assolut ta' newtrofili; CI: intervall ta' kunfidenza; CR= remissjoni sħiħa; CRi=remissjoni sħiħa b'irkupru ematoloġiku mhux komplut; DoR=tul ta' remissjoni; HSCT=trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici, MRD=residwu minimu tal-marda; N/n=numru ta' pazjenti; OS=sopravivenza globali; PFS=sopravivenza mingħajr progressjoni.

^{a, b, c, d, e, f} Għad-definizzjoni, ara t-Tabella 6 (bl-eċċezzjoni li CR/CRi ma kienx għal kull EAC għall-Istudju 2)

Fil-porzjon ta' Fazi 2 tal-istudju, 8/35 (22.9%) pazjent kellhom HSCT ta' segwitu.

Popolazzjoni pedjatrika

L-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini ddiferiet l-obbligu li jiġu pprezentati riżultati tal-istudji b'BESPONSA f'wieded jew iktar kategoriji tal-popolazzjoni pedjatrika fil-kura ta' ALL li tirkadi jew refrattarja (ara sezzjoni 4.2 għal informazzjoni dwar l-użu pedjatriku).

5.2. Taghrif farmakokinetiku

Fil-pazjenti b'ALL li tirkadi jew refrattarja kkurati b'inotuzumab ozogamicin fid-doża tal-bidu rakkomandata ta' 1.8 mg/m²/ċiklu (ara sezzjoni 4.2), inkiseb l-esponiment fi stat fiss sa Ċiklu 4. Il-konċentrazzjoni massima fis-seru (C_{max}) medja (SD) ta' inotuzumab ozogamicin kienet ta' 308 ng/mL (362). L-erja totali simulata medja (SD) taht il-kuva tal-konċentrazzjoni-hin (AUC) għal kull ċiklu fi stadju fiss kienet ta' 100 mcg•h/mL (32.9).

Distribuzzjoni

In vitro, l-irbit ta' N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide mal-proteini tal-plażma tal-bniedem huwa madwar 97%. *In vitro*, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide huwa substrat ta' P-glycoprotein (P-gp). Fil-bnedmin, il-volum totali tad-distribuzzjoni ta' inotuzumab ozogamicin kien madwar 12 L.

Bijotrasformazzjoni

In vitro, N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide ġie primarjament metabolizzati permezz tat-tnaqqis mhux enzimatiċi. Fil-bnedmin, il-livelli ta' N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide kienu tipikament taht il-limitu tal-kwantitazzjoni (50 pg/mL), iżda f'xi pazjenti seħħew livelli mkejla sporadiċi ta' calicheamicin mhux konjugat sa 276 pg/mL.

Eliminazzjoni

Il-farmakokinetiċi ta' inotuzumab ozogamicin kienu kkaratterizzati sew minn mudell b'żewġ kompartimenti b'komponenti ta' tneħħija lineari u dipendenti fuq il-ħin. F'234 pazjent b'ALL li tirkadi jew refrattarja, it-tneħħija ta' inotuzumab ozogamicin fi stat fiss kienet 0.0333 L/h, u l-half-life terminali tal-eliminazzjoni ($t_{1/2}$) fit-tmiem iċ-Ċiklu 4 kienet madwar 12.3 jiem. Wara l-għoti ta' dożi multipli, giet osservata akkumulazzjoni ta' 5.3 darbiet ta' inotuzumab ozogamicin bejn Ċikli 1 u 4.

Abbażi tal-analiżi tal-popolazzjoni farmakokinetika f'765 pazjent, l-erja tas-superfċje tal-gisem instabet li taffettwa b'mod sinifikanti d-dispożizzjoni ta' inotuzumab ozogamicin. Id-doża ta' inotuzumab ozogamicin tingħata abbażi tal-erja tas-superfċje tal-gisem (ara sezzjoni 4.2).

Età, razza u sess

Abbażi tal-analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni, l-età, ir-razza, u s-sess ma affettwawx b'mod sinifikanti d-dispożizzjoni ta' inotuzumab ozogamicin.

Indeboliment tal-fwied

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku formali ta' inotuzumab ozogamicin fuq pazjenti b'indeboliment tal-fwied.

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'765 pazjent, it-tneħħija ta' inotuzumab ozogamicin f'pazjenti b'indeboliment tal-fwied iddefinit mill-Grupp ta' Ħidma tad-Disfunzjoni tal-Organi tal-Istitut Nazzjonali tal-Kanċer (NCI ODWG) kategorija B1 (bilirubina totali \leq ULN u AST $>$ ULN; n=133) jew B2 (bilirubina $>$ 1.0-1.5 \times ULN u AST kwalunkwe livell; n=17) kienet simili għal pazjenti b'funzjoni tal-fwied normali (bilirubina totali/AST \leq ULN; n=611) (ara sezzjoni 4.2). Fi 3 pazjenti b'indeboliment tal-fwied definit mill-NCI ODWG kategorija Ċ (bilirubina totali $>$ 1.5-3 \times ULN u AST kwalunkwe livell) u pazjent 1 b'indeboliment tal-fwied definit mill-NCI ODWG kategorija D (bilirubina totali $>$ 3 \times ULN u AST kwalunkwe livell), it-tneħħija ta' inotuzumab ozogamicin ma kinitx tidher li naqset.

Indeboliment tal-kliewi

Ma twettaq l-ebda studju farmakokinetiku formali ta' inotuzumab ozogamicin fuq pazjenti b'indeboliment tal-kliewi.

Abbażi ta' analiżi farmakokinetika tal-popolazzjoni f'765 pazjent, it-tneħħija ta' inotuzumab ozogamicin f'pazjenti b'indeboliment tal-kliewi ħafif (CL_{cr} 60-89 mL/min; n=237), indeboliment tal-kliewi moderat (CL_{cr} 30-59 mL/min; n=122), jew indeboliment tal-kliewi sever (CL_{cr} 15-29 mL/min; n=4) kienet simili għal pazjenti b'funzjoni tal-kliewi normali ($CL_{cr} \geq$ 90 mL/min; n=402) (ara sezzjoni 4.2). Inotuzumab ozogamicin ma ġiex studjat f'pazjenti b'marda tal-kliewi fl-aħħar stadju (ara sezzjoni 4.2).

Elettrofizjoloġija tal-qalb

Evalwazzjoni farmakokinetika/farmakodinamika tal-popolazzjoni ssuġġeriet korrelazzjoni bejn zieda fil-konċentrazzjonijiet fis-seru ta' inotuzumab ozogamicin u titwil tal-intervalli tal-QTc f'pazjenti b'ALL u (*non-Hodgkin's lymphoma*) NHL. Il-medjan (parti ta' fuq imwahħla tal-95 % CI) għall-bidla fil-QTcF b'konċentrazzjoni tas- C_{max} supratherapewtika kien 3.87 msec (7.54 msec).

Fi studju kliniku li fih il-parteciċipanti ntgħażlu b'mod każwali f'pazjenti b'ALL li tirkadi jew refrattarja (Studju 1) tkejlu ż-żidiet massimi fl-intervall tal-QTcF ta' \geq 30msec u \geq 60 msec mil-linja bażi fi 30/162 (19%) u f'4/162 (3%) pazjenti fil-parti tal-istudju dwar inotuzumab ozogamicin rispettivament, kontra 18/124 (15%) u 3/124 (2%) fil-parti tal-istudju dwar il-kimoterapija li kienet l-għażla tal-Investigatur, rispettivament. Iż-żidiet fl-intervall tal-QTcF ta' $>$ 450 msec u $>$ 500 msec ma ġew osservati f'26/162 (16%) u fl-ebda pazjent fil-parti tal-istudju dwar inotuzumab ozogamicin kontra

12/124 (10%) u f'pazjent 1 minn 124 (1%) fil-parti tal-istudju dwar tal-kimoterapija li kienet l-għażla tal-Investigatur, rispettivament (ara sezzjoni 4.8).

