

**I LISA**  
**RAVIMI OMADUSTE KOKKUVÕTE**

## 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BESPONSA 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber

## 2. KVALITATIIVNE JA KVANTITATIIVNE KOOSTIS

Üks vial sisaldab 1 mg inotuzumabosogamitsiini.

Pärast manustamiskõlblikuks muutmist (vt lõik 6.6) sisaldab 1 ml lahust 0,25 mg inotuzumabosogamitsiini.

Inotuzumabosogamitsiin on antikeha-ravimi konjugaat (*antibody-drug conjugate*, ADC), mis koosneb rekombinantsest humaniseeritud IgG4 kapp CD22 antigeeni vastu suunatud monoklonaalsest antikehast (toodetud rekombinantse DNA tehnoloogia abil hiina hamstri munarakkudes) ja sellega kovalentselt seotud N-atsetüülglammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidist.

Abiainete täielik loetelu vt lõik 6.1.

## 3. RAVIMVORM

Infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Valge kuni valkjask lüofiliseeritud (paakunud) pulber.

## 4. KLIINILISED ANDMED

### 4.1 Näidustused

BESPONSA on näidustatud monoterapiana täiskasvanud patsientide raviks, kellel on retsidiveeruv või refraktaarne CD22-positiivne B-eellasrakuline äge lümfoblastleukeemia (*acute lymphoblastic leukaemia*, ALL) või retsidiveeruv või refraktaarne B-eellasrakuline Philadelphia kromosoom positiivne (Ph<sup>+</sup>) ALL ning kelle eelnev ravi vähemalt ühe türosiini kinaasi inhibiitoriga on ebaõnnestunud.

### 4.2 Annustamine ja manustamisviis

BESPONSA-t peab manustama vähiravis kogenud arsti järelevalve all ja keskkonnas, kus on tagatud elustamisvahendite kohene kättesaadavus. BESPONSA kasutuselevõtu kaalumisel retsidiveeruva või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-i ravis peab CD22 olema enne ravi alustamist positiivne (> 0%, valideeritud ja tundlik analüüs) (vt lõik 5.1).

Patsientidel, kelle vereringes on lümfoblaste, soovitatakse enne esimese annuse manustamist läbi viia tsütoreduktsioon hüdroksüürea, steroidide ja/või vinkristiini kombinatsiooniga, kuni blastide arv perifeerses veres on  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ .

Enne manustamist on soovitatav eelravi kortikosteroidide, antipüreetikumide ja antihistamiinidega (vt lõik 4.4).

Suure kasvajakoomusega patsientidele on enne ravimi manustamist soovitatav manustada vedelikke ning teha eelravi kusihaape sisalduse langetamiseks (vt lõik 4.4).

Patsiente tuleb jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide sümptomite osas infundeerimise ajal ja vähemalt 1 tund pärast infusiooni lõppu (vt lõik 4.4).

## Annustamine

BESPONSA tuleb manustada 3...4-nädalaste tsüklikena.

Patsientidel, kellel seisab ees hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT), on ravi soovitatav kestus 2 tsükli. Kolmandat tsükli võib kaaluda patsientidel, kes ei saavuta pärast kahte tsükli täielikku remissiooni (*complete remission*, CR) või täielikku remissiooni osalise hematoloogilise taastumise (*complete remission with incomplete haematological recovery*, CRi) ja minimaalsete haigusnähtude (*minimal residual disease*, MRD) kadumisega (vt lõik 4.4). Patsientidele, kes ei jätkata HSCT-ga, võib manustada kuni 6 tsükli. Kõigil patsientidel, kes ei saavuta kolme ravitsükliga CR/CRi, tuleb ravi peatada.

Tabelis 1 on toodud soovitatavad manustamisskeemid.

Esimese tsükli ajal on BESPONSA soovitatav annus kõigile patsientidele 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>). 1. tsükkel kestab 3 nädalat, kuid seda võib pikendada neljale nädalale, kui patsient saavutab CR või CRi ja/või, et võimaldada toksilisusest taastumist.

