

BIJLAGE I
SAMENVATTING VAN DE PRODUCTKENMERKEN

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BESPONSA 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie

2. KWALITATIEVE EN KWANTITATIEVE SAMENSTELLING

Elke injectieflacon bevat 1 mg inotuzumab ozogamicine.

Na reconstitutie (zie rubriek 6.6) bevat 1 ml oplossing 0,25 mg inotuzumab ozogamicine.

Inotuzumab ozogamicine is een antilichaam-geneesmiddelconjugaat (ADC, *antibody-drug conjugate*) dat bestaat uit een recombinant gehumaniseerd monoklonaal antilichaam van het type IgG4 kappa gericht tegen CD22 (geproduceerd in ovariumcellen van Chinese hamsters door middel van DNA-recombinatietechniek) dat covalent gekoppeld is aan N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide.

Voor de volledige lijst van hulpstoffen, zie rubriek 6.1.

3. FARMACEUTISCHE VORM

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat).

Witte tot gebroken witte, gelyofiliseerde koek of poeder.

4. KLINISCHE GEGEVENS

4.1 Therapeutische indicaties

BESPONSA is geïndiceerd als monotherapie voor de behandeling van volwassenen met gerecidiveerde of refractaire CD22-positieve precursor-B-cel acute lymfoblastische leukemie (ALL). Bij volwassen patiënten met Philadelphiachromosoom-positieve (Ph⁺) gerecidiveerde of refractaire precursor-B-cel ALL dient ten minste 1 tyrosinekinaseremmer (TKI) niet werkzaam te zijn gebleken.

4.2 Dosering en wijze van toediening

BESPONSA dient te worden toegediend onder toezicht van een arts met ervaring in het uitvoeren van kankerbehandelingen en in een omgeving waar volledige reanimatievoorzieningen onmiddellijk beschikbaar zijn.

Indien het gebruik van BESPONSA wordt overwogen als behandeling voor gerecidiveerde of refractaire B-cel ALL dient er, voordat de behandeling wordt gestart, sprake te zijn van een baseline CD22-positiviteit van > 0%, die is vastgesteld met behulp van een gevalideerde en gevoelige test (zie rubriek 5.1).

Bij patiënten met circulerende lymfoblasten wordt, vóór de eerste dosis, cytoreductie met een combinatie van hydroxyureum, steroïden en/of vincristine tot een aantal blasten in perifere bloed $\leq 10.000/\text{mm}^3$ aanbevolen.

Vóór de toediening wordt premedicatie met een corticosteroïd, een antipyreticum en een antihistaminicum aanbevolen (zie rubriek 4.4).

Bij patiënten met een hoge tumorlast worden, vóór toediening, premedicatie om de urinezuurgehalten te verlagen en hydratatie aanbevolen (zie rubriek 4.4).

De patiënten dienen tijdens en gedurende ten minste 1 uur na het einde van de infusie te worden geobserveerd op symptomen van infusiegerelateerde reacties (zie rubriek 4.4).

Dosering

BESPONSA dient te worden toegediend in cycli van 3 tot 4 weken.

Bij patiënten bij wie wordt overgegaan tot hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is de aanbevolen behandelduur 2 cycli. Een derde cyclus kan worden overwogen bij patiënten die na 2 cycli geen complete remissie (CR) of complete remissie met incompleet hematologisch herstel (CRi) en minimale residuale ziekte (MRD, *minimal residual disease*) -negativiteit bereiken (zie rubriek 4.4). Bij patiënten bij wie niet wordt overgegaan tot HSCT kunnen maximaal 6 cycli worden toegediend. Alle patiënten die binnen 3 cycli geen CR/CRi bereiken, dienen met de behandeling te stoppen.

Tabel 1 geeft de aanbevolen doseringsschema's weer.

Voor de eerste cyclus bedraagt de aanbevolen totale dosering BESPONSA voor alle patiënten 1,8 mg/m² per cyclus, gegeven als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) en dag 15 (0,5 mg/m²). De duur van cyclus 1 bedraagt 3 weken, maar kan worden verlengd tot 4 weken als de patiënt een CR of CRi bereikt en/of om de patiënt de gelegenheid te geven om te herstellen van toxiciteit.

Voor de volgende cycli bedraagt de aanbevolen totale dosering BESPONSA 1,5 mg/m² per cyclus, gegeven als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,5 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) en dag 15 (0,5 mg/m²) voor patiënten die een CR/CRi bereiken of 1,8 mg/m² per cyclus gegeven als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) en dag 15 (0,5 mg/m²) voor patiënten die geen CR/CRi bereiken. De volgende cycli hebben een duur van 4 weken.

Tabel 1. Doseringsschema voor cyclus 1 en daaropvolgende cycli, afhankelijk van de respons op de behandeling

	Dag 1	Dag 8 ^a	Dag 15 ^a
Doseringsschema voor cyclus 1			
Alle patiënten:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duur van de cyclus	21 dagen ^b		
Doseringsschema voor volgende cycli, afhankelijk van de respons op de behandeling			
Patiënten die een CR^c of CRi^d hebben bereikt:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duur van de cyclus	28 dagen ^e		
Patiënten die geen CR^c of CRi^d hebben bereikt:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duur van de cyclus	28 dagen ^e		

Afkortingen: ANC = *absolute neutrophil count* (absoluut neutrofielenaantal); CR = complete remissie; CRi = complete remissie met incompleet hematologisch herstel.

^a +/- 2 dagen (houd minimaal 6 dagen tussen de doses aan).

^b Bij patiënten die een CR/CRi bereiken en/of om de patiënt de gelegenheid te geven om te herstellen van toxiciteit, kan de duur van de cyclus worden verlengd tot maximaal 28 dagen (d.w.z. een behandelingsvrij interval van 7 dagen dat begint op dag 21).

^c CR wordt gedefinieerd als < 5% blasten in het beenmerg en afwezigheid van leukemische blasten in perifere bloed, volledig herstel van perifere bloedcelltellingen (bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ en ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) en verdwijnen van enige extramedullaire ziekte.

^d CRi wordt gedefinieerd als < 5% blasten in het beenmerg en afwezigheid van leukemische blasten in perifere bloed, gedeeltelijk herstel van perifere bloedcelltellingen (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ en/of ANC $< 1 \times 10^9/l$) en verdwijnen van enige extramedullaire ziekte.

^e Behandelingsvrij interval van 7 dagen dat begint op dag 21.

Dosisaanpassingen

Op basis van de individuele veiligheid en verdraagbaarheid kan het nodig zijn om de dosis BESPONSА aan te passen (zie rubriek 4.4). Voor de behandeling van sommige bijwerkingen kunnen onderbrekingen van de toediening en/of dosisverlagingen dan wel definitieve stopzetting van BESPONSА nodig zijn (zie rubriek 4.4 en 4.8). Indien de dosis wordt verlaagd als gevolg van BESPONSА-gerelateerde toxiciteit, dient de dosis niet weer te worden verhoogd.

In tabel 2 en tabel 3 staan de richtlijnen voor dosisaanpassingen voor respectievelijk hematologische en niet-hematologische toxiciteiten vermeld. Vanwege neutropenie of trombocytopenie hoeven de doses BESPONSА binnen een behandelingscyclus (d.w.z. dag 8 en/of dag 15) niet te worden onderbroken, maar voor niet-hematologische toxiciteiten worden wel onderbrekingen van de toediening binnen een cyclus aanbevolen.

Tabel 2. Dosisaanpassingen voor hematologische toxiciteiten aan het begin van een behandelingscyclus (dag 1)

Hematologische toxiciteit	Toxiciteit en dosisaanpassing(en)
Niveaus vóór de behandeling met BESPONSА:	
ANC was $\geq 1 \times 10^9/l$	Indien de ANC daalt: onderbreek de volgende behandelingscyclus tot herstel van de ANC tot $\geq 1 \times 10^9/l$.
Aantal bloedplaatjes was $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Indien het aantal bloedplaatjes daalt: onderbreek de volgende behandelingscyclus tot het aantal bloedplaatjes herstelt tot $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
ANC was $< 1 \times 10^9/l$ en/of aantal bloedplaatjes was $< 50 \times 10^9/l^a$	Indien de ANC en/of het aantal bloedplaatjes daalt: onderbreek de volgende behandelingscyclus tot ten minste een van het volgende optreedt: - ANC en aantal bloedplaatjes herstellen tot ten minste de aanvangswaarden voor de voorgaande cyclus, of - ANC herstelt tot $\geq 1 \times 10^9/l$ en aantal bloedplaatjes herstelt tot $\geq 50 \times 10^9/l^a$, of - Stabiele of verbeterde ziekte (gebaseerd op de meest recente beenmergbeoordeling) en de daling in de ANC en het aantal bloedplaatjes worden beschouwd als het gevolg van de onderliggende ziekte (niet beschouwd als BESPONSА-gerelateerde toxiciteit).

Afkorting: ANC = *absolute neutrophil count* (absoluut neutrofielenaantal).

^a De bloedplaatjes telling die wordt gebruikt voor de dosering dient onafhankelijk van bloedtransfusie te zijn.

Tabel 3. Dosisaanpassingen voor niet-hematologische toxiciteiten op enig moment gedurende de behandeling

Niet-hematologische toxiciteit	Dosisaanpassing(en)
VOD/SOS of andere ernstige levertoxiciteit	Staaak de behandeling definitief (zie rubriek 4.4).
Totaal bilirubine > 1,5 × ULN en ASAT/ALAT > 2,5 × ULN	Onderbreek de toediening tot herstel van totaal bilirubine tot ≤ 1,5 × ULN en ASAT/ALAT tot ≤ 2,5 × ULN vóór elke dosis, tenzij het gevolg van het syndroom van Gilbert of hemolyse. Staaak de behandeling definitief indien totaal bilirubine niet herstelt tot ≤ 1,5 × ULN of ASAT/ALAT niet herstelt tot ≤ 2,5 × ULN (zie rubriek 4.4).
Infusiegerelateerde reactie	Onderbreek de infusie en stel een geschikte medische behandeling in. Overweeg, afhankelijk van de ernst van de infusiegerelateerde reactie, stopzetting van de infusie of toediening van steroïden en antihistaminica. Staaak de behandeling definitief in geval van ernstige of levensbedreigende infusiereacties (zie rubriek 4.4).
Niet-hematologische toxiciteit van graad ≥ 2 ^a (BESPONSA-gerelateerd)	Onderbreek de behandeling tot herstel tot graad 1 of de graad van voor de behandeling vóór elke dosis.

Afkortingen: ALAT = alanineaminotransferase; ASAT = aspartaataminotransferase; ULN = *upper limit of normal* (bovengrens van de normaalwaarde); VOD/SOS = veno-occlusieve ziekte/sinusoïdaal-obstructiesyndroom.

^a Graad van ernst volgens de *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versie 3.0.

In tabel 4 staan de richtlijnen voor dosisaanpassingen afhankelijk van de duur van de onderbrekingen van de toediening als gevolg van toxiciteit.

Tabel 4. Dosisaanpassingen afhankelijk van de duur van de onderbreking van de toediening als gevolg van toxiciteit

Duur van de onderbreking van de toediening als gevolg van toxiciteit	Dosisaanpassing(en)
< 7 dagen (binnen een cyclus)	Onderbreek de volgende dosis (houd minimaal 6 dagen tussen de doses aan).
≥ 7 dagen	Laat de volgende dosis binnen de cyclus achterwege.
≥ 14 dagen	Zodra voldoende herstel is bereikt: verlaag de totale dosis met 25% voor de volgende cyclus. Indien verdere dosisaanpassing nodig is: verminder het aantal doses tot 2 per cyclus voor de volgende cycli. Indien een verlaging van 25% van de totale dosis gevolgd door een vermindering tot 2 doses per cyclus niet verdragen wordt: staaak de behandeling definitief.
> 28 dagen	Overweeg definitief staken van BESPONSA.

Speciale populaties

Ouderen

Er is geen aanpassing van de startdosering nodig gebaseerd op leeftijd (zie rubriek 5.2).

Leverinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de startdosering nodig bij patiënten met leverinsufficiëntie, gedefinieerd als totaal bilirubine ≤ 1,5 × de bovengrens van de normaalwaarde (ULN) en aspartaataminotransferase

(ASAT)/alanineaminotransferase (ALAT) $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (zie rubriek 5.2). Er is beperkte veiligheidsinformatie beschikbaar bij patiënten met totaal bilirubine $> 1,5 \times \text{ULN}$ en ASAT/ALAT $> 2,5 \times \text{ULN}$ vóór de toediening. Onderbreek de toediening tot herstel van totaal bilirubine tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ en ASAT/ALAT tot $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ vóór elke dosis tenzij de waarden het gevolg zijn van het syndroom van Gilbert of hemolyse. Staak de behandeling definitief indien totaal bilirubine niet herstelt tot $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ of ASAT/ALAT niet herstelt tot $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (zie tabel 3 en rubriek 4.4).

Nierinsufficiëntie

Er is geen aanpassing van de startdosering nodig bij patiënten met lichte, matige of ernstige nierinsufficiëntie (creatinineklaring $[\text{CL}_{\text{cr}}]$ respectievelijk 60-89 ml/min, 30-59 ml/min of 15-29 ml/min) (zie rubriek 5.2). De veiligheid en werkzaamheid van BESPONSA zijn niet onderzocht bij patiënten met nierfalen.

Pediatrische patiënten

De veiligheid en werkzaamheid van BESPONSA bij kinderen in de leeftijd van 0 tot < 18 jaar zijn niet vastgesteld. Er zijn geen gegevens beschikbaar.

Wijze van toediening

BESPONSA is bestemd voor intraveneus gebruik. De infusie dient te worden toegediend over een periode van 1 uur.