5.3 Taghrif ta' qabel l-użu kliniku dwar is-sigurtà

Tossicità ta' doża ripetuta

Fl-animali, l-organi fil-mira primarji kienu jinkludu l-fwied, il-mudullun u organi limfatiċi b'bidliet ematoloġiċi assoċjati, il-kliewi, u s-sistema nervuża. Bidliet osservati oħrajn kienu jinkludu effetti tal-organi riproduttivi tal-irġiel u tan-nisa (ara hawn taht) u leżjonijiet tal-fwied preneoplastiċi u neoplastiċi (ara hawn taht). Ħafna mill-effetti kienu reversibbli għal parzjalment reversibbli ħlief għall-effetti fil-fwied u fis-sistema nervuża. Ir-rilevanza tas-sejbiet irrisversibbli fl-animali għall-bnedmin hija incerta.

Ġenotossicità

Inotuzumab ozogamicin kien klastoġeniku *in vivo* fil-mudullun tal-ġrieden maskili. Dan huwa konsistenti mal-induzzjoni magħrufa tat-tkissir tad-DNA minn calicheamicin. N-acetyl-gamma-calicheamicin dimethylhydrazide (l-aġent ċitotossiku li jiġi rilaxxat minn inotuzumab ozogamicin) kien mutaġeniku f'assaġġ ta' mutazzjoni bil-maqlub (reverse) ta' batterji *in vitro* (Ames).

Karċinogenicità

Ma twettqux studji dwar il-karċinogenicità formali b'inotuzumab ozogamicin. Fl-istudji dwar it-tossicità, il-firien żviluppaw iperplażja taċ-ċelluli ovali, tibdil fil-foci epatoċellulari u adenomi epatoċellulari fil-fwied f'madwar 0.3 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC. F'xadina 1, ġie osservat fokus ta' bidla epatoċellulari f'madwar 3.1 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC fit-tmiem tal-perjodu ta' dożaġġ ta' 26 ġimġha. Ir-rilevanza tas-sejbiet fl-animali għall-bnedmin hija incerta.

Tossicità riproduttiva

L-ghoti ta' inotuzumab ozogamicin lill-firien femminili fid-doża li kienet tossika għall-omm (madwar 2.3 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC) qabel it-tgħammir u waqt l-ewwel ġimġha tat-tqala rriżulta f'tossicità embrijofetali, inkluż risorbimenti miżjuda u embrijuni vijabbli mnaqqsa. Id-doża li kienet tossika għall-omm (madwar 2.3 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC) ukoll rriżultat f'ittardjar tat-tkabbir tal-fetu, inkluż tnaqqis fil-piż tal-fetu u ossifikazzjoni skeletali ttardjata. Sehħ ukoll ittardjar żgħir fit-tkabbir tal-fetu fil-firien f'madwar 0.4 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC (ara sezzjoni 4.6).

Skont is-sejbiet mhux kliniċi inotuzumab ozogamicin huwa meqjus li għandu l-potenzjal li jfjixkel il-funzjoni riproduttiva u l-fertilità fl-irġiel u n-nisa (ara sezzjoni 4.6). Fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien u x-xadini is-sejbiet riproduttivi ta' dawk femminili kienu jinkludu atrofiya tal-ovarju, l-utru, il-vaġina u l-glandola mammarja. Il-livell bla effett ħażin osservat (NOAEL, no observed adverse effect level) għall-effetti fuq l-organi riproduttivi femminili fil-firien u x-xadini kien madwar 2.2 u 3.1 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC, rispettivament. Fi studji dwar effett tossiku minn doži ripetuti fil-firien is-sejbiet riproduttivi ta' dawk maskili kienu jinkludu diġenerazzjoni testikulari, assoċjata ma' ipospermja, u atrofiya prostatika u fil-bużżieqa seminali. In-NOAEL ma ġiex identifikat għall-effetti fuq l-organi riproduttivi maskili, li ġew osservati f'madwar 0.3 darbjet tal-esponiment kliniku tal-bniedem abbażi tal-AUC.

6. TAGHRIF FARMAĊEWTIKU

6.1 Lista ta' eċċipjenti

Sucrose

Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

6.2 Inkompatibiltajiet

Fin-nuqqas ta' studji ta' kompatibbiltà, dan il-prodott mediċinali m'għandux jithallat ma' prodotti mediċinali oħrajn ħlief dawk imsemmija f' sezzjoni 6.6.

6.3 Żmien kemm idum tajjeb il-prodott mediċinali

Kunjett mhux miftuh

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita

BESPONSA ma fih l-ebda preservattivi batterjostatici. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tkunx tista' tintuża immedjatement, din tista' tinħażen sa 4 sigħat fi friġġ (2°C-8°C). Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

Soluzzjoni dilwita

Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatement jew tinħażen f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) jew fi friġġ (2°C-8°C). Il-ħin massimu mir-rikostituzzjoni sat-tmiem tal-għoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b'≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

6.4 Prekawzjonijiet speċjali għall-ħażna

Aħżen fi friġġ (2°C-8°C).

Tagħmlux fil-friża.

Aħżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

Għall-kondizzjonijiet ta' ħażna wara r-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni tal-prodott mediċinali, ara sezzjoni 6.3.

6.5 In-natura tal-kontenitur u ta' dak li hemm ġo fih

Flixkun tal-ħgieġ kulur l-ambra ta' Tip I b'tapp tal-gomma chlorobutyl u b'sigill irbattut b'għatu tat-tip flip off li jkun fih 1 mg ta' trab.

Kull pakkett fih kunjett 1.

6.6 Prekawzjonijiet speċjali għar-rimi u għal immaniġġar iehor

Istruzzjonijiet għar-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti

Uża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u ta' dilwizzjoni. Inotuzumab ozogamicin (li għandu densità ta' 1.02 g/mL f'temperatura ta' 20°C/68°F) huwa sensitiv għad-dawl u għandu jiġi protett minn dawl ultravjola waqt ir-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti.

Il-ħin massimu mir-rikostituzzjoni sal-aħħar tal-għoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b'≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Rikostituzzjoni

- Ikkalkula d-doża (mg) u n-numru ta' kunjetti ta' BESPONSA meħtieġa.
- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 1 mg b'4 mL ta' ilma għall-injezzjoni, biex tikseb soluzzjoni li tintuża darba ta' 0.25 mg/mL ta' BESPONSA.
- Hawwad bil-mod il-kunjett biex tgħin it-tidwib. Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-partikuli u l-iskurament. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara għal kemmxejn imċajpra, mingħajr kulur u essenzjalment ħielsa minn materjal barrani viżibbli. Jekk tosserva frak jew tibdil fil-kulur, tużahx.
- BESPONSA ma fih l-ebda preservattivi batterjostatiċi. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tkunx tista' tintuża minnufih, din tista' tinħażen sa 4 sigħat fi friġġ (2°C-8°C). Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