Järgmiste tsükli ajal on BESPONSA soovitatav annus 1,5 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) patsientidele, kes saavutasid CR/CRi või 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) patsientidele, kes ei saavuta CR/CRi. Järgnevate tsükli kestus on 4 nädalat.

**Tabel 1. 1. tsükli ja järgnevate tsükli manustamisskeem sõltuvalt ravivastusest**

	1. päev	8. päev <sup>a</sup>	15. päev <sup>a</sup>
<b>1. tsükli manustamisskeem</b>			
<b>Kõik patsiendid</b>			
Annus (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Tsükli kestus	21 päeva <sup>b</sup>		
<b>Järgnevate tsükli manustamisskeem sõltuvalt ravivastusest</b>			
<b>Patsiendid, kes saavutasid CR<sup>c</sup> või CRi<sup>d</sup></b>			
Annus (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Tsükli kestus	28 päeva <sup>e</sup>		
<b>Patsiendid, kes ei saavutanud CR<sup>c</sup> või CRi<sup>d</sup></b>			
Annus (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Tsükli kestus	28 päeva <sup>e</sup>		

Lühendid: ANC = neutrofiilide absoluutarv, CR = täielik remissioon, CRi = täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega.

<sup>a</sup> ±2 päeva (annuste vahele peab jääma vähemalt 6 päeva).

<sup>b</sup> Patsientidel, kes saavutavad CR või CRi ja/või, et võimaldada toksilisusest taastumist, võib tsükli kestust pikendada kuni 28 päevani (st 21. päevast algab 7-päevane ravivaba paus).

<sup>c</sup> CR väärtust määratletakse järgmiselt: < 5% blaste luuüdis ja leukeemiliste blastide puudumine perifeerses veres, perifeerse verepildi täielik taastumine (trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) ning mis tahes ekstramedullaarse haiguse taandumine.

<sup>d</sup> CRi väärtust määratletakse järgmiselt: < 5% blaste luuüdis ja leukeemiliste blastide puudumine perifeerses veres, perifeerse verepildi osaline taastumine (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$  ja/või neutrofiilide absoluutarv  $< 1 \times 10^9/l$ ) ning mis tahes ekstramedullaarse haiguse taandumine.

<sup>e</sup> 7-päevane ravivaba paus, mis algab 21. päeval.

## *Annuse kohandamine*

Vajalikuks võib osutada BESPONSA annuse kohandamine, mis puhul tuleb lähtuda individuaalsest ohutusest ja taluvusest (vt lõik 4.4). Mõnede kõrvaltoimete ravimisel võib vajalikuks osutada BESPONSA manustamise ajutine katkestamine ja/või annuse vähendamine või püsiv lõpetamine (vt

lõigud 4.4 ja 4.8). Kui annust vähendatakse BESPONSAGA seotud toksilisuse tõttu, ei tohi seda uuesti suurendada.

Annuste kohandamise juhised hematoloogilise toksilisuse korral on toodud tabelis 2 ja mittehematoloogilise toksilisuse korral tabelis 3. BESPONSA manustamise katkestamine ravitsükli ajal (st 8. ja/või 15. päeval) ei ole nõutav neutropeenia või trombotsütopeenia esinemisel, kuid mittehematoloogilise toksilisuse korral on soovitatav tsükliäegne manustamise katkestamine.