BESPONSA dient niet te worden toegediend als snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolus.

BESPONSA dient vóór de toediening te worden gereconstitueerd en verdund. Voor instructies over reconstitutie en verdunning van het geneesmiddel voorafgaand aan toediening, zie rubriek 6.6.

4.3 Contra-indicaties

- Overgevoeligheid voor de werkzame stof of voor een van de in rubriek 6.1 vermelde hulpstoffen.
- Patiënten die eerder een bevestigde diagnose van ernstige of aanhoudende veno-occlusieve leverziekte/sinusoïdaal-obstructiesyndroom (VOD/SOS) hebben gehad.
- Patiënten met een ernstige aanhoudende leverziekte (bijv. cirrose, nodulaire regeneratieve hyperplasie, actieve hepatitis).

4.4 Bijzondere waarschuwingen en voorzorgen bij gebruik

Terugvinden herkomst

Om het terugvinden van de herkomst van biologicals te verbeteren dienen de naam en het batchnummer van het toegediende product goed geregistreerd te worden.

Hepatotoxiciteit, waaronder VOD/SOS

Hepatotoxiciteit, waaronder ernstige, levensbedreigende en soms fatale hepatische VOD/SOS, is gemeld bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL die BESPONSA kregen (zie rubriek 4.8). BESPONSA verhoogde het risico op VOD/SOS significant in vergelijking met standaard chemotherapieschema's bij deze patiëntenpopulatie. Dit risico was het opvallendst bij patiënten die nadien HSCT ondergingen.

In de volgende subgroepen was de gerapporteerde frequentie van VOD/SOS na HSCT $\geq 50\%$:

- patiënten die een HSCT-conditioneringsschema met 2 alkylerende middelen kregen;
- patiënten van ≥ 65 jaar; en

- patiënten met een serumbilirubine \geq ULN voorafgaand aan HSCT.

Het gebruik van HSCT-conditioneringsschema's die 2 alkylerende middelen bevatten dient te worden vermeden. De voordelen/risico's dienen zorgvuldig te worden overwogen vóór toediening van BESPONSA aan patiënten bij wie het toekomstige gebruik van HSCT-conditioneringsschema's met 2 alkylerende middelen waarschijnlijk onvermijdelijk is.

Bij patiënten bij wie het serumbilirubine voorafgaand aan HSCT \geq ULN dient pas te worden overgegaan tot HSCT na BESPONSA-behandeling na zorgvuldige afweging van de voordelen/risico's. Als deze patiënten toch HSCT krijgen, dienen ze zorgvuldig te worden gecontroleerd op verschijnselen en symptomen van VOD/SOS (zie rubriek 4.2).

Andere patiëntgebonden factoren die gepaard blijken te gaan met een verhoogd risico op VOD/SOS na HSCT omvatten een eerdere HSCT, leeftijd \geq 55 jaar, een voorgeschiedenis van leverziekte en/of hepatitis vóór de behandeling, salvagebehandelingen opgestart in een later stadium en een groter aantal behandelingscycli.

Er dient een zorgvuldige afweging te worden gemaakt voordat BESPONSA wordt toegediend aan patiënten die een eerdere HSCT hebben gehad. Geen van de patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL die werden behandeld met BESPONSA in klinische onderzoeken, had in de 4 voorafgaande maanden HSCT ondergaan.

Patiënten met een voorgeschiedenis van leverziekte dienen vóór behandeling met BESPONSA zorgvuldig te worden onderzocht (bijv. echografie, testen op virale hepatitis) om ernstige aanhoudende leverziekte uit te sluiten (zie rubriek 4.3).

Vanwege het risico op VOD/SOS is bij patiënten bij wie wordt overgegaan tot HSCT, de aanbevolen behandelduur met inotuzumab ozogamicine 2 cycli; een derde cyclus kan worden overwogen bij patiënten die na 2 cycli geen CR of CRi en MRD-negativiteit bereiken (zie rubriek 4.2).

Verschijnselen en symptomen van VOD/SOS dienen nauwlettend gecontroleerd te worden bij alle patiënten, met name na HSCT. Verschijnselen zijn onder andere stijgingen in totaal bilirubine, hepatomegalie (hetgeen pijnlijk kan zijn), snelle gewichtstoename en ascites. Controleren van alleen totaal bilirubine identificeert mogelijk niet alle patiënten met een risico op VOD/SOS. Vóór en na elke dosis BESPONSA dienen bij alle patiënten de levertesten te worden gecontroleerd, waaronder ALAT, ASAT, totaal bilirubine en alkalische fosfatase. Bij patiënten die abnormale uitslagen bij de levertesten ontwikkelen, dienen levertesten en klinische verschijnselen en symptomen van hepatotoxiciteit frequenter gecontroleerd te worden. Bij patiënten bij wie wordt overgegaan tot HSCT dienen de levertesten nauwlettend gecontroleerd te worden gedurende de eerste maand na HSCT, vervolgens minder vaak, in overeenstemming met de standaard klinische praktijk. Bij stijgingen in de levertesten kunnen onderbreking van de toediening, dosisverlaging of definitieve stopzetting van het gebruik van BESPONSA nodig zijn (zie rubriek 4.2).

De behandeling dient definitief gestopt te worden indien er VOD/SOS optreedt (zie rubriek 4.2). Als ernstige VOD/SOS optreedt, dient de patiënt behandeld te worden volgens de standaard medische praktijk.

Myelosuppressie/cytopeniën

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, zijn neutropenie, trombocytopenie, anemie, leukopenie, febrile neutropenie, lymfopenie en pancytopenie, waarvan sommige levensbedreigend waren, gemeld (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, werden bij sommige patiënten complicaties die verband houden met neutropenie en trombocytopenie (waaronder respectievelijk infecties en bloedingen) gemeld (zie rubriek 4.8).

Vóór elke dosis BESPONSA dienen volledige bloedcelltellingen gecontroleerd te worden en tijdens de behandeling dienen verschijnselen en symptomen van infectie tijdens de behandeling en na HSCT (zie rubriek 5.1), bloeding en andere effecten van myelosuppressie gecontroleerd te worden. Indien van toepassing dienen profylactische middelen tegen infecties te worden toegediend en dient toezicht te worden gehouden door middel van testen tijdens en na de behandeling.

Voor behandeling van een ernstige infectie, een bloeding en andere effecten van myelosuppressie, waaronder ernstige neutropenie of trombocytopenie, kan onderbreking van de toediening, dosisverlaging of staken van de behandeling nodig zijn (zie rubriek 4.2).

Infusiegerelateerde reacties

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, werden infusiegerelateerde reacties gemeld (zie rubriek 4.8).

Vóór de toediening wordt premedicatie met een corticosteroïd, een antipyreticum en antihistamine aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen nauwlettend tijdens en gedurende ten minste 1 uur na het einde van de infusie gecontroleerd te worden op het mogelijk ontstaan van infusiegerelateerde reacties, waaronder symptomen zoals hypotensie, opvliegers of problemen met de ademhaling. Indien een infusiegerelateerde reactie optreedt, dient de infusie te worden onderbroken en dient een geschikte medische behandeling ingesteld te worden. Afhankelijk van de ernst van de infusiegerelateerde reactie dient stopzetting van de infusie of toediening van steroïden en antihistaminica overwogen te worden (zie rubriek 4.2). De behandeling dient definitief gestaakt te worden in geval van ernstige of levensbedreigende infusiereacties (zie rubriek 4.2).

Tumorlyssyndroom (TLS)

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, werd TLS gemeld, hetgeen levensbedreigend of fataal kan zijn (zie rubriek 4.8).

Bij patiënten met een hoge tumorlast worden, vóór toediening, premedicatie om de urinezuurgehalten te verlagen en hydratatie aanbevolen (zie rubriek 4.2).

Patiënten dienen op verschijnselen en symptomen van TLS gecontroleerd te worden en behandeld te worden volgens de standaard medische praktijk.

Verlenging van het QT-interval

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, werd verlenging van het QT-interval waargenomen (zie rubriek 4.8 en 5.2).

BESPONSA dient met voorzichtigheid te worden toegediend aan patiënten met een voorgeschiedenis van of die vatbaar zijn voor verlenging van het QT-interval, die geneesmiddelen gebruiken waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen (zie rubriek 4.5) en bij patiënten met elektrolytstoornissen. Vóór aanvang van de behandeling en regelmatig tijdens de behandeling dient een ECG te worden gemaakt en dienen de elektrolyten te worden gemeten (zie rubriek 4.8 en 5.2).

Verhoogd amylase en lipase

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, zijn verhogingen van amylase en lipase gemeld (zie rubriek 4.8).

Patiënten dienen op verhogingen van amylase en lipase gecontroleerd te worden. Er dient nagegaan te worden of er sprake is van eventuele lever- en galaandoeningen en deze dienen behandeld te worden volgens de standaard medische praktijk.

Immunisaties

De veiligheid van immunisaties met levende virale vaccins tijdens of na BESPONSА-behandeling is niet bestudeerd. Vaccinatie met levende virale vaccins wordt niet aanbevolen gedurende ten minste 2 weken vóór de start van de BESPONSА-behandeling, tijdens de behandeling en tot het herstel van B-lymfocyten na de laatste behandelcyclus.

Hulpstoffen

Natriumgehalte

Dit geneesmiddel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 mg inotuzumab ozogamicine, dat wil zeggen dat het in wezen ‘natriumvrij’ is.

Dit geneesmiddel kan verder worden bereid voor toediening met oplossingen die natrium bevatten (zie rubriek 4.2 en 6.6) en hiermee dient rekening te worden gehouden in verband met de totale hoeveelheid natrium van alle bronnen die aan de patiënt zullen worden toegediend.

4.5 Interacties met andere geneesmiddelen en andere vormen van interactie

Er is geen onderzoek naar interacties uitgevoerd (zie rubriek 5.2).

Gebaseerd op *in-vitro* gegevens is het onwaarschijnlijk dat gelijktijdige toediening van inotuzumab ozogamicine met remmers of inductoren van geneesmiddelmetaboliserende cytochroom-P450- (CYP-) of uridinedifosfaat-glucuronosyltransferase- (UGT-) enzymen de blootstelling aan N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide veranderen. Daarnaast is het onwaarschijnlijk dat inotuzumab ozogamicine en N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide de blootstelling van substraten van CYP-enzymen veranderen en is het onwaarschijnlijk dat N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide de blootstelling van substraten van UGT-enzymen of belangrijke geneesmiddeltransporteiwitten verandert.

Bij patiënten die inotuzumab ozogamicine kregen, werd verlenging van het QT-interval waargenomen (zie rubriek 4.4). Daarom dient gelijktijdig gebruik van inotuzumab ozogamicine met geneesmiddelen waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen of dat ze *torsades de pointes* veroorzaken, zorgvuldig te worden overwogen. Het QT-interval dient te worden gecontroleerd in geval van combinaties van dergelijke geneesmiddelen (zie rubriek 4.4, 4.8 en 5.2).

4.6 Vruchtbaarheid, zwangerschap en borstvoeding

Vrouwen die zwanger kunnen worden/anticonceptie bij mannen en vrouwen

Vrouwen die zwanger kunnen worden dienen een zwangerschap te vermijden in de periode dat ze BESPONSА krijgen.

Vrouwen dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met BESPONSА en gedurende ten minste 8 maanden na de laatste dosis. Mannen met vrouwelijke partners die zwanger kunnen worden dienen effectieve anticonceptie te gebruiken tijdens de behandeling met BESPONSА en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis.

Zwangerschap

Er zijn geen gegevens over het gebruik van inotuzumab ozogamicine bij zwangere vrouwen. Op basis van niet-klinische veiligheidsgegevens kan inotuzumab ozogamicine schade aan het embryo of de foetus veroorzaken wanneer het wordt toegediend aan een zwangere vrouw. Uit dieronderzoek is reproductietoxiciteit gebleken (zie rubriek 5.3).

BESPONSA dient niet tijdens de zwangerschap te worden gebruikt, tenzij het mogelijke voordeel voor de moeder opweegt tegen de mogelijke risico's voor de foetus. Zwangere vrouwen of patiënten die zwanger worden in de periode dat ze inotuzumab ozogamicine krijgen, of behandelde mannelijke patiënten als partners van zwangere vrouwen, dienen te worden ingelicht over het mogelijke gevaar voor de foetus.

Borstvoeding

Er zijn geen gegevens over de aanwezigheid van inotuzumab ozogamicine of de metaboliëten ervan in moedermelk, de effecten op kinderen die borstvoeding krijgen of de effecten op de melkproductie. Vanwege de kans op bijwerkingen bij kinderen die borstvoeding krijgen, dienen vrouwen geen borstvoeding te geven tijdens de behandeling met BESPONSA en gedurende ten minste 2 maanden na de laatste dosis (zie rubriek 5.3).

Vruchtbaarheid

Op basis van niet-klinische gegevens kan behandeling met inotuzumab ozogamicine de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen verstoren (zie rubriek 5.3). Er is geen informatie over vruchtbaarheid bij patiënten. Zowel mannen als vrouwen dienen vóór de behandeling advies in te winnen over het behoud van de vruchtbaarheid.

4.7 Beïnvloeding van de rijvaardigheid en het vermogen om machines te bedienen

BESPONSA heeft een matige invloed op de rijvaardigheid en op het vermogen om machines te bedienen. Patiënten kunnen zich vermoeid voelen tijdens de behandeling met BESPONSA (zie rubriek 4.8). Daarom is voorzichtigheid geboden bij het besturen van voertuigen of het bedienen van machines.