Dilwizzjoni

- Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita meħtieġ biex tinkiseb id-doża xierqa skont l-erja tas-superficcje tal-ġisem tal-pazjent. Iġbed dan l-ammont mill-kunjett(i) billi tuża siringa. Ilqa' mid-dawl. Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita mhux użata li tithalla fil-kunjett.
- Żid is-soluzzjoni rikostitwita f'kontenitur tal-infużjoni b' soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, għal volum nominali totali ta' 50 mL. Il-koncentrazzjoni finali għandha tkun bejn 0.01 u 0.1 mg/mL. Ilqa' mid-dawl. Huwa rakkomandat kontenitur tal-infużjoni magħmul minn polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- jew li ma jkunx fih DEHP), polyolefin (polypropylene u/jew polyethylene), jew ethylene vinyl acetate (EVA).
- Aqleb bil-mod ta' taħt fuq il-kontenitur tal-infużjoni biex tħallat is-soluzzjoni dilwita. Thawdux.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża minnufih, tinħażen f' temperatura ambjentali (20°C-25°C), jew fi friġġ (2°C-8°C). Il-ħin massimu mir-rikostituzzjoni sal-aħħar tal-għoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b' ≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

L-għoti

- Jekk is-soluzzjoni dilwita tinħażen fi friġġ (2°C-8°C), din għandha tithalla tekwilibra f' temperatura ambjentali (20°C-25°C) għal madwar siegħa qabel l-għotja.
- Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni dilwita mhijiex meħtieġa. Madankollu, jekk is-soluzzjoni dilwita tiġi ffiltrata, filtri bbażati fuq polyethersulphone (PES), polyvinylidene fluoride (PVDF), jew hydrophilic polysulphone (HPS) huma rakkomandati. Tużax filtri magħmula minn nylon jew ester taċ-ċelluloża mħallta (MCE, mixed cellulose ester).
- Ipproteġi l-borża intravenuża mid-dawl billi tuża għata ta' mblukkar ta' dawl ultravjola (jiġifieri, boroż kulur l-ambra, kannella skuri, jew ħodor jew fojl tal-aluminju) waqt l-infużjoni. Il-linja tal-infużjoni m'hemmx għalfejn tiġi protetta mid-dawl.
- Agħti l-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita għal siegħa b'rata ta' 50 mL/h f' temperatura ambjentali (20°C-25°C). Ilqa' mid-dawl. Huma rakkomandati linji tal-infużjoni magħmula minn PVC (DEHP jew li ma jkunx fih DEHP), polyolefin (polypropylene u/jew polyethylene), jew polybutadiene.

Thallatx BESPONSA jew tagħtihx bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħra.

Tabella 8 turi l-ħinijiet ta' hażna u l-kundizzjonijiet għar-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni, u l-għoti ta' BESPONSA.

Tabella 8: Il-hinijiet tal-hażna u l-kundizzjonijiet għal soluzzjoni rikostitwita u dilwita ta' BESPONSA

← Il-hin massimu mir-rikostituzzjoni sal-aħħar tal-ġhotti ≤ 8 sigħat ^a →		
Soluzzjoni rikostitwita	Soluzzjoni dilwita	
	Wara l-bidu tad-dilwizzjoni	Ġhotti
Uża soluzzjoni rikostitwita minnufih jew wara li tinhażen fi friġġ (2°C-8°C) għal 4 sigħat. Ilqa' mid-dawl. Tagħmlux fil-friza.	Uża soluzzjoni dilwita minnufih jew wara li tinhażen f' temperatura ambjentali (20°C-25°C) jew fi friġġ (2°C-8°C). Il-hin massimu mir-rikostituzzjoni sal-aħħar tal-ġhotti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b' ≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Ilqa' mid-dawl. Tagħmlux fil-friza.	Jekk is-soluzzjoni dilwita tinhażen fi friġġ (2°C-8°C), ġibha f' temperatura ambjentali (20°C-25°C) għal madwar siegħa 1 qabel l-ġhotti. Agħti s-soluzzjoni dilwita bħala infużjoni ta' siegħa b' rata ta' 50 mL/h f' temperatura ambjentali (20°C-25°C). Ilqa' mid-dawl.
^a B' ≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.		

Rimi

BESPONSA għandu jintuża darba biss.

Kull fdal tal-prodott mediċinali li ma jkunx intuża jew skart li jibqa' wara l-użu tal-prodott għandu jintrema kif jitolbu l-igijiet lokali.

7. DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

8. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1200/001

9. DATA TAL-EWWEL AWTORIZZAZZJONI/TIĠDID TAL-AWTORIZZAZZJONI

Data tal-ewwel awtorizzazzjoni: 29 ta' Ġunju 2017

10. DATA TA' REVIZJONI TAT-TEST

Informazzjoni dettaljata dwar dan il-prodott mediċinali tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini <http://www.ema.europa.eu>

ANNEX II

- A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U
MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT**
- B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-
PROVVISTA U L-UŻU**
- C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-
AWTORIZZAZZJONI GTAL-AWTORIZ FIS-SUQ**
- D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD
TAL-UŻU SIGUR U EFFETTIV TAL-PRODOTT MEDIĊINALI**

A. MANIFATTUR TAS-SUSTANZA BIJOLOĠIKA ATTIVA U MANIFATTUR RESPONSABBLI GHALL-HRUĠ TAL-LOTT

Isem u indirizz tal-manifattur(i) tas-sustanza(i) bijoloġika(ċ) i attiva/i

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

Isem u indirizz tal-manifattur(i) responsabbli għall-hruġ tal-lott

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

B. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET RIGWARD IL-PROVVISTA U L-UŻU

Prodott mediċinali li jingħata b'riċetta ristretta tat-tabib (ara Anness I: Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott, sezzjoni 4.2).

C. KONDIZZJONIJIET U REKWIŻITI OHRA TAL-AWTORIZZAZZJONI GHAT-TQEGHID FIS-SUQ

• **Rapporti perjodiċi aġġornati dwar is-sigurtà (PSURs)**

Ir-rekwiżiti biex jiġu pprezentati PSURs għal dan il-prodott mediċinali huma mnizzla fil-lista tad-dati ta' referenza tal-Unjoni (lista EURD) prevista skont l-Artikolu 107c(7) tad-Direttiva 2001/83/KE u kwalunkwe aġġornament sussegwenti ppubblikat fuq il-portal elettroniku Ewropew tal-mediċini.

Id-detentur tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq (MAH) għandu jipprezenta l-ewwel PSUR għal dan il-prodott fi żmien 6 xhur mill-awtorizzazzjoni.

D. KONDIZZJONIJIET JEW RESTRIZZJONIJIET FIR-RIGWARD TAL-UŻU SIGUR U EFFIKAĊI TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

• **Pjan tal-ġestjoni tar-riskju (RMP)**

L-MAH għandu jwettaq l-attivitajiet u l-interventi meħtieġa ta' farmakovigilanza dettaljati fl-RMP maqbul ipprezentat fil-Modulu 1.8.2 tal-awtorizzazzjoni għat-tqegħid fis-suq u kwalunkwe aġġornament sussegwenti maqbul tal-RMP.

RMP aġġornat għandu jiġi pprezentat:

- Meta l-Aġenzija Ewropea għall-Mediċini titlob din l-informazzjoni;
- Kull meta s-sistema tal-ġestjoni tar-riskju tiġi modifikata speċjalment minhabba li tasal informazzjoni ġdida li tista' twassal għal bidla sinifikanti fil-profil bejn il-benefiċċju u r-riskju jew minhabba li jintlahaq għan importanti (farmakovigilanza jew minimizzazzjoni tar-riskji).

ANNES III

TIKKETTAR U FULJETT TA' TAGHRIF

A. TIKKETTAR

TAGHRIF LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETT TA' BARRA

KARTUNA TA' BARRA

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI

BESPONSA 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
inotuzumab ozogamicin

2. DIKJARAZZJONI TAS-SUSTANZA(I) ATTIVA(I)

Kull kunjett fih 1 mg ta' inotuzumab ozogamicin.
Wara r-rikostituzzjoni kull kunjett fih 0.25 mg/mL ta' inotuzumab ozogamicin.