4.8 Bijwerkingen

Samenvatting van het veiligheidsprofiel

De vaakst voorkomende ($\geq 20\%$) bijwerkingen waren trombocytopenie (51%), neutropenie (49%), infectie (48%), anemie (36%), leukopenie (35%), vermoeidheid (35%), bloeding (33%), pyrexie (32%), misselijkheid (31%), hoofdpijn (28%), febrile neutropenie (26%), verhoogde transaminasen (26%), buikpijn (23%), verhoogd gamma-glutamyltransferase (21%) en hyperbilirubinemie (21%).

Bij patiënten die BESPONSA kregen waren de vaakst voorkomende ($\geq 2\%$) ernstige bijwerkingen infectie (23%), febrile neutropenie (11%), bloeding (5%), buikpijn (3%), pyrexie (3%), VOD/SOS (2%) en vermoeidheid (2%).

Tabel met bijwerkingen

Tabel 5 toont de bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL die BESPONSA kregen.

De bijwerkingen worden weergegeven per systeem/orgaanklasse (SOC) en frequentie categorie, gedefinieerd met de volgende conventie: zeer vaak ($\geq 1/10$), vaak ($\geq 1/100$, $< 1/10$), soms ($\geq 1/1.000$, $< 1/100$), zelden ($\geq 1/10.000$, $< 1/1.000$), zeer zelden ($< 1/10.000$), niet bekend (kan met de beschikbare gegevens niet worden bepaald). Binnen elke frequentiegroep worden de bijwerkingen weergegeven in volgorde van afnemende ernst.

Tabel 5. Bijwerkingen die werden gemeld bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire precursor B-cel ALL die BESPONSА kregen

MedDRA systeem/orgaanklasse	Zeер vaak	Vaak
Infecties en parasitaire aandoeningen	Infectie (48%) ^a (waaronder sepsis en bacteriëmie [17%], schimmelinfectie [9%], onderste luchtweginfectie [12%], bovenste luchtweginfectie [12%], bacteriële infectie [1%], virale infectie [7%], maagdarmsstelselinfectie [4%], huidinfectie [4%])	
Bloed- en lymfestelselaandoeningen	Febriele neutropenie (26%) Neutropenie (49%) Trombocytopenie (51%) Leukopenie (35%) Lymfopenie (18%) Anemie (36%)	Pancytopenie ^b (2%)
Immuunsysteemaandoeningen		Overgevoeligheid (1%)
Voedings- en stofwisselingsstoornissen	Verminderde eetlust (12%)	Tumorlyssyndroom (2%) Hyperurikemie (4%)
Zenuwstelselaandoeningen	Hoofdpijn (28%)	
Bloedvataandoeningen	Bloeding ^c (33%) (waaronder bloeding centraal zenuwstelsel [1%], bloeding bovenste deel maag-darmstelsel [6%], bloeding onderste deel maag-darmstelsel [4%], bloedneus [15%])	
Maagdarmsstelselaandoeningen	Buikpijn (23%) Braken (15%) Diarree (17%) Misselijkheid (31%) Stomatitis (13%) Constipatie (17%)	Ascites (4%) Abdominale distensie (6%)
Lever- en galaandoeningen	Hyperbilirubinemie (21%) Verhoogde transaminasen (26%) Verhoogd GGT (21%)	VOD/SOS (3% [vóór HSCT] ^d)
Algemene aandoeningen en toedieningsplaatsstoornissen	Pyrexie (32%) Vermoeidheid (35%) Koude rillingen (11%)	
Onderzoeken	Verhoogd alkalische fosfatase (13%)	ECG QT verlengd (1%) Verhoogd amylase (5%) Verhoogd lipase (9%)
Letsels, intoxicaties en verrichtingscomplicaties	Infusiegerelateerde reactie (10%)	

Bijwerkingen omvatten tijdens de behandeling optredende voorvallen ongeacht de oorzaak die begonnen op of na dag 1 van cyclus 1 tot en met 42 dagen na de laatste dosis BESPONSА, maar vóór de aanvang van een nieuwe behandeling tegen kanker (waaronder HSCT).

Voorkeurstermen zijn afkomstig uit de *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) versie 19.1.

Afkortingen: ALL = acute lymfoblastische leukemie; VOD/SOS = veno-occlusieve leverziekte/sinusoïdaal-obstructiesyndroom; ECG = electrocardiogram; GGT = gamma-glutamyltransferase; HSCT = hematopoëtische stamceltransplantatie.

^a Infectie omvat ook andere soorten infecties (11%). Opmerking: patiënten kunnen > 1 soort infectie hebben gehad.

-
- ^b Pancytopenie omvat de volgende gemelde voorkeurstermen: beenmergfalen, febrile aplasie van het beenmerg en pancytopenie.
 - ^c Bloeding omvat ook andere soorten bloedingen (17%). Opmerking: patiënten kunnen > 1 soort bloeding hebben gehad.
 - ^d VOD/SOS omvat 1 extra patiënt met VOD die optrad op dag 56 zonder tussenliggende HSCT. VOD/SOS werd ook gemeld bij 18 patiënten na een na de behandeling uitgevoerde HSCT.

Beschrijving van geselecteerde bijwerkingen

Hepatotoxiciteit, waaronder VOD/SOS

In het klinisch kernonderzoek (N=164) werd VOD/SOS gemeld bij 23 (14%) patiënten, met inbegrip van 5 (3%) patiënten bij wie de VOD/SOS zich voordeed tijdens de onderzoeksbehandeling of tijdens de follow-up zonder een tussenliggende HSCT. Van de 79 patiënten bij wie na de behandeling werd overgegaan tot een HSCT (van wie er 8 aanvullende salvagebehandelingen kregen na behandeling met BESPONSА voordat werd overgegaan op HSCT), werd VOD/SOS gemeld bij 18 (23%) patiënten. Vijf van de 18 VOD/SOS-voorvallen die na de HSCT optraden, waren fataal (zie rubriek 5.1).

VOD/SOS werd gemeld tot 56 dagen na de laatste dosis inotuzumab ozogamicine zonder een tussenliggende HSCT. De mediane tijd van HSCT tot het ontstaan van VOD/SOS bedroeg 15 dagen (spreiding: 3-57 dagen). Van de 5 patiënten die VOD/SOS kregen tijdens behandeling met inotuzumab ozogamicine, maar zonder een tussenliggende HSCT, hadden 2 patiënten ook een HSCT ondergaan vóór de behandeling met BESPONSА.

Van de patiënten bij wie werd overgegaan tot HSCT na behandeling met BESPONSА werd VOD/SOS gemeld bij 5/11 (46%) patiënten die een HSCT ondergingen zowel vóór als na de behandeling met BESPONSА en bij 13/68 (19%) patiënten die alleen na de behandeling met BESPONSА een HSCT ondergingen.

Met betrekking tot andere risicofactoren werd VOD/SOS gemeld bij 6/11 (55%) patiënten die een HSCT-conditioneringsschema kregen met 2 alkylerende middelen en bij 9/53 (17%) patiënten die een HSCT-conditioneringsschema met 1 alkylereud middel kregen, bij 7/17 (41%) patiënten die ≥ 55 jaar oud waren en bij 11/62 (18%) patiënten die < 55 jaar oud waren, bij 7/12 (58%) patiënten met een serumbilirubine \geq ULN vóór HSCT en bij 11/67 (16%) patiënten met een serumbilirubine $<$ ULN vóór HSCT.

In het kernonderzoek (N=164) werden hyperbilirubinemie en verhoogde transaminasen gemeld bij respectievelijk 35 (21%) en 43 (26%) patiënten. Hyperbilirubinemie van graad ≥ 3 en verhoogde transaminasen werden gemeld bij respectievelijk 9 (6%) en 11 (7%) patiënten. De mediane tijd tot het ontstaan van hyperbilirubinemie en verhoogde transaminasen bedroeg respectievelijk 73 dagen en 29 dagen.

Voor klinische behandeling van hepatotoxiciteit, waaronder VOD/SOS, zie rubriek 4.4.

Myelosuppressie/cytopenieën

In het kernonderzoek (N=164) werden trombocytopenie en neutropenie gemeld bij respectievelijk 83 (51%) en 81 (49%) patiënten. Trombocytopenie en neutropenie van graad 3 werden gemeld bij respectievelijk 23 (14%) en 33 (20%) patiënten. Trombocytopenie en neutropenie van graad 4 werden gemeld bij respectievelijk 46 (28%) en 45 (27%) patiënten. Febrile neutropenie, hetgeen levensbedreigend kan zijn, werd gemeld bij 43 (26%) patiënten.

Voor klinische behandeling van myelosuppressie/cytopenieën, zie rubriek 4.4.

Infecties

In het kernonderzoek (N=164) werden infecties, waaronder ernstige infecties, waarvan sommige levensbedreigend of fataal waren, gemeld bij 79 (48%) patiënten. De frequenties van specifieke

infecties waren: sepsis en bacteriëmie (17%), ondersteluchtweginfectie (12%), bovensteluchtweginfectie (12%), schimmelinfectie (9%), virale infectie (7%), maag-darmstelselinfectie (4%), huidinfectie (4%) en bacteriële infectie (1%). Fatale infecties, waaronder pneumonie, neutropenische sepsis, sepsis, septische shock en *Pseudomonas*-sepsis, werden gemeld bij 8 (5%) patiënten.

Voor klinische behandeling van infecties, zie rubriek 4.4.

Bloeding

In het kernonderzoek (N=164) werden bloedingen, meestal licht van ernst, gemeld bij 54 (33%) patiënten. De frequenties van specifieke bloedingen waren: bloedneus (15%), bloeding in het bovenste deel van het maag-darmstelsel (6%), bloeding in het onderste deel van het maag-darmstelsel (4%) en bloeding in het centraal zenuwstelsel (CZS-bloeding) (1%). Bloedingen van graad 3/4 werden gemeld bij 8 (5%) patiënten. Er werd één bloeding van graad 5 (intra-abdominale bloeding) gemeld.

Voor klinische behandeling van bloedingen, zie rubriek 4.4.

Infusiegerelateerde reacties

In het kernonderzoek (N=164) werden infusiegerelateerde reacties gemeld bij 17 (10%) patiënten. Alle voorvallen waren graad ≤ 2 van ernst. Infusiegerelateerde reacties traden over het algemeen op in cyclus 1 en kort na afloop van de infusie van inotuzumab ozogamicine en verdwenen spontaan of met medische behandeling.

Voor klinische behandeling van infusiegerelateerde reacties, zie rubriek 4.4.

Tumorlyssyndroom (TLS)

In het kernonderzoek (N=164) werd TLS, hetgeen levensbedreigend of fataal kan zijn, gemeld bij 4 (2%) patiënten. TLS van graad 3/4 werd gemeld bij 3 (2%) patiënten. TLS trad kort na afloop van de infusie van inotuzumab ozogamicine op en verdween met medische behandeling.

Voor klinische behandeling van TLS, zie rubriek 4.4.

Verlenging van het QT-interval

In het kernonderzoek (N=164) werden maximale verlengingen van het QT-interval gecorrigeerd voor hartslag met de Fridericia-formule (QTcF) ≥ 30 msec en ≥ 60 msec ten opzichte van de baseline gemeten bij respectievelijk 30/162 (19%) en 4/162 (3%) patiënten. Een toename in het QTcF-interval van > 450 msec werd waargenomen bij 26/162 (16%) patiënten. Er waren geen patiënten met een toename in het QTcF-interval > 500 msec. Verlenging van het QT-interval van graad 2 werd gemeld bij 2 (1%) patiënten. Er werden geen verlenging van het QT-interval van graad ≥ 3 of voorvallen van *torsades de pointes* gemeld.

Voor periodieke controle van ECG en elektrolytenspiegels, zie rubriek 4.4.

Verhoogd amylase en lipase

In het kernonderzoek (N=164) werden verhogingen van amylase en lipase gemeld bij respectievelijk 8 (5%) en 15 (9%) patiënten. Verhoogd amylase en lipase van graad ≥ 3 werden gemeld bij respectievelijk 3 (2%) en 7 (4%) patiënten.

Voor periodieke controle van verhoogde amylase en lipase, zie rubriek 4.4.

Immunogeniciteit

In klinische onderzoeken met BESPONSA bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL testten 7/236 (3%) patiënten positief voor antilichamen tegen inotuzumab ozogamicine. Geen van de patiënten testte positief voor neutraliserende antilichamen tegen inotuzumab ozogamicine. Bij patiënten die positief testten voor antilichamen tegen inotuzumab ozogamicine werd op basis van de farmacokinetische populatieanalyse geen effect op de klaring van BESPONSA waargenomen. Het aantal patiënten was te klein om de impact van antistoffen tegen inotuzumab ozogamicine op de werkzaamheid en veiligheid te beoordelen.

Melding van vermoedelijke bijwerkingen

Het is belangrijk om na toelating van het geneesmiddel vermoedelijke bijwerkingen te melden. Op deze wijze kan de verhouding tussen voordelen en risico's van het geneesmiddel voortdurend worden gevolgd. Beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg wordt verzocht alle vermoedelijke bijwerkingen te melden via het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V.

4.9 Overdosering

In klinische onderzoeken bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL bedroegen de maximale enkelvoudige en meervoudige doses inotuzumab ozogamicine respectievelijk 0,8 mg/m² en 1,8 mg/m² per cyclus, gegeven als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²), en dag 15 (0,5 mg/m²) (zie rubriek 4.2). Overdoses kunnen leiden tot bijwerkingen die overeenkomen met de bijwerkingen die worden waargenomen bij de aanbevolen therapeutische dosis (zie rubriek 4.8).

In geval van een overdosis dient de infusie tijdelijk te worden onderbroken en dienen de patiënten te worden gecontroleerd op lever- en hematologische toxiciteiten (zie rubriek 4.2). Wanneer alle toxiciteiten verdwenen zijn, dient opnieuw opstarten van BESPONSA in de juiste therapeutische dosis te worden overwogen.

5. FARMACOLOGISCHE EIGENSCHAPPEN

5.1 Farmacodynamische eigenschappen

Farmacotherapeutische categorie: antineoplastische middelen, overig antineoplastisch middel, monoclonale antilichamen, ATC-code: L01XC26.

Werkingsmechanisme

Inotuzumab ozogamicine is een ADC dat bestaat uit een tegen CD22 gericht monoklonaal antilichaam dat covalent gekoppeld is aan N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide. Inotuzumab is een gehumaniseerd antilichaam van immunoglobulineklasse G subtype 4 (IgG4) dat specifiek humaan CD22 herkent. Het kleine molecuul, N-acetyl-gamma-calicheamicine, is een cytotoxisch product.

N-acetyl-gamma-calicheamicine is covalent gekoppeld aan het antilichaam via een door middel van zuur splitsbare linker. Niet-klinische gegevens wijzen erop dat de antikankeractiviteit van BESPONSA het gevolg is van de binding van het ADC aan tumorcellen die CD22 tot expressie brengen, gevolgd door internalisatie van het ADC-CD22-complex en de intracellulaire afgifte van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide via hydrolytische splitsing van de linker. Activatie van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide induceert breuken in dubbelstrengs DNA, waardoor vervolgens stilstand van de celcyclus en apoptotische celdood worden geïnduceerd.

Klinische werkzaamheid en veiligheid

Patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL die 1 of 2 eerdere behandelingsschema's voor ALL hebben gekregen - Onderzoek 1

De veiligheid en werkzaamheid van BESPONSA bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire CD22-positieve ALL werden geëvalueerd in een open-label, internationaal, multicenter fase 3-onderzoek (Onderzoek 1) waarin patiënten werden gerandomiseerd naar het ontvangen van BESPONSA (N=164 [164 werden behandeld]) of een door de onderzoeker gekozen chemotherapie (N=162 [143 werden behandeld]), met name fludarabine plus cytarabine plus granulocytenkoloniestimulerende factor (FLAG) (N=102 [93 werden behandeld]), mitoxantron/cytarabine (MXN/Ara-C) (N=38 [33 werden behandeld]) of hooggedoseerde cytarabine (HIDAC) (N=22 [17 werden behandeld]).

Geschikte patiënten waren ≥ 18 jaar oud met Philadelphiachromosoom-negatieve (Ph⁻) of Ph⁺ gerecidiveerde of refractaire precursor B-cel CD22-positieve ALL.

De CD22-expressie werd beoordeeld met behulp van flowcytometrie gebaseerd op beenmergaspiraats. Bij patiënten met een ontoereikend beenmergaspiraatsmonster werd een monster van perifere bloed getest. Als alternatief werd de CD22-expressie beoordeeld met behulp van immunohistochemie bij patiënten met een ontoereikend beenmergaspiraats en onvoldoende circulerende blasten.

In het klinisch onderzoek was de gevoeligheid van sommige lokale testen lager dan die van de test van het centrale laboratorium. Daarom dienen alleen gevalideerde testen met een aangetoond hoge gevoeligheid te worden gebruikt.

Alle patiënten moesten $\geq 5\%$ beenmergblasten hebben en 1 of 2 eerdere inductiechemotherapie-schema's voor ALL hebben gekregen. Bij patiënten met Ph⁺ precursor B-cel ALL mocht behandeling met ten minste 1 TKI van de tweede of de derde generatie en standaardchemotherapie niet aangeslagen zijn. Tabel 1 (zie rubriek 4.2) toont het doseringsschema dat werd gebruikt om patiënten te behandelen.

De coprimaire eindpunten waren CR/CRi, beoordeeld door een geblindeerde, onafhankelijke *Endpoint Adjudication Committee* (EAC), en algehele overleving (OS, *overall survival*). De secundaire eindpunten omvatten MRD-negativiteit, duur van remissie (DoR, *duration of remission*), HSCT-percentage en progressievrije overleving (PFS, *progression-free survival*). De primaire analyse van CR/CRi en MRD-negativiteit werd uitgevoerd bij de eerste 218 gerandomiseerde patiënten en de analyse van OS, PFS, DoR en HSCT-percentage werd uitgevoerd bij alle 326 gerandomiseerde patiënten.

Van alle 326 gerandomiseerde patiënten (ITT-populatie) hadden 215 (66%) patiënten 1 eerder behandelingsschema voor ALL ontvangen en 108 (33%) patiënten 2 eerdere behandelingsschema's. De mediane leeftijd was 47 jaar (spreiding: 18-79 jaar), 206 (63%) patiënten hadden een duur van eerste remissie < 12 maanden en 55 (17%) patiënten hadden een HSCT ondergaan vóór de behandeling met BESPONSA of een door de onderzoeker gekozen chemotherapie. De 2 behandelingsgroepen waren over het algemeen evenwichtig wat betreft de demografische gegevens en ziektekenmerken bij baseline. In totaal hadden 276 (85%) patiënten Ph⁻ ALL. Van de 49 (15%) patiënten met Ph⁺ ALL kregen 4 patiënten geen eerdere TKI, 28 patiënten kregen 1 eerdere TKI en 17 patiënten kregen 2 eerdere TKI's. Dasatinib was de meest gebruikte TKI (42 patiënten), gevolgd door imatinib (24 patiënten).

Baseline kenmerken waren vergelijkbaar bij de eerste 218 gerandomiseerde patiënten.

Van de 326 patiënten (ITT-populatie) hadden 253 patiënten monsters die evalueerbaar waren voor CD22-testen door zowel een lokaal als het centrale laboratorium. Volgens metingen in de testen in het centrale en de lokale laboratoria hadden respectievelijk 231/253 (91,3%) patiënten en 130/253 (51,4%) patiënten $\geq 70\%$ CD22-positieve leukemische blasten bij aanvang.

Tabel 6 toont de werkzaamheidsresultaten van dit onderzoek.

Tabel 6. Onderzoek 1: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten ≥ 18 jaar met gerecidiveerde of refractaire precursor B cel ALL die 1 of 2 eerdere behandelingschema's voor ALL kregen

	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG of MXN/Ara-C (N=109)
CR ^a / CRi ^b ; n (%) [95%-BI]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
2-zijdige p-waarde < 0,0001		
CR ^a ; n (%) [95%-BI]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
2-zijdige p-waarde = 0,0022		
CRi ^b ; n (%) [95%-BI]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
2-zijdige p-waarde < 0,0001		
MRD-negativiteit ^c bij patiënten die CR/CRi bereiken; percentage ^d (%) [95%-BI]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
2-zijdige p-waarde < 0,0001		
	BESPONSA (N=164)	HIDAC, FLAG of MXN/Ara-C (N=162)
Mediane OS; maanden [95%-BI]	7,7 [6,0 tot 9,2]	6,2 [4,7 tot 8,3]
Hazardratio [95%-BI] = 0,751 [0,588-0,959] 2-zijdige p-waarde = 0,0210		
Mediane PFS ^{e,f} ; maanden [95%-BI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
Hazardratio [95%-BI] = 0,450 [0,348-0,581] 2-zijdige p-waarde < 0,0001		
Mediane DoR ^g ; maanden [95%-BI]	3,7 [2,8 tot 4,6]	0,0 [-,-]
Hazardratio [95%-BI] = 0,471 [0,366-0,606] 2-zijdige p-waarde < 0,0001		

Afkortingen: ALL = acute lymfoblastische leukemie; ANC = *absolute neutrophil count* (absoluut neutrofielenaantal); Ara-C = cytarabine; BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete remissie; CRi = complete remissie met incompleet hematologisch herstel; DoR = *duration of remission* (duur van remissie); EAC = *Endpoint Adjudication Committee*; FLAG = fludarabine + cytarabine + granulocytenkoloniestimulerende factor; HIDAC = *high dose cytarabine* (hooggedoseerde cytarabine); HSCT = hematopoëtische stamceltransplantatie; ITT = *intent-to-treat*; MRD = minimale residuele ziekte; MXN = mitoxantron; N/n = aantal patiënten; OS = *overall survival* (algehele overleving); PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving).

^a CR werd volgens de EAC gedefinieerd als < 5% blasten in het beenmerg en afwezigheid van leukemische blasten in perifere bloed, volledig herstel van perifere bloedcelltellingen (bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ en ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) en verdwijnen van extramedullaire ziekte.

^b CRi werd volgens de EAC gedefinieerd als < 5% blasten in het beenmerg en afwezigheid van leukemische blasten in perifere bloed, gedeeltelijk herstel van perifere bloedcelltellingen (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ en/of ANC $< 1 \times 10^9/l$) en verdwijnen van extramedullaire ziekte.

^c MRD-negativiteit werd gedefinieerd aan de hand van flowcytometrie als leukemiecellen met $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01%) genucleëerde beenmergcellen.

^d Percentage werd gedefinieerd als het aantal patiënten dat MRD-negativiteit bereikte gedeeld door het totale aantal patiënten dat volgens de EAC CR/CRi bereikte.

^e PFS werd gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de vroegste datum van de volgende voorvallen: overlijden, progressieve ziekte (waaronder objectieve progressie, terugval van CR/CRi, stopzetting van de behandeling vanwege algemene verslechtering van de gezondheidstoestand) en aanvang van nieuwe inductietherapie of HSCT na behandeling zonder CR/CRi te bereiken.

^f Volgens de standaard definitie van PFS, gedefinieerd als de tijd vanaf de datum van randomisatie tot de

vroegste datum van de volgende voorvallen: overlijden, progressieve ziekte (waaronder objectieve progressie en terugval van CR/CRi), was de hazardratio 0,568 (2-zijdige p-waarde=0,0002) en mediane PFS was 5,6 maanden en 3,7 maanden in respectievelijk de BESPONSA-groep en de door de onderzoeker gekozen chemotherapie groep.

^g Duur van remissie werd gedefinieerd als de tijd sinds de eerste respons van CR^a of CRi^b volgens de beoordeling van de onderzoeker tot de datum van een PFS-voorval of censuurdatum als er geen PFS-voorval werd gedocumenteerd. De analyse was gebaseerd op de ITT-populatie, waarbij de patiënten zonder remissie een PFS-voorval kregen toegewezen met een duur van nul.

Van de eerste 218 gerandomiseerde patiënten bereikten 64/88 (73%) en 21/88 (24%) patiënten, die volgens de EAC op de behandeling reageerden, een CR/CRi in respectievelijk cyclus 1 en cyclus 2 in de BESPONSA-groep. Na cyclus 3 waren er in de BESPONSA-groep geen extra patiënten meer die nog een CR/CRi bereikten.

De CR/CRi- en MRD-negativiteitsbevindingen kwamen bij de eerste 218 gerandomiseerde patiënten overeen met de resultaten die werden gezien bij alle 326 gerandomiseerde patiënten.

Van alle 326 gerandomiseerde patiënten was de kans op overleving na 24 maanden 22,8% in de BESPONSA-groep en 10% in de groep met door de onderzoeker gekozen chemotherapie.

In totaal 79/164 (48,2%) patiënten in de BESPONSA-groep en 36/162 (22,2%) patiënten in de groep met door de onderzoeker gekozen chemotherapie hadden een vervolg-HSCT. Dit omvatte 70 en 18 patiënten in respectievelijk de BESPONSA-groep en de groep met door de onderzoeker gekozen chemotherapie die direct overgingen naar HSCT. Bij de patiënten die direct overgingen naar HSCT was er een mediane periode van 4,8 weken (spreiding: 1-19 weken) tussen de laatste dosis inotuzumab ozogamicine en HSCT. De verbetering van OS bij BESPONSA versus die bij door de onderzoeker gekozen chemotherapiegroep werd geobserveerd bij patiënten die HSCT ondergingen. Hoewel de frequentie van vroege sterfgevallen na HSCT (op dag 100) hoger was in de BESPONSA-groep, waren er aanwijzingen voor een laat overlevingsvoordeel voor BESPONSA-groep. Bij patiënten die een vervolg-HSCT ondergingen was de mediane OS 11,9 maanden (95% BI: 9,2; 20,6) voor BESPONSA versus 19,8 maanden (95% BI: 14,6; 26,7) voor de door de onderzoeker gekozen chemotherapie. Na 24 maanden was de waarschijnlijkheid van overleven 38,0% (95% BI: 27,4; 48,5) versus 35,5% (95% BI: 20,1; 51,3) voor respectievelijk BESPONSA en de door de onderzoeker gekozen chemotherapie. Voorts was de waarschijnlijkheid van overleven na 24 maanden 38,0% (95% BI: 27,4; 48,5) voor patiënten die een vervolg-HSCT hadden ondergaan versus 8,0% (95% BI: 3,3; 15,3) voor patiënten in de BESPONSA-groep die geen vervolg-HSCT hadden ondergaan.

BESPONSA verbeterde de OS versus de door de onderzoeker gekozen chemotherapie op alle stratificatiefactoren, waaronder duur tot eerste remissie ≥ 12 maanden, salvage 1-status en leeftijd bij randomisatie < 55 jaar. Er was ook sprake van een tendens richting een verbeterde OS met BESPONSA voor patiënten met andere prognostische factoren (Ph⁺, geen eerdere HSCT, $\geq 90\%$ leukemische blasten CD22-positief bij baseline, geen perifere blasten bij baseline en hemoglobine bij baseline ≥ 10 g/dl, gebaseerd op verkennende analyses). Patiënten met 'mixed-lineage leukaemia' (MLL) -genherschikkingen, waaronder t(4;11), die vóór de behandeling over het algemeen minder CD22-expressie hebben, hadden na de behandeling met BESPONSA of door de onderzoeker gekozen chemotherapie een slechtere uitkomst voor de OS.