3. LISTA TA' EĊĊIPJENTI

Sucrose
Polysorbate 80
Sodium chloride
Tromethamine

4. GHAMLA FARMAĊEWTIKA U KONTENUT

Trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni
kunjett 1
1 mg

5. MOD TA' KIF U MNEJN JINGHATA

Aqra l-fuljett ta' tagħrif qabel l-użu.
Infużjoni IV wara rikostituzzjoni u dilwizzjoni.
Għal użu ta' darba biss.

**6. TWISSIJA SPEĊJALI LI L-PRODOTT MEDIĊINALI GHANDU JINŻAMM FEJN
MA JIDHIRX U MA JINTLAHAQX MIT-TFAL**

Żomm fejn ma jidhirx u ma jintlahaqx mit-tfal.

7. TWISSIJA(IET) SPEĊJALI OHRA, JEKK MEHTIEĠA

8. DATA TA' SKADENZA

JIS

9. KONDIZZJONIJIET SPEĊJALI TA' KIF JINHAŻEN

Ahżen fi friġġ.

Taghmlux fil-friza.

Ahżen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.

10. PREKAWZJONIJIET SPEĊJALI GĦAR-RIMI TA' PRODOTTI MEDIĊINALI MHUX UŻATI JEW SKART MINN DAWN IL-PRODOTTI MEDIĊINALI, JEKK HEMM BŻONN

11. ISEM U INDIRIZZ TAD-DETENTUR TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

12. NUMRU(I) TAL-AWTORIZZAZZJONI GĦAT-TQEGHID FIS-SUQ

EU/1/17/1200/001

13. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

14. KLASSIFIKAZZJONI ĠENERALI TA' KIF JINGHATA

15. ISTRUZZJONIJIET DWAR L-UŻU

16. INFORMAZZJONI BIL-BRAILLE

Il-ġustifikazzjoni biex ma jkunx inkluż il-Braille hija aċċettata.

17. IDENTIFIKATUR UNIKU – BARCODE 2D

barcode 2D li jkollu l-identifikatur uniku inkluż.

18. IDENTIFIKATUR UNIKU - DATA LI TINQARA MILL-BNIEDEM

PC
SN
NN

**TAGHRIF MINIMU LI GHANDU JIDHER FUQ IL-PAKKETTI Ż-ŻGHAR EWLENIN
KUNJETT**

1. ISEM TAL-PRODOTT MEDIĊINALI U MNEJN GHANDU JINGHATA

BESPONSA 1 mg Trab għal konċentrat
inotuzumab ozogamicin
Għal infużjoni IV wara r-rikostituzzjoni u dilwizzjoni.

2. METODU TA' KIF GHANDU JINGHATA

Għal użu ta' darba biss.

3. DATA TA' SKADENZA

JIS

4. NUMRU TAL-LOTT

LOTT

5. IL-KONTENUT SKONT IL-PIŻ, IL-VOLUM, JEW PARTI INDIVIDWALI

6. OHRAJN

B. FULJETT TA' TAGHRIF

Fuljett ta' taghrif: Informazzjoni għall-utent

BESPONSA 1 mg trab għal konċentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni inotuzumab ozogamicin

▼ Dan il-prodott mediċinali huwa suġġett għal monitoraġġ addizzjonali. Dan ser jippermetti identifikazzjoni ta' malajr ta' informazzjoni ġdida dwar is-sigurtà. Inti tista' tgħin billi tirrapporta kwalunkwe effett sekondarju li jista' jkollok. Ara t-tmiem ta' sezzjoni 4 biex tara kif għandek tirrapporta effetti sekondarji.

Aqra sew dan il-fuljett kollu qabel tibda tuża din il-mediċina peress li fih informazzjoni importanti għalik.

- Żomm dan il-fuljett. Jista' jkollok bżonn terġa' taqrah.
- Jekk ikollok aktar mistoqsijiet, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek.
- Jekk ikollok xi effett sekondarju kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effett sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Ara sezzjoni 4.

F'dan il-fuljett

1. X'inhu BESPONSA u għalxiex jintuża
2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata BESPONSA
3. Kif jingħata BESPONSA
4. Effetti sekondarji possibbli
5. Kif taħzen BESPONSA
6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

1. X'inhu BESPONSA u għalxiex jintuża

L-ingredjent attiv f'BESPONSA huwa inotuzumab ozogamicin. Dan jappartjeni għal grupp ta' mediċini li jpoġġu liċ-ċelluli tal-kanċer fil-mira tagħhom. Dawn il-mediċini jissejġu agenti antineoplastiċi.

BESPONSA jintuża biex jikkura adulti b'lewkimja limfoblastika akuta. Il-lewkimja limfoblastika akuta hija kanċer tad-demmm fejn ikollok wisq ċelluli bojod tad-demmm. BESPONSA huwa mahsub għall-kura ta' lewkimja limfoblastika akuta għal pazjenti adulti li kienu ppruvaw kuri oħrajn qabel u għal dawk li għalihom dawn il-kuri ma rnexxewx.

BESPONSA jaħdem billi jehel ma' ċelluli bi proteina li tissejġah CD22. Iċ-ċelluli tal-lewkimja limfoblastika għandhom din il-proteina. Ladarba jehel maċ-ċelluli tal-lewkimja limfoblastika, il-mediċina twassal sustanza fiċ-ċelluli li tinterferixxi mad-DNA taċ-ċelluli u eventwalment toqtolhom.

2. X'għandek tkun taf qabel ma tingħata BESPONSA

Tużax BESPONSA

- jekk inti allergiku għal inotuzumab ozogamicin jew għal xi sustanza oħra ta' din il-mediċina (imniżżla fis-sezzjoni 6).
- jekk qabel kellek marda venookklużiva severa (kundizzjoni li fiha l-vini tad-demmm fil-fwied issirilhom ħsara u jiġu imblokkati minn emboli tad-demmm) li ġiet ikkonfermata jew għandek marda venookklużiva li għadha għaddejja.
- jekk għandek marda tal-fwied serja li għadha għaddejja, eż. ċirrozi (kundizzjoni li fiha l-fwied ma jiffunzjonax kif suppost minhabba ħsara fit-tul), iperplażja riġenerattiva nodulari (kundizzjoni b'sinjali u sintomi ta' pressjoni għolja portali li tista' tiġi kkawżata mill-użu kroniku tal-mediċini), epatite attiva (marda kkaratterizzata minn infjammazzjoni tal-fwied).