In de door de patiënt gerapporteerde uitkomsten waren de meeste scores op het gebied van functioneren en symptomen in het voordeel van BESPONSA in vergelijking met de door de onderzoeker gekozen chemotherapie. De door de patiënt gerapporteerde uitkomsten, gemeten met de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* (EORTC QLQ-C30), waren voor BESPONSA significant beter wat betreft de geschatte gemiddelde postbaseline-scores (respectievelijk BESPONSA en door de onderzoeker gekozen chemotherapie) voor rolgebonden functioneren (64,7 versus 53,4; verbeteringsgraad laag), lichamelijk functioneren (75,0 versus 68,1; verbeteringsgraad laag), sociaal functioneren (68,1 versus 59,8; verbeteringsgraad middelmatig) en gebrek aan eetlust (17,6 versus 26,3; verbeteringsgraad laag) dan voor de door de onderzoeker gekozen chemotherapie. Er was sprake van een tendens ten gunste van BESPONSA, verbeteringsgraad laag, wat betreft de geschatte gemiddelde postbaseline-scores (respectievelijk BESPONSA en door de onderzoeker gekozen chemotherapie) voor algemene

gezondheidsstatus/kwaliteit van leven (QoL) (62,1 versus 57,8), cognitief functioneren (85,3 versus 82,5), dyspneu (14,7 versus 19,4), diarree (5,9 versus 8,9), vermoeidheid (35,0 versus 39,4). Er was sprake van een tendens ten gunste van BESPONSA wat betreft de geschatte gemiddelde postbaselinescores gemeten met behulp van de EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) vragenlijst (respectievelijk BESPONSA en door de onderzoeker gekozen chemotherapie) voor de EQ-5D index (0,80 versus 0,76; minimaal significant verschil voor kanker=0,06).

Patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL die 2 of meer eerdere behandelingsschema's voor ALL hebben gekregen - Onderzoek 2

De veiligheid en werkzaamheid van BESPONSA werden geëvalueerd in een eenarmig, open-label, multicenter fase 1/2-onderzoek (Onderzoek 2). Geschikte patiënten waren ≥ 18 jaar oud met gerecidiveerde of refractaire precursor B-cel ALL.

Van de 93 gescreende patiënten kregen 72 patiënten onderzoeksmedicatie toegewezen en werden behandeld met BESPONSA. De mediane leeftijd was 45 jaar (spreiding: 20-79); 76,4% had een Salvage status ≥ 2 ; 31,9% had eerder een HSCT gekregen en 22,2% was Ph⁺. De meest voorkomende redenen voor het stopzetten van de behandeling waren: ziekteprogressie/terugval (30 [41,7%]), ziekteresistentie (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]) en bijwerkingen (13 [18,1%]).

In fase 1 van het onderzoek kregen 37 patiënten BESPONSA in een totale dosis van 1,2 mg/m² (n=3), 1,6 mg/m² (n=12) of 1,8 mg/m² (n=22). De aanbevolen dosis BESPONSA werd vastgesteld op 1,8 mg/m²/cyclus, toegediend in een dosis van 0,8 mg/m² op dag 1 en 0,5 mg/m² op dag 8 en dag 15 van een 28-daagse cyclus met een dosisverlaging bij het bereiken van CR/CRi

In fase 2 van het onderzoek dienden patiënten ten minste 2 eerdere behandelingschema's voor ALL gekregen te hebben en patiënten met Ph⁺ B-cel ALL dienden op ten minste 1 TKI gefaald te hebben. Van de 9 patiënten met Ph⁺ B-cel ALL had 1 patiënt 1 eerdere TKI gekregen en had 1 patiënt niet eerder een TKI gekregen.

Tabel 7 toont de werkzaamheidsresultaten van dit onderzoek.

Tabel 7. Onderzoek 2: Werkzaamheidsresultaten bij patiënten ≥ 18 jaar met gerecidiveerde of refractaire precursor B-cel ALL die 2 of meer eerdere behandelingsschema's voor ALL kregen

	BESPONSA (N=35)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95%-BI]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
CR ^a ; n (%) [95%-BI]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
CRi ^b ; n (%) [95%-BI]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
Mediane DoR ^f ; maanden [95%-BI]	2,2 [1,0 tot 3,8]
MRD-negativiteit ^c voor patiënten die CR/CRi bereiken; percentage ^d (%) [95%-BI]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
Mediane PFS ^e ; maanden [95%-BI]	3,7 [2,6 tot 4,7]
Mediane OS; maanden [95%-BI]	6,4 [4,5 tot 7,9]

Afkortingen: ALL = acute lymfoblastische leukemie; ANC = *absolute neutrophil count* (absoluut neutrofielenaantal); BI = betrouwbaarheidsinterval; CR = complete remissie; CRi = complete remissie met incompleet hematologisch herstel; DoR = *duration of remission* (duur van remissie); HSCT = hematopoëtische stamceltransplantatie; MRD = minimale residuele ziekte; N/n = aantal patiënten; OS = *overall survival* (algehele overleving); PFS = *progression-free survival* (progressievrije overleving).

^{a,b,c,d,e,f} Voor uitleg, zie tabel 6 (met de uitzondering dat CR/CRi in Onderzoek 2 niet volgens EAC was).

In fase 2 van het onderzoek hadden 8/35 (22,9%) patiënten een vervolg-HSCT.

Pediatrische patiënten

Het Europees Geneesmiddelenbureau heeft besloten tot uitstel van de verplichting voor de fabrikant om de resultaten in te dienen van onderzoek met BESPONSA in een of meerdere subgroepen van pediatrische patiënten voor de behandeling van gerecidiveerde of refractaire ALL (zie rubriek 4.2 voor informatie over pediatrisch gebruik).

5.2 Farmacokinetische eigenschappen

Bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL die werden behandeld met inotuzumab ozogamicine in de aanbevolen startdosering van 1,8 mg/m²/cyclus (zie rubriek 4.2), werd de blootstelling bij steady-state bereikt in cyclus 4. De gemiddelde (SD) maximale serumconcentratie (C_{max}) van inotuzumab ozogamicine bedroeg 308 ng/ml (362). De gemiddelde (SD) gesimuleerde totale oppervlakte onder de concentratie-tijdcurve (AUC, *area under curve*) per cyclus bij steady-state bedroeg 100 mcg•u/ml (32,9).

Distributie

In vitro is de binding van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide aan humane plasma-eiwitten ongeveer 97%. *In vitro* is N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide een substraat van P-glycoproteïne (P-gp). Bij de mens bedroeg het totale distributievolume van inotuzumab ozogamicine ongeveer 12 l.

Biotransformatie

In vitro werd N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide voornamelijk gemetaboliseerd via niet-enzymatische reductie. Bij de mens lagen de serumspiegels van N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide meestal onder de grens van kwantificeerbaarheid (50 pg/ml), maar bij sommige patiënten werden sporadisch meetbare niveaus van niet-geconjugeerd calicheamicine tot 276 pg/ml waargenomen.

Eliminatie

De farmacokinetiek van inotuzumab ozogamicine werd goed gekarakteriseerd met een 2-compartimentenmodel met lineaire en tijdsafhankelijke klaringscomponenten. Bij 234 patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL bedroeg de klaring van inotuzumab ozogamicine bij steady state 0,0333 l/u en de terminale eliminatiehalfwaardetijd (t_{1/2}) bedroeg aan het einde van cyclus 4 ongeveer 12,3 dagen. Na toediening van meerdere doses werd tussen cyclus 1 en cyclus 4 een 5,3-voudige accumulatie van inotuzumab ozogamicine waargenomen.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 765 patiënten bleek de lichaamsoppervlakte een significante invloed te hebben op de beschikbaarheid van inotuzumab ozogamicine. De dosis inotuzumab ozogamicine wordt toegediend op basis van de lichaamsoppervlakte (zie rubriek 4.2).

Leeftijd, etnische herkomst en geslacht

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse hadden leeftijd, etnische herkomst en geslacht geen significante invloed op de beschikbaarheid van inotuzumab ozogamicine.

Leverinsufficiëntie

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken naar inotuzumab ozogamicine uitgevoerd bij patiënten met leverinsufficiëntie.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 765 patiënten was de klaring van inotuzumab ozogamicine bij patiënten met leverinsufficiëntie gedefinieerd als *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI-ODWG) categorie B1 (totaal bilirubine \leq ULN en ASAT $>$ ULN; n=133) of B2 (totaal bilirubine $>$ 1,0-1,5 \times ULN en elke willekeurige ASAT-waarde; n=17) vergelijkbaar met de klaring bij patiënten met een normale leverfunctie (totaal bilirubine/ASAT \leq ULN; n=611) (zie rubriek 4.2). Bij 3 patiënten met leverinsufficiëntie gedefinieerd als NCI-ODWG-categorie C (totaal bilirubine $>$ 1,5-3 \times ULN en elke willekeurige ASAT-waarde) en bij 1 patiënt met leverinsufficiëntie gedefinieerd als NCI-ODWG-categorie D (totaal bilirubine $>$ 3 \times ULN en elke willekeurige ASAT-waarde) leek de klaring van inotuzumab ozogamicine niet verminderd te zijn.

Nierinsufficiëntie

Er zijn geen formele farmacokinetische onderzoeken naar inotuzumab ozogamicine uitgevoerd bij patiënten met nierinsufficiëntie.

Gebaseerd op een farmacokinetische populatieanalyse bij 765 patiënten was de klaring van inotuzumab ozogamicine bij patiënten met lichte nierinsufficiëntie (CL_{cr} 60-89 ml/min; n=237), matige nierinsufficiëntie (CL_{cr} 30-59 ml/min; n=122) of ernstige nierinsufficiëntie (CL_{cr} 15-29 ml/min; n=4) vergelijkbaar met de klaring bij patiënten met een normale nierfunctie ($CL_{cr} \geq$ 90 ml/min; n=402) (zie rubriek 4.2). Inotuzumab ozogamicine is niet onderzocht bij patiënten met nierfalen (zie rubriek 4.2).

Cardiale elektrofysiologie

De farmacokinetische/farmacodynamische populatieanalyse duidde op een correlatie tussen toenemende serumconcentraties van inotuzumab ozogamicine en verlenging van QTc-intervallen bij ALL- en non-Hodgkin lymfoom (NHL)-patiënten. De mediaan (hoogste bovengrens van het 95% BI) voor de verandering in QTcF bij een supratherapeutische C_{max} -concentratie bedroeg 3,87 msec (7,54 msec).

In een gerandomiseerd klinisch onderzoek bij patiënten met gerecidiveerde of refractaire ALL (Onderzoek 1) werden maximale toenames in het QTcF-interval van \geq 30 msec en \geq 60 msec ten opzichte van baseline gemeten bij respectievelijk 30/162 (19%) en 4/162 (3%) patiënten in de groep met inotuzumab ozogamicine, versus respectievelijk 18/124 (15%) en 3/124 (2%) patiënten in de groep met door de onderzoeker gekozen chemotherapie. Toenames in het QTcF-interval van $>$ 450 msec en $>$ 500 msec werden waargenomen bij respectievelijk 26/162 (16%) en geen van de patiënten in de groep met inotuzumab ozogamicine, versus respectievelijk 12/124 (10%) en 1/124 (1%) patiënten in de groep met door de onderzoeker gekozen chemotherapie (zie rubriek 4.8).

5.3 Gegevens uit het preklinisch veiligheidsonderzoek

Toxiciteit bij herhaalde dosis

Bij dieren waren de primaire doelorganen de lever, het beenmerg en lymfoïde organen met bijbehorende hematologische veranderingen, de nieren en het zenuwstelsel. Andere waargenomen veranderingen waren effecten op de mannelijke en vrouwelijke voortplantingsorganen (zie hieronder) en preneoplastische en neoplastische leverletsels (zie hieronder). De meeste effecten waren reversibel tot gedeeltelijk reversibel, met uitzondering van effecten in de lever en het zenuwstelsel. De relevantie van de irreversibele bevindingen bij dieren voor de mens is onduidelijk.

Genotoxiciteit

Inotuzumab ozogamicine was *in vivo* clastogeen in het beenmerg van mannetjesmuizen. Dit komt overeen met de bekende inductie van DNA-breuken door calicheamicine. N-acetyl-gamma-calicheamicinedimethylhydrazide (de cytotoxische stof die wordt vrijgegeven uit

inotuzumab ozogamicine) was mutageen in een *in vitro* uitgevoerde bacteriële reverse-mutatietest (Ames-test).

Carcinogeen potentieel

Er zijn geen formele onderzoeken naar carcinogeniciteit uitgevoerd met inotuzumab ozogamicine. In onderzoeken naar toxiciteit ontwikkelden ratten hyperplasie van ovale cellen, veranderde hepatocellulaire foci en hepatocellulaire adenomen in de lever bij ongeveer 0,3 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC. Bij 1 aap werd een haard van hepatocellulaire verandering waargenomen bij ongeveer 3,1 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC, aan het einde van de 26 weken durende toedieningsperiode. De relevantie van deze bevindingen bij dieren voor de mens is onduidelijk.

Reproductietoxiciteit

Toediening van inotuzumab ozogamicine aan vrouwelijke ratten in de maternaal toxische dosis (ongeveer 2,3 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC) vóór het paren en tijdens de eerste week van de dracht resulteerde in embryo-foetale toxiciteit, waaronder meer resorpties en minder levensvatbare embryo's. De maternaal toxische dosis (ongeveer 2,3 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC) resulteerde ook in foetale groeiachterstand, waaronder een verlaagd foetaal gewicht en vertraagde skeletossificatie. Een geringe foetale groeiachterstand bij ratten trad ook op bij ongeveer 0,4 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC (zie rubriek 4.6).

Op basis van niet-klinische bevindingen wordt aangenomen dat inotuzumab ozogamicine de voortplantingsfunctie en de vruchtbaarheid bij mannen en vrouwen kan aantasten (zie rubriek 4.6). In onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten en apen omvatten de bevindingen met betrekking tot de vrouwelijke voortplanting atrofie van de eierstokken, de baarmoeder, de vagina en de borstklieren. Het 'No observed Adverse Effect Level' (NOAEL, hoogste concentratie zonder waarneembaar effect) voor de effecten op vrouwelijke voortplantingsorganen bij ratten en apen bedroeg respectievelijk ongeveer 2,2 en 3,1 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC. Bij onderzoeken naar toxiciteit bij herhaalde dosering bij ratten omvatten de bevindingen met betrekking tot de mannelijke voortplanting testiculaire degeneratie, in combinatie met hypospermie, en atrofie van de prostaat en de zaadblaasjes. De NOAEL werd niet vastgesteld voor de effecten op de mannelijke voortplantingsorganen, die werden waargenomen bij ongeveer 0,3 keer de klinische blootstelling bij de mens, gebaseerd op de AUC.

6. FARMACEUTISCHE GEGEVENS

6.1 Lijst van hulpstoffen

Sucrose
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Tromethamine

6.2 Gevallen van onverenigbaarheid

Bij gebrek aan onderzoek naar onverenigbaarheden, mag dit geneesmiddel niet met andere geneesmiddelen gemengd worden.

6.3 Houdbaarheid

Ongeopende injectieflacon

5 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

BESPONSA bevat geen bacteriostatische conserveringsmiddelen. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan deze gedurende maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt of te worden bewaard op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C). De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

6.4 Speciale voorzorgsmaatregelen bij bewaren

Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.

Voor de bewaarcondities van het geneesmiddel na reconstitutie en verdunning, zie rubriek 6.3.

6.5 Aard en inhoud van de verpakking

Amberkleurig type I-glas met chloorbutylrubberen stop en krimpzegel met flip-offdop met 1 mg poeder.

Elke doos bevat 1 injectieflacon.

6.6 Speciale voorzorgsmaatregelen voor het verwijderen en andere instructies

Instructies voor reconstitutie, verdunning en toediening

Gebruik een geschikte aseptische techniek voor de reconstitutie- en verdunningsprocedure. Inotuzumab ozogamicine (dat een dichtheid heeft van 1,02 g/ml bij 20 °C) is lichtgevoelig en dient tijdens de reconstitutie, verdunning en toediening te worden beschermd tegen ultraviolet licht.

De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning.

Reconstitutie

- Bereken de dosis (mg) en het aantal benodigde injectieflacons BESPONSA.
- Reconstitueer elke injectieflacon van 1 mg met 4 ml water voor injectie om een oplossing van 0,25 mg/ml BESPONSA voor eenmalig gebruik te verkrijgen.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond om het uiteenvallen te bevorderen. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot licht troebel te zijn, kleurloos en in wezen vrij van zichtbare vreemde deeltjes. Gebruik de oplossing niet als er deeltjes of verkleuring wordt waargenomen.
- BESPONSA bevat geen bacteriostatische conserveringsmiddelen. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan deze gedurende maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Verdunning

- Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing dat nodig is om de juiste dosis in overeenstemming met de lichaamsoppervlakte van de patiënt te verkrijgen. Trek deze hoeveelheid op uit de injectieflacon(s) met een injectiespuit. Bescherm tegen licht. Voer ongebruikte, in de injectieflacon achtergebleven gereconstitueerde oplossing af.
- Voeg de gereconstitueerde oplossing toe aan een infusiecontainer met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie, tot een totaal nominaal volume van 50 ml. De eindconcentratie dient tussen 0,01 en 0,1 mg/ml te zijn. Bescherm tegen licht. Een infusiecontainer gemaakt van polyvinylchloride (PVC) (bis(2-ethylhexyl)ftalaat [DEHP]- of niet-DEHP-houdend), polyolefin (polypropyleen en/of polyethyleen) of ethyleenvinylacetaat (EVA) wordt aanbevolen.
- Keer de infusiecontainer voorzichtig om, om de verdunde oplossing te mengen. Niet schudden.
- De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt of te worden bewaard op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C). De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Toediening

- Indien de verdunde oplossing wordt bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C) dient de oplossing gedurende ongeveer 1 uur vóór de toediening de gelegenheid te krijgen om te equilibreren op kamertemperatuur (20 °C-25 °C).
- Filteren van de verdunde oplossing is niet nodig. Als de verdunde oplossing toch wordt gefilterd, worden filters van polyethersulfon (PES), polyvinylideenfluoride (PVDF) of hydrofiel polysulfon (HPS) aanbevolen. Gebruik geen filters van nylon of gemengde cellulose-ester (MCE).
- Bescherm de intraveneuze zak tijdens de infusie tegen licht met behulp van een ultraviolet licht blokkerende hoes (bijv. amberkleurige, donkerbruine of groene zakken of aluminiumfolie). De infuuslijn hoeft niet beschermd te worden tegen licht.
- Infundeer de verdunde oplossing over een periode van 1 uur met een snelheid van 50 ml/u bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Bescherm tegen licht. Infuuslijnen gemaakt van PVC (DEHP- of niet-DEHP-houdend), polyolefin (polypropyleen en/of polyethyleen) of polybutadieen worden aanbevolen.

Meng BESPONSA niet en dien BESPONSA niet toe als infusie met andere geneesmiddelen.

Tabel 8 toont de bewaartijden en -condities voor reconstitutie, verdunning en toediening van BESPONSA.

Tabel 8. Bewaartijden en -condities voor gereconstitueerde en verdunde BESPONSA-oplossing

← Maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening ≤ 8 uur ^a →		
Gereconstitueerde oplossing	Verdunde oplossing	
	Na aanvang van de verdunning	Toediening
Gebruik de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk of nadat het gedurende maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) bewaard is geweest. Bescherm tegen licht. Niet in de vriezer	Gebruik de verdunde oplossing onmiddellijk of nadat het op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C) bewaard is geweest. De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning. Bescherm tegen licht.	Indien de verdunde oplossing wordt bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C), breng de oplossing gedurende ongeveer 1 uur vóór de toediening op kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Dien de verdunde oplossing toe als infusie over een periode van

Tabel 8. Bewaartijden en -condities voor gereconstitueerde en verdunde BESPONSA-oplossing

← Maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening ≤ 8 uur ^a →		
Gereconstitueerde oplossing	Verdunde oplossing	
	Na aanvang van de verdunning	Toediening
bewaren.	Niet in de vriezer bewaren.	1 uur met een snelheid van 50 ml/u op kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Bescherm tegen licht.

^a Met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning.

Verwijdering

BESPONSA is uitsluitend bedoeld voor eenmalig gebruik.

Al het ongebruikte geneesmiddel of afvalmateriaal dient te worden vernietigd overeenkomstig lokale voorschriften.

7. HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

8. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1200/001

9. DATUM VAN EERSTE VERLENING VAN DE VERGUNNING/VERLENGING VAN DE VERGUNNING

Datum van eerste verlening van de vergunning: 29 juni 2017

Datum van laatste verlenging: 16 februari 2022

10. DATUM VAN HERZIENING VAN DE TEKST

Gedetailleerde informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <https://www.ema.europa.eu>.

BIJLAGE II

- A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE**
- B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK**
- C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN**
- D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL**

A. FABRIKANT VAN DE BIOLOGISCH WERKZAME STOF EN FABRIKANT VERANTWOORDELIJK VOOR VRIJGIFTE

Naam en adres van de fabrikant van de biologisch werkzame stof

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
Verenigde Staten van Amerika (VS)

Naam en adres van de fabrikant verantwoordelijk voor vrijgifte

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
België

B. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN TEN AANZIEN VAN LEVERING EN GEBRUIK

Aan beperkt medisch voorschrift onderworpen geneesmiddel (zie bijlage I: Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

C. ANDERE VOORWAARDEN EN EISEN DIE DOOR DE HOUDER VAN DE HANDELSVERGUNNING MOETEN WORDEN NAGEKOMEN

- Periodieke veiligheidsverslagen

De vereisten voor de indiening van periodieke veiligheidsverslagen worden vermeld in de lijst met Europese referentiedata (EURD-lijst), waarin voorzien wordt in artikel 107c, onder punt 7 van Richtlijn 2001/83/EG en eventuele hieropvolgende aanpassingen gepubliceerd op het Europese webportaal voor geneesmiddelen.

D. VOORWAARDEN OF BEPERKINGEN MET BETREKKING TOT EEN VEILIG EN DOELTREFFEND GEBRUIK VAN HET GENEESMIDDEL

- **Risk Management Plan (RMP)**

De vergunninghouder voert de verplichte onderzoeken en maatregelen uit ten behoeve van de geneesmiddelenbewaking, zoals uitgewerkt in het overeengekomen RMP en weergegeven in module 1.8.2 van de handelsvergunning, en in eventuele daaropvolgende overeengekomen RMP-aanpassingen.

Een aanpassing van het RMP wordt ingediend:

- op verzoek van het Europees Geneesmiddelenbureau;
- steeds wanneer het risicomanagementsysteem gewijzigd wordt, met name als gevolg van het beschikbaar komen van nieuwe informatie die kan leiden tot een belangrijke wijziging van de bestaande verhouding tussen de voordelen en risico's of nadat een belangrijke mijlpaal (voor geneesmiddelenbewaking of voor beperking van de risico's tot een minimum) is bereikt.

BIJLAGE III
ETIKETTERING EN BIJSLUITER

A. ETIKETERING

GEGEVENS DIE OP DE BUITENVERPAKKING MOETEN WORDEN VERMELD

OMDOOS

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL

BESPONSA 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
inotuzumab ozogamicine

2. GEHALTE AAN WERKZAME STOF(FEN)

Elke injectieflacon bevat 1 mg inotuzumab ozogamicine.
Na reconstitutie bevat elke injectieflacon 0,25 mg/ml inotuzumab ozogamicine.

3. LIJST VAN HULPSTOFFEN

Sucrose
Polysorbaat 80
Natriumchloride
Tromethamine

4. FARMACEUTISCHE VORM EN INHOUD

Poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie
1 injectieflacon
1 mg

5. WIJZE VAN GEBRUIK EN TOEDIENINGSWEG(EN)

Lees voor het gebruik de bijsluiter.
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.
Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

6. EEN SPECIALE WAARSCHUWING DAT HET GENEESMIDDEL BUITEN HET ZICHT EN BEREIK VAN KINDEREN DIEN TE WORDEN GEHOUDEN

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

7. ANDERE SPECIALE WAARSCHUWING(EN), INDIEN NODIG

8. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

9. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR DE BEWARING

Bewaren in de koelkast.

Niet in de vriezer bewaren.

Bewaren in de oorspronkelijke verpakking ter bescherming tegen licht.

10. BIJZONDERE VOORZORGSMAATREGELEN VOOR HET VERWIJDEREN VAN NIET-GEBRUIKTE GENEESMIDDELEN OF DAARVAN AFGELEIDE AFVALSTOFFEN (INDIEN VAN TOEPASSING)

11. NAAM EN ADRES VAN DE HOUDER VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

12. NUMMER(S) VAN DE VERGUNNING VOOR HET IN DE HANDEL BRENGEN

EU/1/17/1200/001

13. PARTIJNUMMER

Lot

14. ALGEMENE INDELING VOOR DE AFLEVERING

15. INSTRUCTIES VOOR GEBRUIK

16. INFORMATIE IN BRAILLE

Rechtvaardiging voor uitzondering van braille is aanvaardbaar.

17. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - 2D MATRIXCODE

2D matrixcode met het unieke identificatiekenmerk.

18. UNIEK IDENTIFICATIEKENMERK - VOOR MENSEN LEESBARE GEGEVENS

PC
SN
NN

GEGEVENS DIE IN IEDER GEVAL OP PRIMAIRE KLEINVERPAKKINGEN MOETEN WORDEN VERMELD

INJECTIEFLACON

1. NAAM VAN HET GENEESMIDDEL EN DE TOEDIENINGSWEG

BESPONSA 1 mg poeder voor concentraat
inotuzumab ozogamicine
Intraveneus gebruik na reconstitutie en verdunning.

2. WIJZE VAN TOEDIENING

Uitsluitend voor eenmalig gebruik.

3. UITERSTE GEBRUIKSDATUM

EXP

4. PARTIJNUMMER

Lot

5. INHOUD UITGEDRUKT IN GEWICHT, VOLUME OF EENHEID

6. OVERIGE

B. BIJSLUITER

Bijsluiter: informatie voor de gebruiker

BESPONSA 1 mg poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie inotuzumab ozogamicine

Lees goed de hele bijsluiter voordat u dit geneesmiddel gaat gebruiken want er staat belangrijke informatie in voor u.

- Bewaar deze bijsluiter. Misschien heeft u hem later weer nodig.
- Heeft u nog vragen? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.
- Krijgt u last van een van de bijwerkingen die in rubriek 4 staan? Of krijgt u een bijwerking die niet in deze bijsluiter staat? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Inhoud van deze bijsluiter

1. Wat is BESPONSA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?
2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?
3. Hoe wordt dit middel toegediend?
4. Mogelijke bijwerkingen
5. Hoe bewaart u dit middel?
6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

1. Wat is BESPONSA en waarvoor wordt dit middel gebruikt?

De werkzame stof in BESPONSA is inotuzumab ozogamicine. Inotuzumab ozogamicine behoort tot een groep geneesmiddelen die zich tegen kankercellen richten. Deze geneesmiddelen worden antineoplastische middelen genoemd.