Twissijiet u prekawzjonijiet

Kellem lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek qabel tuża BESPONSA jekk:

- għandek storja ta' problemi tal-fwied jew mard tal-fwied jew jekk għandek sinjali u sintomi ta' kundizzjoni serja msejha marda venookkluziva tal-fwied, kundizzjoni li fiha l-vini tad-demmm fil-fwied issirihom ħsara u jiġu imblokkati minn emboli tad-demmm. Il-marda venookkluziva tista' tkun fatali u hija assoċjata ma' zieda mgħagġla fil-piż, ugiġh fin-naħa ta' fuq tal-lemm tal-addome (iż-żaqq) tiegħek, zieda fid-daqs tal-fwied, akkumulazzjoni ta' fluwidu li tikkawża nefha addominali, u testijiet tad-demmm li juru židiet fil-bilirubina u/jew fl-enzimi tal-fwied (li jistgħu jirriżultaw fi sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn). Din il-kundizzjoni tista' sseħh waqt il-kura b'BESPONSA jew wara kura sussegwenti bi trapjant ta' ċelluli staminali. Trapjant ta' ċelluli staminali huwa proċedura biex isir trapjant ta' ċelluli staminali ta' persuna oħra (ċelluli li jiżviluppaw f'ċelluli tad-demmm godda) fil-fluss tad-demmm tiegħek. Din il-proċedura tista' sseħh jekk il-marda tiegħek tirispondi kompletament għall-kura.
- ikollok sinjali jew sintomi ta' numru ta' ċelluli tad-demmm magħrufa bħala newtrofili (xi kultant akkumpanjati minn deni) jew għadd baxx ta' komponenti tad-demmm magħrufa bħala plejtlits tad-demmm; dawn is-sinjali u s-sintomi jinkludu l-iżvilupp ta' infezzjoni jew deni jew li titbenghel malajr jew li tinfaġġ b'mod frekwenti.
- għandek sinjali u sintomi ta' reazzjoni relatata mal-infuzjoni, bħal deni u tertir ta' bard jew problemi tan-nifs waqt jew ftit wara l-infuzjoni ta' BESPONSA.
- għandek sinjali u sintomi ta' sindrome ta' lisi tat-tumur, li jista' jiġi assoċjat ma' sintomi fl-istonku u fl-imsaren (pereżempju dardir, rimettar, dijarea), fil-qalb (pereżempju, bidliet fir-ritmu), fil-kliewi (pereżempju, tnaqqis fl-awrina, demm fl-awrina), u fin-nervituri u fil-muskoli (pereżempju, spażmi muskolari, dgħufija, bugħawwieġ), waqt jew ftit wara l-infuzjoni b'BESPONSA.
- għandek storja ta', jew tendenza li jkollok, titwil fl-intervall tal-QT (bidla fl-attività elettrika tal-qalb li tista' tikkawża ritmi tal-qalb irregolari), qed tiehu mediċini li huma magħrufa li jtaflu t-titwil fl-intervall tal-QT, u/jew għandek livelli tal-elettroliti anormali (eż. kalċju, manjeżju, potassju).
- għandek livelli għolja ta' enzimi tal-amylase jew tal-lipase li jistgħu jkunu sinjal ta' problemi fil-frixa jew fil-fwied jew fil-marrara jew fil-kanali biljari tiegħek.

Għid lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tiegħek immedjament jekk tinqabad tqila waqt il-perjodu ta' kura b'BESPONSA u sa 8 xhur wara li tispicċa l-kura.

It-tabib tiegħek se jiehu testijiet tad-demmm regolari biex jimmonitorja l-għadd tad-demmm tiegħek waqt il-kura b'BESPONSA. Ara wkoll sezzjoni 4.

Waqt il-kura, speċjalment fl-ewwel ftit jiem wara li tibda l-kura, l-għadd ta' ċelluli bojod tad-demmm tiegħek jista' jtbaxxa b'mod sever (newtopenija), li jista' jkun akkumpanjat minn deni (newtopenija bid-deni).

Waqt il-kura, speċjalment fl-ewwel ftit jiem wara li tibda l-kura, jista' jkollok livelli oghla ta' enzimi tal-fwied. It-tabib tiegħek se jiehu testijiet tad-demmm regolari biex jimmonitorja l-enzimi tal-fwied tiegħek waqt il-kura b'BESPONSA.

Il-kura b'BESPONSA jista' jtaffwaj l-intervall tal-QT (bidla fl-attività elettrika tal-qalb li jista' jikkawża ritmi tal-qalb irregolari). It-tabib tiegħek ser jiehu elettrokardjogramma (ECG) u testijiet tad-demmm biex ikejjel elettroliti (eż, kalċju, manjesju, potassju) qabel l-ewwel doża ta' BESPONSA u jirrepeti dawn it-testijiet waqt it-trattament. Ara wkoll sezzjoni 4.

It-tabib tiegħek ser jimmonitorja wkoll għal sinjali u sintomi ta' sindrome tal-lisi tat-tumur wara li tirċievi BESPONSA. Ara wkoll sezzjoni 4.

Tfal u adolexxenti

BESPONSA ma għandux jintuża fit-tfal u l-adolexxenti ta' taht it-18-il sena għaliex ma hija disponibbli l-ebda informazzjoni f' din il-popolazzjoni.

Mediċini oħra u BESPONSA

Għid lit-tabib jew lill-ispizjar tiegħek jekk qed tieħu, haadt dan l-aħħar jew tista' tieħu xi mediċini oħra. Dan jinkludi mediċini miksuba mingħajr riċetta ta' tabib u mediċini erbali.

Tqala, treddigh u fertilità

Jekk inti tqila jew qed tredda', taħseb li tista tkun tqila jew qed tippjana li jkollok tarbija, itlob il-parir tat-tabib jew tal-ispizjar tiegħek qabel tieħu din il-mediċina.

Kontraċezzjoni

Għandek tevita li toħroġ tqila jew li ssir missier. In-nisa għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal mill-inqas 8 xhur wara l-aħħar doża. L-irġiel għandhom jużaw kontraċettiv effettiv waqt il-kura u għal mill-inqas 5 xhur wara l-aħħar doża ta' kura.

Tqala

L-effetti ta' BESPONSA f'nisa tqal mhumiex magħrufin, iżda abbaži tal-mekkanizmu tiegħu ta' azzjoni, BESPONSA jista' jagħmel ħsara lit-tarbija tiegħek fil-ġuf. M'għandekx tuża BESPONSA waqt it-tqala, hlief jekk it-tabib tiegħek jahseb li huwa l-aħjar mediċina għalik.

Jekk inti jew is-sieħba tiegħek tinqabad tqila waqt il-perjodu ta' kura b' din il-mediċina, ikkuntattja lit-tabib tiegħek immedjament.

Fertilità

L-irġiel u n-nisa għandhom ifittxu parir dwar il-preservazzjoni tal-fertilità qabel il-kura.

Treddigh

Jekk teħtieġ il-kura b' BESPONSA, għandek twaqqaf it-treddigh waqt il-kura u għal mill-inqas xahrejn wara l-kura. Tkellem mat-tabib tiegħek.

Sewqan u thaddim ta' magni

Jekk thoss għeja mhux tas-soltu (dan huwa effett sekondarju komuni ħafna ta' BESPONSA), m'għandekx issuq jew thaddem magni.

BESPONSA fih sodium

Din il-mediċina fiha inqas minn 1 mmol sodium (23 mg) f'kull 1 mg inotuzumab ozogamicin, jiġifieri essenzjalment hija 'ħielsa mis-sodium'.

3. Kif jinghata BESPONSA

Dejjem għandek tuża din il-mediċina skont il-parir eżatt tat-tabib, tal-infermier jew tal-ispizjar tiegħek. Iċċekkja mat-tabib, mal-ispizjar jew mal-infermier tiegħek jekk ikollok xi dubju.

Kif jinghata BESPONSA

- It-tabib tieghek se jiddeċiedi dwar id-doża korretta.
- Tabib jew infermier se jagħtuk BESPONSA permezz ta' dripp fil-vina (infużjoni fil-vini) li se ddum għal siegħa.
- Kull doża tinghata kull ġimgħa u kull ċiklu ta' kura huwa 3 doži.
- Jekk il-mediċina taħdem tajjeb u int tkun se tirċievi trapjant ta' ċelluli staminali (ara sezzjoni 2), tista' tirċievi 2 ċikli jew massimu ta' 3 ċikli ta' kura.
- Jekk il-mediċina taħdem tajjeb, iżda int ma tkunx se tirċievi trapjant ta' ċelluli staminali (ara sezzjoni 2), tista' tirċievi sa massimu ta' 6 ċikli ta' kura.
- Jekk ma tirrispondix għall-mediċina fi żmien 3 ċikli, il-kura tieghek se titwaqqaf.
- Jekk ikollok ċerti effetti sekondarji, it-tabib tieghek jista' jibdel id-doża tieghek, jinterrompi, jew iwaqqaf kompletament il-kura b'BESPONSA.
- It-tabib tieghek jista' jnaqqas id-doża skont ir-rispons tieghek għall-kura.
It-tabib tieghek se jagħmel testjiet tad-demmm waqt il-kura biex jiċċekkja għal effetti sekondarji u għar-rispons għall-kura.

Jekk għandek aktar mistoqsijiet dwar l-użu ta' din il-mediċina, staqsi lit-tabib, lill-ispizjar jew lill-infermier tieghek.

Mediċini mogħtija qabel kura b'BESPONSA

Qabel il-kura tieghek b'BESPONSA, se tinghata mediċini oħra (premedikazzjonijiet) biex jgħinu jnaqqsu reazzjonijiet għall-infużjoni u effetti sekondarji oħrajn possibbli. Dawn jistgħu jinkludu kortikosteroidi (eż. dexamethasone), antipiretiċi (mediċini biex inaqqsu d-deni) u antiistaminiċi (mediċini biex inaqqsu r-reazzjonijiet allergiċi).

Qabel il-kura tieghek b'BESPONSA, tista' tinghata mediċini u tiġi idrat/a biex tipprevjeni sindrome ta' lisi tat-tumur milli jseħh. Is-sindrome ta' lisi tat-tumur huwa assoċjat ma' varjeta' ta' sintomi fl-istonku u fl-imsaren (pereżempju dardir, rimettar, dijarea), fil-qalb (pereżempju, bidliet fir-ritmu), fil-kliewi (pereżempju, tnaqqis fl-awrina, demm fl-awrina), u fin-nervituri u fil-muskoli (pereżempju, spażmi muskolari, dgħuffja, bughawwiegħ).

4. Effetti sekondarji possibbli

Bħal kull mediċina oħra, din il-mediċina tista' tikkawża effetti sekondarji, għalkemm ma jidhrux f'kulhadd. Xi effetti sekondarji minn dawn jistgħu jkunu serji.

Għid lit-tabib tieghek immedjatament jekk ikollok sinjali jew sintomi ta' xi wiehed minn dawn l-effetti sekondarji serji li ġejjin:

- reazzjoni relatata mal-infużjoni (ara sezzjoni 2); sinjali u sintomi jinkludu deni u tertir ta' bard waqt jew f'it wara l-infużjoni ta' BESPONSA.
- marda tal-fwied venookklużiva (ara sezzjoni 2); sinjali u sintomi jinkludu żieda mgħaġġla fil-piż, uġiġh fin-naħa ta' fuq tal-lemin tal-addome tieghek, żieda fid-daqs tal-fwied, akkumulazzjoni ta' fluwidu li tikkawża nefha addominali, u testijiet tad-demmm li juru żidiet fil-bilirubina u/jew fl-enzimi tal-fwied (li jistgħu jirriżultaw fi sfurija tal-ġilda jew l-għajnejn)..
- għadd baxx ta' ċelluli tad-demmm magħrufa bħala newtrofili (xi kultant akkumpanjat minn deni), ċelluli homor tad-demmm, ċelluli bojod tad-demmm, limfoċiti jew għadd baxx ta' komponenti tad-demmm magħrufa bħala plejtlits tad-demmm (ara sezzjoni 2); sinjali u sintomi jinkludu l-iżvilupp ta' infezzjoni jew deni jew li titbengħel malajr jew li tinfaragħ fuq bazi regolari.
- sindrome magħruf bħala sindrome ta' lisi tat-tumur (ara sezzjoni 2); li jista' jiġi assoċjat ma' varjeta' ta' sintomi fl-istonku u fl-imsaren (pereżempju dardir, rimettar, dijarea), fil-qalb

(pereżempju, bidliet fir-ritmu), fil-kliewi (pereżempju, tnaqqis fl-awrina, demm fl-awrina), u fin-nervituri u fil-muskoli (pereżempju, spażmi muskolari, dgħufija, bugħawwieġ).

- titwil fl-intervall tal-QT (ara sezzjoni 2); sinjali u sintomi jinkludu bidla fl-attività elettrika tal-qalb li jista' jikkawża ritmi serji u rregolari tal-qalb. Għid lit-tabib tiegħek jekk għandek sintomi bħal sturdament, sturdament ħafif jew ħass ħazin.

Effetti sekondarji oħra jistgħu jinkludu:

Komuni ħafna: jistgħu jaffettwaw aktar minn persuna 1 minn kull 10

- Infezzjonijiet
- Għadd imnaqqas ta' ċelluli bojod tad-demm li jista' jirriżulta fi dgħufija ġenerali u tendenza li tiżviluppa infezzjonijiet
- Għadd imnaqqas ta' limfoċiti (tip ta' ċelluli bojod tad-demm) li jista' jirriżulta f'tendenza li tiżviluppa infezzjonijiet
- Numru mnaqqas ta' ċelluli ħomor tad-demm li jista' jirriżulta f'gheja u qtugħ ta' nifs
- Nuqqas ta' aptit
- Uġiġħ ta' ras
- Tnixxija ta' demm
- Uġiġħ fiż-żaqq
- Rimettar
- Dijarea
- Dardir
- Infjammazzjoni fil-ħalq
- Stitikezza
- Livell oghla ta' bilirubina li jista' jirriżulta f'kulur safrani fil-ġilda, fl-għajnejn, u f'tessuti oħrajn
- Deni
- Tertir ta' bard
- Gheja
- Livelli għoljin ta' enzimi tal-fwied (li jistgħu jkunu indikaturi ta' ħsara fil-fwied) fid-demm

Komuni: jistgħu jaffettwaw sa persuna 1 minn kull 10

- Tnaqqis fin-numru ta' diversi tipi ta' ċelluli tad-demm
- Eċċess ta' aċidu uriku fid-demm
- Akkumulazzjoni eċċessiva ta' fluwidu fl-addome
- Nefħa tal-addome
- Bidliet fir-ritmu tal-qalb (jistgħu jidhru fuq l-elettrokardjogram)
- Livelli għolja b'mod anormali tal-amylase (enzima meħtieġa għad-diġestjoni u l-konverżjoni ta' lamtu f'zokkor) fid-demm
- Livelli għolja b'mod anormali ta' lipase (enzima meħtieġa biex tipproċessa xaħam fid-dieta) fid-demm
- Sensittività eċċessiva

Rappurtar tal-effetti sekondarji

Jekk ikollok xi effett sekondarju, kellem lit-tabib, lill-ispizjar, jew lill-infermier tiegħek. Dan jinkludi xi effetti sekondarju possibbli li mhuwiex elenkat f'dan il-fuljett. Tista' wkoll tirrapporta effetti sekondarji direttament permezz tas-sistema ta' rappurtar nazzjonali mniżżla [Appendiċi V](#). Billi tirrapporta l-effetti sekondarji tista' tgħin biex tiġi pprovduta aktar informazzjoni dwar is-sigurtà ta' din il-medicina.

5. Kif taħzen BESPONSA

Żomm din il-mediċina fejn ma tidhirx u ma tintlaħaqx mit-tfal.