BESPONSA wordt gebruikt voor de behandeling van volwassenen met acute lymfoblastische leukemie. Acute lymfoblastische leukemie is een vorm van bloedkanker waarbij u te veel witte bloedcellen heeft. BESPONSA is bestemd voor de behandeling van acute lymfoblastische leukemie voor volwassen patiënten die eerder andere behandelingen hebben geprobeerd en bij wie die behandelingen niet aangeslagen zijn.

BESPONSA werkt door zich aan cellen te hechten die het zogenoemde eiwit CD22 bevatten. Lymfoblastische leukemiecellen bevatten dit eiwit. Als het geneesmiddel zich aan de lymfoblastische leukemiecellen heeft gehecht, geeft het een stof af in de cellen die ingrijpt op het DNA van de cellen en ze uiteindelijk doodt.

2. Wanneer mag u dit middel niet gebruiken of moet u er extra voorzichtig mee zijn?

Wanneer mag u dit middel niet gebruiken?

- U bent allergisch voor een van de stoffen in dit geneesmiddel. Deze stoffen kunt u vinden in rubriek 6.
- U heeft eerder ernstige veno-occlusieve ziekte gehad (een aandoening waarbij de bloedvaten in de lever beschadigd zijn en geblokkeerd worden door bloedklonters) die door een arts is vastgesteld of u heeft aanhoudende veno-occlusieve ziekte.
- U heeft een ernstige aanhoudende leverziekte, bijvoorbeeld cirrose (een aandoening waarbij de lever niet goed werkt door langetermijnschade), nodulaire regeneratieve hyperplasie (een aandoening met verschijnselen en symptomen van portale hypertensie, mogelijk veroorzaakt door langdurig medicijngebruik) of actieve hepatitis (leverontsteking).

Wanneer moet u extra voorzichtig zijn met dit middel?

Neem contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige voordat u dit middel krijgt toegediend als u:

- een voorgeschiedenis heeft van leverproblemen of leverziekten of als u verschijnselen en symptomen heeft van een ernstige aandoening die veno-occlusieve leverziekte wordt genoemd, waarbij de bloedvaten in de lever beschadigd zijn en geblokkeerd worden door bloedklonters. Veno-occlusieve ziekte kan fataal zijn en gaat gepaard met snelle gewichtstoename, pijn in de rechterbovenbuik, een toename in de omvang van de lever, ophoping van vocht waardoor de buik opzwellt en stijgingen in bilirubine en/of leverenzymen (die kunnen leiden tot het geel kleuren van huid of ogen). Deze aandoening kan optreden tijdens de behandeling met BESPONSА of na de daaropvolgende behandeling met een stamceltransplantatie. Een stamceltransplantatie is een ingreep waarbij stamcellen (cellen die uitgroeien tot nieuwe bloedcellen) van iemand anders in uw bloedbaan worden getransplanteerd. Deze ingreep kan plaatsvinden als uw ziekte volledig op de behandeling reageert.
- verschijnselen of symptomen heeft van een laag aantal bloedcellen die neutrofielen worden genoemd (soms gepaard gaand met koorts), rode bloedcellen, witte bloedcellen, lymfocyten of een laag aantal bloeddeeltjes die bloedplaatjes worden genoemd; deze verschijnselen en symptomen omvatten het ontwikkelen van een infectie of koorts of gemakkelijk blauwe plekken krijgen of vaak een bloedneus krijgen.
- verschijnselen en symptomen heeft van een infusiegerelateerde reactie, zoals koorts en koude rillingen of ademhalingsproblemen tijdens of kort na de infusie van BESPONSА.
- verschijnselen en symptomen heeft van tumorlyssyndroom, wat kan samengaan met verschijnselen in de maag en darmen (bijv. misselijkheid, braken, diarree), het hart (bijv. veranderingen in het ritme), de nieren (bijv. minder urine, bloed in de urine) en de zenuwen en de spieren (bijvoorbeeld spierspasmen, spierzwakte of spierkrampen) tijdens of kort na de infusie van BESPONSА.
- een voorgeschiedenis heeft van of vatbaar bent voor verlenging van het QT-interval (een verandering van de elektrische activiteit van het hart waardoor ernstige onregelmatige hartritmes kunnen ontstaan), geneesmiddelen gebruikt waarvan bekend is dat ze het QT-interval verlengen en/of afwijkende elektrolytengehaltes (bijv. calcium, magnesium of kalium) heeft.
- verhoogde gehalten van de enzymen amylase of lipase heeft, wat kan wijzen op problemen met uw alvleesklier of lever en galblaas of galwegen.

Vertel het uw arts, apotheker of verpleegkundige onmiddellijk als u zwanger wordt in de periode waarin u met BESPONSА wordt behandeld en tot 8 maanden na beëindiging van de behandeling.

Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek laten uitvoeren om uw bloedceltellingen tijdens uw behandeling met BESPONSА te controleren.

Tijdens de behandeling, vooral in de eerste paar dagen na aanvang van de behandeling, kan uw aantal witte bloedcellen zeer laag zijn (neutropenie), wat gepaard kan gaan met koorts (febriele neutropenie).

Tijdens de behandeling, vooral in de eerste paar dagen na aanvang van de behandeling, kunnen uw leverenzymgehalten verhoogd zijn. Uw arts zal regelmatig bloedonderzoek laten uitvoeren om uw leverenzymen tijdens uw behandeling met BESPONSА te controleren.

Behandeling met BESPONSА kan het QT-interval verlengen (een verandering van de elektrische activiteit van het hart waardoor ernstige onregelmatige hartritmes kunnen ontstaan). Uw arts zal een electrocardiogram (ECG) afnemen en bloedtesten doen om elektrolyten te bepalen (bijv. calcium, magnesium, kalium) vóór de eerste dosis BESPONSА en deze testen herhalen tijdens de behandeling. Zie ook rubriek 4.

Uw arts zal ook op verschijnselen en symptomen van tumorlysisyndroom controleren nadat u BESPONSА heeft gekregen. Zie ook rubriek 4.

Kinderen en jongeren tot 18 jaar

BESPONSА mag niet worden gebruikt bij kinderen en jongeren tot 18 jaar omdat er voor deze groep geen gegevens beschikbaar zijn.

Gebruikt u nog andere geneesmiddelen?

Gebruikt u naast BESPONSА nog andere geneesmiddelen, heeft u dat kort geleden gedaan of bestaat de mogelijkheid dat u binnenkort andere geneesmiddelen gaat gebruiken? Vertel dat dan uw arts of apotheker. Dit geldt ook voor geneesmiddelen die u zonder voorschrift kunt krijgen en kruidengeneesmiddelen.

Zwangerschap, borstvoeding en vruchtbaarheid

Bent u zwanger, denkt u zwanger te zijn, wilt u zwanger worden of geeft u borstvoeding? Neem dan contact op met uw arts of verpleegkundige voordat u dit geneesmiddel gebruikt.

Anticonceptie

U moet vermijden dat u zwanger wordt of een kind verwekt. Vrouwen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 8 maanden na de laatste dosis van de behandeling. Mannen moeten effectieve anticonceptie gebruiken tijdens de behandeling en gedurende ten minste 5 maanden na de laatste dosis van de behandeling.

Zwangerschap

De effecten van BESPONSА bij zwangere vrouwen zijn niet bekend, maar op basis van het werkingsmechanisme kan BESPONSА schade bij uw ongeboren baby veroorzaken. U mag BESPONSА niet gebruiken tijdens de zwangerschap, tenzij uw arts van mening is dat dit het beste geneesmiddel voor u is.

Neem onmiddellijk contact op met uw arts als u of uw partner zwanger wordt in de periode waarin u met dit geneesmiddel wordt behandeld.

Vruchtbaarheid

Mannen en vrouwen moeten vóór de behandeling advies inwinnen over behoud van de vruchtbaarheid.

Borstvoeding

Indien u met BESPONSА behandeld moet worden, moet u stoppen met het geven van borstvoeding tijdens de behandeling en gedurende ten minste 2 maanden na de behandeling. Overleg met uw arts.

Rijvaardigheid en het gebruik van machines

Als u zich ongewoon vermoeid voelt (dit is een zeer vaak voorkomende bijwerking van BESPONSА), mag u geen voertuigen besturen of machines bedienen.

BESPONSА bevat natrium

Dit middel bevat minder dan 1 mmol natrium (23 mg) per 1 mg inotuzumab ozogamicin, dat wil zeggen dat het in wezen 'natriumvrij' is.

3. Hoe wordt dit middel toegediend?

Gebruik dit geneesmiddel altijd precies zoals uw arts, apotheker of verpleegkundige u dat heeft verteld. Twijfelt u over het juiste gebruik? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Hoe wordt BESPONSA toegediend?

- Uw arts zal de juiste dosis bepalen.
- Een arts of verpleegkundige zal u BESPONSA toedienen via een druppelinfuus in uw ader (intraveneuze infusie) dat gedurende 1 uur zal lopen.
- Elke dosis wordt wekelijks gegeven en elke behandelingscyclus bestaat uit 3 doses.
- Als het geneesmiddel goed werkt en u een stamceltransplantatie krijgt (zie rubriek 2), kunt u 2 of maximaal 3 behandelingscycli krijgen.
- Als het geneesmiddel goed werkt, maar u geen stamceltransplantatie krijgt (zie rubriek 2), kunt u maximaal 6 behandelingscycli krijgen.
- Als u binnen 3 cycli niet op het geneesmiddel reageert, wordt uw behandeling stopgezet.
- Als u bepaalde bijwerkingen krijgt, kan uw arts uw dosis BESPONSA veranderen, uw behandeling onderbreken of volledig stopzetten.
- Uw arts kan uw dosis verlagen, op basis van uw respons op de behandeling.
- Tijdens de behandeling zal uw arts bloedonderzoek uitvoeren om te controleren op bijwerkingen en de respons op de behandeling.

Heeft u nog andere vragen over het gebruik van dit geneesmiddel? Neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige.

Geneesmiddelen die u krijgt vóór de behandeling met BESPONSA

Vóór uw behandeling met BESPONSA krijgt u andere geneesmiddelen (premedicatie) om infusiereacties en andere mogelijke bijwerkingen te helpen verminderen. Dit kunnen corticosteroiden (bijnierschors hormonen, bijv. dexamethason), antipyretica (geneesmiddelen om koorts tegen te gaan) en antihistaminica (geneesmiddelen om allergische reacties tegen te gaan) zijn.

Vóór uw behandeling met BESPONSA krijgt u mogelijk geneesmiddelen en vocht toegediend om te voorkomen dat tumorlyssyndroom optreedt. Tumorlyssyndroom gaat gepaard met verschillende verschijnselen in de maag en darmen (bijv. misselijkheid, braken, diarree), het hart (bijv. veranderingen in het ritme), de nieren (bijv. minder urine, bloed in de urine) en de zenuwen en de spieren (bijv. spierspasmen, spierzwakte of spierkrampen).

4. Mogelijke bijwerkingen

Zoals elk geneesmiddel kan ook dit geneesmiddel bijwerkingen hebben, al krijgt niet iedereen daarmee te maken. Sommige van deze bijwerkingen kunnen ernstig zijn.

Vertel het uw arts onmiddellijk als u verschijnselen en symptomen van een van de volgende ernstige bijwerkingen krijgt:

- infusiegerelateerde reactie (zie rubriek 2); verschijnselen en symptomen zijn onder andere koorts en koude rillingen of ademhalingsproblemen tijdens of kort na de infusie van BESPONSA.
- veno-occlusieve leverziekte (zie rubriek 2); verschijnselen en symptomen zijn onder andere snelle gewichtstoename, pijn in de rechterbovenbuik, een toename in de omvang van de lever, ophoping van vocht waardoor de buik opzwellt en stijgingen in bilirubine en/of leverenzymen (die kunnen leiden tot het geel worden van huid of ogen).

- laag aantal bloedcellen die neutrofielen worden genoemd (soms gepaard gaand met koorts), rode bloedcellen, witte bloedcellen, lymfocyten of een laag aantal bloeddeeltjes die bloedplaatjes worden genoemd (zie rubriek 2); verschijnselen en symptomen zijn onder andere het ontwikkelen van een infectie of koorts of gemakkelijk blauwe plekken krijgen of vaak een bloedneus krijgen .
- tumorlyssyndroom (zie rubriek 2); dit kan samengaan met verschillende verschijnselen in de maag en darmen (bijv. misselijkheid, braken, diarree), het hart (bijv. veranderingen in het ritme), de nieren (bijv. minder urine, bloed in de urine) en de zenuwen en de spieren (bijv. spierspasmen, spierzwakte of spierkrampen).
- verlenging van het QT-interval (zie rubriek 2); verschijnselen en symptomen omvatten een verandering van de elektrische activiteit van het hart waardoor ernstige onregelmatige hartritmes kunnen ontstaan. Vertel het uw arts als u symptomen heeft zoals duizeligheid, licht gevoel in het hoofd of flauwvallen.