Tużax din il-mediċina wara d-data ta' meta tiskadi li tidher fuq it-tikketta tal-kunjett u l-kartuna wara JIS. Id-data ta' meta tiskadi tirreferi għall-aħħar gurnata ta' dak ix-xahar.

Kunjett mhux miftuħ:

- Aħzen fi frigġ (2°C-8°C).
- Aħzen fil-pakkett oriġinali sabiex tilqa' mid-dawl.
- Tagħmlux fil-friza.

Soluzzjoni rikostitwita

- Uża immedjatament jew aħzen fi frigġ (2°C-8°C) għal 4 sigħat.
- Ilqa' mid-dawl.
- Tagħmlux fil-friza.

Soluzzjoni dilwita

- Uża soluzzjoni immedjatament jew aħzen f' temperatura ambjentali (20°C-25°C) jew fi frigġ (2°C-8°C) għal 3 sigħat. Il-hin massimu mir-rikostituzzjoni għall-għoti għandu jkun ta' ≤ 8 sigħat, b' ≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.
- Ilqa' mid-dawl.
- Tagħmlux fil-friza.

Din il-mediċina għandha tiġi eżaminata viżwalment għal frak u għal tibdil fil-kulur qabel l-għoti. Tużax, jekk jiġu osservati frak jew tibdil fil-kulur.

Tarmix mediċini mal-ilma tad-dranaġġ jew mal-iskart domestiku. Staqsi lit-tabib tiegħek dwar kif għandek tarmi mediċini li m'għadekx tuża. Dawn il-miżuri jgħinu għall-protezzjoni tal-ambjent.

6. Kontenut tal-pakkett u informazzjoni oħra

X'fih BESPONSA

- Is-sustanza attiva hija inotuzumab ozogamicin. Kull kunjett fih 1 mg inotuzumab ozogamicin. Wara r-rikostituzzjoni, 1 mL tas-soluzzjoni jkun fiha 0.25 mg inotuzumab ozogamicin.
- Is-sustanzi mhux attivi l-oħra huma sukrożju, polysorbate 80, sodium chloride, u tromethamine (ara sezzjoni 2).

Kif jidher BESPONSA u l-kontenut tal-pakkett

BESPONSA huwa trab għal koncentrat għal soluzzjoni għall-infużjoni

Kull pakkett ta' BESPONSA fih:

- kunjett 1 tal-ħġieġ li fih cake jew trab lajfolizzat abjad għal abjad jagħti fl-isfar.

Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqegħid fis-Suq

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Il-Belġju

II-Manifattur

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

Għal kull tagħrif dwar din il-mediċina, jekk joghġbok ikkuntattja lir-rappreżentant lokali tad-Detentur tal-Awtorizzazzjoni għat-Tqeghid fis-Suq:

Belgique/België/Belgien

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

Lietuva

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

България

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

Luxembourg/Luxemburg

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

Česká republika

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

Magyarország

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Deutschland

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

Nederland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Ελλάδα

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

Österreich

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

España

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

Polska

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

France

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

Portugal

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

Hrvatska

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

România

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

Slovenija

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

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Dan il-fuljett kien rivedut l-ahhar f'**Sorsi oħra ta' informazzjoni**

Informazzjoni dettaljata dwar din il-medicina tinsab fuq is-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini: <http://www.ema.europa.eu>. Hemm ukoll links għal siti elettronici oħra dwar mard rari u kura.

Dan il-fuljett huwa disponibbli fil-lingwi kollha tal-UE/ŻEE fis-sit elettroniku tal-Aġenzija Ewropea għall-Medicini.

It-tagħrif li jmiss qed jinghata biss għall-professjonisti tal-kura tas-saħħa biss. Għall-informazzjoni shiħa dwar modifiki fid-dożaġġ u d-doża jekk jogħġbok irreferi għas-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott.

Metodu ta' kif għandu jinghata

BESPONSA huwa għall-użu ġol-vini. L-infuzjoni għandha tinghata fuq medda ta' siegħa.

Tagħtix BESPONSA bhala injezzjoni push jew bolus ġol-vini.

BESPONSA għandu jiġi rikostitwit u dilwit qabel l-ġhoti.

BESPONSA għandu jinghata f'ċikli ta' 3 sa 4 ġimġhat.

Għall-pazjenti li jipproċedu għal trapjant ta' ċelluli staminali ematopojetici (HSCT), it-tul rakkomandat tal-kura hu 2 ċikli. Jista' jitqies it-tielet ċiklu għal dawk il-pazjenti li ma jiksibux CR jew Cri u negattività tal-MRD wara 2 ċikli. Għall-pazjenti li ma jipproċedux għall-HSCT, jistgħu jinghataw massimu ta' 6 ċikli. Kwalunkwe pazjent li ma jiksibux CR/Cri fi żmien 3 ċikli għandu jwaqqaf il-kura (ara s-Sommarju tal-Karatteristiċi tal-Prodott sezzjoni 4.2).

It-tabella t'hawn taht turi l-korsijiet tad-dożaġġ rakkomandati.

Għall-ewwel ċiklu, id-doża totali rakkomandata għall-pazjenti kollha hija ta' 1.8 mg/m² għal kull ċiklu, mogħtija bhala 3 dozi maqsuma f'Jiem 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²). Ċiklu 1 huwa twil 3 ġimghat, iżda jista' jiġi estiż għal 4 ġimghat jekk il-pazjent jikseb CR jew CRi, u/jew biex jiġi permess l-irkupru mit-tossiċità.

Għal ċikli sussegwenti, id-doża totali rakkomandata hija ta' 1.5 mg/m² għal kull ċiklu mogħtija bhala 3 dozi maqsuma f'Jiem 1 (0.5 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²) għal pazjenti li jiksbu CR/CRi jew ta' 1.8 mg/m² għal kull ċiklu mogħtija bhala 3 dozi maqsuma f'Jiem 1 (0.8 mg/m²), 8 (0.5 mg/m²), u 15 (0.5 mg/m²) għal pazjenti li ma jiksbox CR/CRi. Iċ-ċikli sussegwenti huma twal 4 ġimghat.

Kors tad-dożagġ għal Ċiklu 1 u ċikli sussegwenti skont ir-rispons għall-kura

	Jum 1	Jum 8 ^a	Jum 15 ^a
Kors tad-dożagġ għal Ċiklu 1			
Il-pazjenti kollha:			
Doża (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Tul taċ-ċiklu	21 jum ^b		
Kors tad-dożagġ għal ċikli sussegwenti skont ir-rispons għall-kura			
Pazjenti li kisbu CR^c jew CRi^d:			
Doża (mg/m ²)	0.5	0.5	0.5
Tul taċ-ċiklu	28 jum ^e		
Pazjenti li ma kisbox CR jew CRi:			
Doża (mg/m ²)	0.8	0.5	0.5
Tul taċ-ċiklu	28 jum ^e		

Abbrevjazzjonijiet: ANC=għadd assolut ta' newtrofil; CR=remissjoni shiħa; CRi=remissjoni shiħa b'irkupru ematologiku mhux komplut.

^a +/- jumejn (żomm minimu ta' 6 ijiem bejn id-doži).

^b Għall-pazjenti li jiksbu CR/CRi, u/jew biex jiġi permess l-irkupru mit-tossiċità, it-tul taċ-ċiklu jista' jiġi estiż għal 28 jum (jiġifieri intervall hieles mill-kura ta' 7 ijiem li jibda f'Jum 21).