Andere bijwerkingen kunnen zijn:

Zeer vaak: komen voor bij meer dan 1 op de 10 gebruikers

- Infecties
- Afgenomen aantal witte bloedcellen, wat kan leiden tot algemene zwakte en een neiging om infecties te ontwikkelen
- Afgenomen aantal lymfocyten (een type witte bloedcel), wat kan leiden tot een neiging om infecties te ontwikkelen
- Afgenomen aantal rode bloedcellen, wat kan leiden tot vermoeidheid en kortademigheid
- Verminderde eetlust
- Hoofdpijn
- Bloeding
- Buikpijn
- Braken
- Diarree
- Misselijkheid
- Ontsteking in de mond
- Verstopping (obstipatie)
- Gestegen bilirubinegehalte, wat kan leiden tot geelverkleuring van de huid, ogen en andere weefsels
- Koorts
- Koude rillingen
- Vermoeidheid
- Hoge gehalten leverenzymen in het bloed (kunnen een aanwijzing voor leverletsel zijn)

Vaak: komen voor bij minder dan 1 op de 10 gebruikers

- Afname in het aantal van verschillende soorten bloedcellen
- Te veel urinezuur in het bloed
- Overmatige ophoping van vocht in de buik
- Zwelling van de buik
- Veranderingen in het hartritme (kan te zien zijn op een electrocardiogram)
- Abnormaal hoge gehalten amylase (een enzym dat nodig is voor de vertering en omzetting van zetmeel in suikers) in het bloed
- Abnormaal hoge gehalten lipase (een enzym dat nodig is voor de verwerking van voedingsvetten) in het bloed
- Overgevoeligheid

Het melden van bijwerkingen

Krijgt u last van bijwerkingen, neem dan contact op met uw arts, apotheker of verpleegkundige. Dit geldt ook voor mogelijke bijwerkingen die niet in deze bijsluiter staan. U kunt bijwerkingen ook rechtstreeks melden via [het nationale meldsysteem zoals vermeld in aanhangsel V](#). Door bijwerkingen te melden, kunt u ons helpen meer informatie te verkrijgen over de veiligheid van dit geneesmiddel.

5. Hoe bewaart u dit middel?

Buiten het zicht en bereik van kinderen houden.

Gebruik dit geneesmiddel niet meer na de uiterste houdbaarheidsdatum. Die vindt u op het etiket van de injectieflacon en de doos na EXP. Daar staat een maand en een jaar. De laatste dag van die maand is de uiterste houdbaarheidsdatum.

Ongeopende injectieflacon

- Bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).
- Bewaren in de oorspronkelijke doos ter bescherming tegen licht.
- Niet in de vriezer bewaren.

Gereconstitueerde oplossing

- Onmiddellijk gebruiken of maximaal 4 uur bewaren in de koelkast (2 °C-8 °C).
- Bescherm tegen licht.
- Niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing

- Onmiddellijk gebruiken of bewaren op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C). De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening moet ≤ 8 uur zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning.
- Bescherm tegen licht.
- Niet in de vriezer bewaren.

Dit geneesmiddel moet vóór toediening visueel worden geïnspecteerd op deeltjes en verkleuring. Gebruik dit geneesmiddel niet in geval van zichtbare deeltjes of verkleuring.

Spoel geneesmiddelen niet door de gootsteen of de WC en gooi ze niet in de vuilnisbak. Vraag uw arts wat u met geneesmiddelen moet doen die u niet meer gebruikt. Als u geneesmiddelen op de juiste manier afvoert worden ze dan op een verantwoorde manier vernietigd en komen ze niet in het milieu terecht.

6. Inhoud van de verpakking en overige informatie

Welke stoffen zitten er in dit middel?

- De werkzame stof in dit middel is inotuzumab ozogamicine. Elke injectieflacon bevat 1 mg inotuzumab ozogamicine. Na reconstitutie bevat 1 ml oplossing 0,25 mg inotuzumab ozogamicine.
- De andere stoffen in dit middel zijn sucrose, polysorbaat 80, natriumchloride en tromethamine (zie rubriek 2).

Hoe ziet BESPONSА eruit en hoeveel zit er in een verpakking?

BESPONSА is een poeder voor concentraat voor oplossing voor infusie (poeder voor concentraat). Elke verpakking BESPONSА bevat:

- 1 glazen injectieflacon met een witte tot gebroken witte, gevriesdroogde koek of poeder.

Houder van de vergunning voor het in de handel brengen

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Brussel
België

Fabrikant

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
België

Neem voor alle informatie over dit geneesmiddel contact op met de lokale vertegenwoordiger van de houder van de vergunning voor het in de handel brengen:

Belgique/België/Belgien

Luxembourg/Luxemburg

Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

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

Hrvatska

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

Lietuva

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

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

Slovenija

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Deze bijsluiter is voor het laatst goedgekeurd in**Andere informatiebronnen**

Meer informatie over dit geneesmiddel is beschikbaar op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau: <http://www.ema.europa.eu>. Hier vindt u ook verwijzingen naar andere websites over zeldzame ziektes en hun behandelingen.

Deze bijsluiter is beschikbaar in alle EU/EER-talen op de website van het Europees Geneesmiddelenbureau.

De volgende informatie is alleen bestemd voor beroepsbeoefenaren in de gezondheidszorg. Voor volledige informatie over dosering en dosisaanpassingen wordt verwezen naar de Samenvatting van de productkenmerken.

Wijze van toediening

BESPONSA is bestemd voor intraveneus gebruik. De infusie dient te worden toegediend over een periode van 1 uur.

Dien BESPONSA niet toe als snelle intraveneuze injectie of intraveneuze bolus.

BESPONSA dient vóór de toediening te worden gereconstitueerd en verdund.

BESPONSA dient te worden toegediend in cycli van 3 tot 4 weken.

Bij patiënten bij wie wordt overgegaan tot een hematopoëtische stamceltransplantatie (HSCT) is de aanbevolen behandelduur 2 cycli. Een derde cyclus kan worden overwogen bij patiënten die na 2 cycli geen CR/ CRi en MRD-negativiteit bereiken. Bij patiënten bij wie niet wordt overgegaan tot HSCT kunnen maximaal 6 cycli worden toegediend. Alle patiënten die binnen 3 cycli geen CR/CRi bereiken, dienen met de behandeling te stoppen (zie Samenvatting van de productkenmerken, rubriek 4.2).

De onderstaande tabel geeft de aanbevolen doseringsschema's weer.

Voor de eerste cyclus bedraagt de aanbevolen totale dosis voor alle patiënten 1,8 mg/m² per cyclus, toegediend als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) en dag 15 (0,5 mg/m²). De duur van cyclus 1 bedraagt 3 weken, maar kan worden verlengd tot 4 weken als de patiënt een CR of CRi bereikt en/of om de patiënt de gelegenheid te geven om te herstellen van toxiciteit.

Voor de volgende cycli bedraagt de aanbevolen totale dosis 1,5 mg/m² per cyclus, toegediend als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,5 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) en dag 15 (0,5 mg/m²) voor patiënten die een CR/CRi bereiken of 1,8 mg/m² per cyclus gegeven als 3 doses verdeeld over dag 1 (0,8 mg/m²), dag 8 (0,5 mg/m²) en dag 15 (0,5 mg/m²) voor patiënten die geen CR/CRi bereiken. De volgende cycli hebben een duur van 4 weken.

Doseringschema voor cyclus 1 en daaropvolgende cycli, afhankelijk van de respons op de behandeling			
	Dag 1	Dag 8^a	Dag 15^a
Doseringschema voor cyclus 1			
Alle patiënten:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duur van de cyclus	21 dagen ^b		
Doseringschema voor volgende cycli, afhankelijk van de respons op de behandeling			
Patiënten die een CR^c of CRi^d hebben bereikt:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duur van de cyclus	28 dagen ^e		
Patiënten die geen CR^c of CRi^d hebben bereikt:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duur van de cyclus	28 dagen ^e		

Afkortingen: ANC = *absolute neutrophil count* (absoluut neutrofielenaantal); CR = complete remissie; CRi = complete remissie met incompleet hematologisch herstel.

^a +/- 2 dagen (houd minimaal 6 dagen tussen de doses aan).

^b Voor patiënten die een CR/CRi bereiken, en/of om de patiënt de gelegenheid te geven om te herstellen van toxiciteit, kan de duur van de cyclus worden verlengd tot maximaal 28 dagen (d.w.z. een behandelingsvrij interval van 7 dagen dat begint op dag 21).

^c CR wordt gedefinieerd als < 5% blasten in het beenmerg en afwezigheid van leukemische blasten in perifere bloed, volledig herstel van perifere bloedcellen (bloedplaatjes $\geq 100 \times 10^9/l$ en ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) en verdwijnen van enige extramedullaire ziekte.

^d CRi wordt gedefinieerd als < 5% blasten in het beenmerg en afwezigheid van leukemische blasten in perifere bloed, gedeeltelijk herstel van perifere bloedcellen (bloedplaatjes $< 100 \times 10^9/l$ en/of ANC $< 1 \times 10^9/l$) en verdwijnen van enige extramedullaire ziekte

^e Behandelingsvrij interval van 7 dagen dat begint op dag 21.

Instructies voor reconstitutie, verdunning en toediening

Gebruik een geschikte aseptische techniek voor de reconstitutie- en verdunningsprocedure. Inotuzumab ozogamicine (dat een dichtheid heeft van 1,02 g/ml bij 20 °C) is lichtgevoelig en dient tijdens de reconstitutie, verdunning en toediening te worden beschermd tegen ultraviolet licht.

De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning.

Reconstitutie:

- Bereken de dosis (mg) en het aantal benodigde injectieflacons BESPONSА.
- Reconstitueer elke injectieflacon van 1 mg met 4 ml water voor injectie, om een oplossing van 0,25 mg/ml BESPONSА voor eenmalig gebruik te verkrijgen.
- Draai de injectieflacon voorzichtig rond om het uiteenvallen te bevorderen. Niet schudden.
- Inspecteer de gereconstitueerde oplossing op deeltjes en verkleuring. De gereconstitueerde oplossing dient helder tot licht troebel te zijn, kleurloos en in wezen vrij van zichtbare vreemde deeltjes. Gebruik de oplossing niet indien deeltjes of verkleuring opgemerkt worden.

- BESPONSA bevat geen bacteriostatische conserveringsmiddelen. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan deze gedurende maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Verdunning:

- Bereken het benodigde volume van de gereconstitueerde oplossing dat nodig is om de juiste dosis in overeenstemming met de lichaamsoppervlakte van de patiënt te verkrijgen. Trek deze hoeveelheid op uit de injectieflacon(s) met een injectiespuit. Bescherm tegen licht. Voer ongebruikte, in de injectieflacon achtergebleven gereconstitueerde oplossing af.
- Voeg de gereconstitueerde oplossing toe aan een infusiecontainer met 9 mg/ml (0,9%) natriumchloride-oplossing voor injectie, tot een totaal nominaal volume van 50 ml. De eindconcentratie dient tussen 0,01 en 0,1 mg/ml te zijn. Bescherm tegen licht. Een infusiecontainer gemaakt van polyvinylchloride (PVC) (bis(2-ethylhexyl)ftalaat [DEHP]- of niet-DEHP-houdend), polyolefin (polypropyleen en/of polyethyleen) of ethyleenvinylacetaat (EVA) wordt aanbevolen.
- Keer de infusiecontainer voorzichtig om, om de verdunde oplossing te mengen. Niet schudden.
- De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt, te worden bewaard op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C). De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Toediening:

- Indien de verdunde oplossing wordt bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C), dient de oplossing gedurende ongeveer 1 uur vóór de toediening de gelegenheid te krijgen om te equilibreren op kamertemperatuur (20 °C-25 °C).
- Filteren van de verdunde oplossing is niet nodig. Als de verdunde oplossing toch wordt gefilterd, worden filters van polyethersulfon (PES), polyvinylideenfluoride (PVDF) of hydrofiel polysulfon (HPS) aanbevolen. Gebruik geen filters van nylon of gemengde cellulose-ester (MCE).
- Bescherm de intraveneuze zak tijdens de infusie tegen licht met behulp van een ultraviolet licht blokkerende hoes (bijv. amberkleurige, donkerbruine of groene zakken of aluminiumfolie). De infuuslijn hoeft niet beschermd te worden tegen licht.
- Infundeer de verdunde oplossing over een periode van 1 uur met een snelheid van 50 ml/u bij kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Bescherm tegen licht. Infuuslijnen gemaakt van PVC (DEHP- of niet-DEHP-houdend), polyolefin (polypropyleen en/of polyethyleen) of polybutadieen worden aanbevolen.

Meng BESPONSA niet en dien BESPONSA niet toe als infusie met andere geneesmiddelen.

De bewaartijden en -condities voor reconstitutie, verdunning en toediening van BESPONSA worden hieronder weergegeven.

Bewaartijden en -condities voor gereconstitueerde en verdunde BESPONSА-oplossing

← Maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening ≤ 8 uur ^a →		
Gereconstitueerde oplossing	Verdunde oplossing	
	Na aanvang van de verdunning	Toediening
Gebruik de gereconstitueerde oplossing onmiddellijk of nadat de oplossing gedurende maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) bewaard is geweest. Bescherm tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.	Gebruik de verdunde oplossing onmiddellijk of nadat de oplossing op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C) bewaard is geweest. De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning. Bescherm tegen licht. Niet in de vriezer bewaren.	Indien de verdunde oplossing wordt bewaard in de koelkast (2 °C-8 °C), breng de oplossing dan gedurende ongeveer 1 uur vóór de toediening op kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Dien de verdunde oplossing toe als infusie over een periode van 1 uur met een snelheid van 50 ml/u op kamertemperatuur (20 °C-25 °C). Bescherm tegen licht.

^a Met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning.

Bewaarcondities en houdbaarheid

Ongeopende injectieflacons

5 jaar.

Gereconstitueerde oplossing

BESPONSА bevat geen bacteriostatische conserveringsmiddelen. De gereconstitueerde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt. Indien de gereconstitueerde oplossing niet onmiddellijk gebruikt kan worden, kan deze maximaal 4 uur in de koelkast (2 °C-8 °C) worden bewaard. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.

Verdunde oplossing

De verdunde oplossing dient onmiddellijk te worden gebruikt of te worden bewaard op kamertemperatuur (20 °C-25 °C) of in de koelkast (2 °C-8 °C). De maximale tijd van reconstitutie tot het einde van de toediening dient ≤ 8 uur te zijn, met ≤ 4 uur tussen reconstitutie en verdunning. Bescherm tegen licht en niet in de vriezer bewaren.