^c CR hija definita bhala < 5% tal-blasts fil-mudullun u n-nuqqas ta' blasts lewkemiċi tad-demmm periferali, irkupru shiħ tal-għadd tad-demmm periferali (plejtlits tad-demmm $\geq 100 \times 10^9/L$ u ANC $\geq 1 \times 10^9/L$) u r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe marda ekstramedullari.

^d CRi hija definita bhala < 5% tal-blasts fil-mudullun u n-nuqqas ta' blasts lewkemiċi tad-demmm periferali, irkupru mhux komplut tal-għadd tad-demmm periferali (plejtlits tad-demmm < $100 \times 10^9/L$ u/jew ANC < $1 \times 10^9/L$) u r-riżoluzzjoni ta' kwalunkwe marda ekstramedullari.

^e Intervall hieles mill-kura ta' 7 ijiem li jibda f'Jum 21.

Struzzjonijiet għar-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti

Uża teknika asettika xierqa għall-proċeduri ta' rikostituzzjoni u ta' dilwizzjoni. Inotuzumab ozogamicin (li għandu densità ta' 1.02 g/mL f'temperatura ta' 20°C/68°F) huwa sensitiv għad-dawl u għandu jiġi protett minn dawl ultravjola waqt ir-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni u l-għoti.

Il-hin massimu mir-rikostituzzjoni sat-tmien tal-għoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b' ≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Rikostituzzjoni:

- Ikkalkula d-doża (mg) u n-numru ta' kunjetti ta' BESPONSA meħtieġa.
- Irrikostitwixxi kull kunjett ta' 1 mg b'4 mL ta' ilma għall-injezzjoni, biex tikseb soluzzjoni li tintuża darba ta' 0.25 mg/mL ta' BESPONSA.
- Ħawwad bil-mod il-kunjett biex tghin it-tidwib. Thawdux.
- Spezzjona s-soluzzjoni rikostitwita għall-partikuli u l-iskulurament. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tkun ċara għal kemmxejn imċajpra, mingħajr kulur u essenzjalment ħielsa minn materjal barrani viżibbli. Tużax jekk tinnota partċelli jew tibdil fil-kulur.

- BESPONSA ma fih l-ebda preservattivi batterjostatiċi. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tkun tista' tintuża minnufih, din tista' tinħażen sa 4 sigħat fi friġġ (2°C-8°C). Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

Dilwizzjoni:

- Ikkalkula l-volum meħtieġ ta' soluzzjoni rikostitwita meħtieġ biex tinkiseb id-doża xierqa skont l-erja tas-superfiċje tal-ġisem tal-pazjent. Iġbed dan l-ammont mill-kunjett(i) billi tuża siringa. Ilqa' mid-dawl. Armi kwalunkwe soluzzjoni rikostitwita mhux użata li tithalla fil-kunjett.
- Żid is-soluzzjoni rikostitwita f'kontenitur tal-infużjoni b'soluzzjoni ta' sodium chloride 9 mg/mL (0.9%) għall-injezzjoni, għal volum nominali totali ta' 50 mL. Il-koncentrazzjoni finali għandha tkun bejn 0.01 u 0.1 mg/mL. Ilqa' mid-dawl. Huwa rakkomandat kontenitur tal-infużjoni magħmul minn polyvinyl chloride (PVC) (di(2-ethylhexyl)phthalate [DEHP]- jew li ma jkunx fih DEHP), polyolefin (polypropylene u/jew polyethylene), jew ethylene vinyl acetate (EVA).
- Aqleb bil-mod ta' taħt fuq il-kontenitur tal-infużjoni biex tħallat is-soluzzjoni dilwita. Thawdux.
- Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjatement, tinħażen f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) jew fi friġġ (2°C-8°C). Il-hin massimu mir-rikostituzzjoni sat-tmiem tal-għoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b'≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friża.

Għoti:

- Jekk is-soluzzjoni dilwita tinħażen fi friġġ (2°C-8°C), din għandha tithalla tekwilibra f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) għal madwar siegħa qabel l-għotja.
- Il-filtrazzjoni tas-soluzzjoni dilwita mhijiex meħtieġa. Madankollu, jekk is-soluzzjoni dilwita tiġi ffiltrata, filtri bbażati fuq polyethersulphone (PES), polyvinylidene fluoride (PVDF), jew hydrophilic polysulphone (HPS) huma rakkomandati. Tużax filtri magħmula minn nylon jew ester taċ-ċelluloża mħallta (MCE, mixed cellulose ester).
- Ilqa' l-borża intravenuża mid-dawl billi tuża għata ta' mblukkar ta' dawl ultravjola (jigifieri, boroż kulur l-ambra, kannella skuri, jew ħodor jew fojl tal-aluminju) waqt l-infużjoni. Il-linja tal-infużjoni m'hemmx għalfejn tiġi protetta mid-dawl.
- Agħti l-infużjoni tas-soluzzjoni dilwita għal siegħa b'rata ta' 50 mL/h f'temperatura ambjentali (20°C-25°C). Ilqa' mid-dawl. Huma rakkomandati linji tal-infużjoni magħmula minn PVC (DEHP jew li ma jkunx fih DEHP), polyolefin (polypropylene u/jew polyethylene), jew polybutadiene.

Thallatx BESPONSA jew tagħtihx bħala infużjoni ma' prodotti mediċinali oħra.

Il-hinijiet tal-hżin u l-kundizzjonijiet għar-rikostituzzjoni, id-dilwizzjoni, u l-għoti ta' BESPONSA huma murija hawn taħt.

Il-hinijiet tal-ħzin u l-kundizzjonijiet għal soluzzjoni rikostitwita u dilwita ta' BESPONSA

← Il-ħin massimu mir-rikostituzzjoni sat-tmiem tal-ghoti ≤ 8 sigħat ^a →		
Soluzzjoni rikostitwita	Soluzzjoni dilwita	
	Wara l- bidu tad-dilwizzjoni	Għoti
Uża soluzzjoni rikostitwita minnufih jew wara li tinħażen fi friġġ (2°C-8°C) għal 4 sigħat. Ilqa' mid-dawl. Tagħmlux fil-friza.	Uża soluzzjoni dilwita minnufih jew wara li tinħażen f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) jew wara li tinħażen fi friġġ (2°C-8°C). Il-ħin massimu mir-rikostituzzjoni għall-ghoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b'≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Ilqa' mid-dawl. Tagħmlux fil-friza.	Jekk is-soluzzjoni dilwita tinħażen fi friġġ (2°C-8°C), ġibha f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) għal madwar siegħa qabel l-ghoti. Aġġi s-soluzzjoni dilwita bħala infużjoni ta' siegħa b'rata ta' 50 mL/h f'temperatura ambjentali (20°C-25°C). Ilqa' mid-dawl.

^a B'≤4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni.

Kundizzjonijiet tal-ħzin u żmien kemm idum tajjeb il-prodott

Kunjetti mhux miftuha

5 snin

Soluzzjoni rikostitwita

BESPONSA ma fih l-ebda preservattivi batterjostatiċi. Is-soluzzjoni rikostitwita għandha tintuża minnufih. Jekk is-soluzzjoni rikostitwita ma tkunx tista' tintuża minnufih, din tista' tinħażen fi friġġ (2°C-8°C) sa 4 sigħat. Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friza.

Soluzzjoni dilwita

Is-soluzzjoni dilwita għandha tintuża immedjament jew tinħażen f'temperatura ambjentali (20°C-25°C) jew fi friġġ (2°C-8°C). Il-ħin massimu mir-rikostituzzjoni sal-ghoti għandu jkun ≤ 8 sigħat, b'≤ 4 sigħat bejn ir-rikostituzzjoni u d-dilwizzjoni. Ilqa' mid-dawl u tagħmlux fil-friza.