**Tabel 2. Annuse kohandamine ravitsükli alguses (1. päev) tekkinud hematoloogilise toksilisuse korral**

Hematoloogiline toksilisus	Toksilisus ja annuse kohandamine (kohandamised)
Näitajad enne ravi BESPONSAGA	
ANC $\geq 1 \times 10^9/l$	Kui ANC langeb, tuleb järgmine ravitsükkel edasi lükata kuni ANC-i taastumiseni väärtusele $\geq 1 \times 10^9/l$ .
Trombotsüütide arv $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Kui trombotsüütide arv väheneb, tuleb järgmine ravitsükkel edasi lükata kuni trombotsüütide arvu taastumiseni väärtusele $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
ANC $< 1 \times 10^9/l$ ja/või trombotsüütide arv $< 50 \times 10^9/l^a$	Kui ANC ja/või trombotsüütide arv väheneb, tuleb järgmine ravitsükkel edasi lükata seni, kuni leiab aset vähemalt üks järgmistest: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ANC ja trombotsüütide arv taastub vähemalt eelmise tsükli eelsele väärtusele või</li> <li>- ANC taastub väärtusele <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> ja trombotsüütide arv taastub väärtusele <math>\geq 50 \times 10^9/l^a</math> või</li> <li>- haigus stabiliseerub või paraneb (tuginedes viimasele lüüdi hindamisele) ning ANC ja trombotsüütide sisalduse vähenemist selgitatakse põhihaigusega (seda ei peeta BESPONSAGA seotud toksilisuseks).</li> </ul>

Lühend: ANC = neutrofiilide absoluutarv

<sup>a</sup> Manustamisel kasutatava trombotsüütide arvu määramisel ei tohi arvestada vereülekannde andmetega.

**Tabel 3. Annuse kohandamine ravi ajal tekkinud mittehematoloogilise toksilisuse korral**

Mittehematoloogiline toksilisus	Annuse kohandamine (kohandamised)
VOD/SOS või muu raske maksatoksilisuse ilming	Ravi tuleb püsivalt lõpetada (vt lõik 4.4).
Üldbilirubiin $> 1,5 \times ULN$ ja ASAT/ALAT $> 2,5 \times ULN$	Enne iga annuse manustamist tuleb oodata seni, kuni üldbilirubiin on taastunud väärtusele $\leq 1,5 \times ULN$ ja ASAT/ALAT väärtusele $\leq 2,5 \times ULN$ , v.a juhul, kui need kõrvalekalded on tingitud Gilberti sündroomist või hemolüüsist. Kui üldbilirubiin ei taastu väärtusele $\leq 1,5 \times ULN$ või ASAT/ALAT väärtusele $\leq 2,5 \times ULN$ , tuleb ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.4).
Infusiooniga seotud reaktsioonid	Infundeerimine tuleb katkestada ja võtta kasutusele sobivad ravimeetmed. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsioonide raskusest võib kaaluda infundeerimise katkestamist või steroidide ja antihistamiinide manustamist. Raskete või eluohtlike infusioonireaktsioonide korral tuleb ravi lõpetada (vt lõik 4.4).
$\geq II^a$ astme mittehematoloogiline toksilisus (BESPONSAGA seotud)	Enne iga annuse manustamist tuleb oodata, kuni toksilisus taandub I astmele või ravigeelsele tasemele.

Lühendid: ALAT =alaniinaminotransferaas; ASAT = aspartaaminotransferaas; ULN = normi ülemine piir; VOD/SOS = venooklusivne haigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom.

<sup>a</sup> Raskuste määratud Riikliku Vähiinstituudi kõrvaltoimete terminoloogia ühtsete kriteeriumide (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events*, NCI CTCAE) versiooni 3.0 kohaselt.

Tabelis 4 on toodud annuse kohandamise juhised lähtuvalt toksilisusest tingitud ravipausi kestusest.

**Tabel 4. Annuse kohandamised lähtuvalt toksilisusest tingitud ravipausi kestusest**

<b>Toksilisusest tingitud ravipausi kestus</b>	<b>Annuse kohandamine (kohandamised)</b>
< 7 päeva (tsükli ajal)	Järgmise annuse manustamisega tuleb oodata (annuste vahele peab jääma vähemalt 6 päeva).
≥ 7 päeva	Järgmine annus (tsükli ajal) tuleb vahele jätta.
≥ 14 päeva	Piisava taastumise korral tuleb järgmise tsükli koguannust vähendada 25%. Edasise kohandamise vajadusel tuleb järgmistel tsüklitel manustatavate annuste arv vähendada kahele annusele tsükli kohta. Kui koguannuse 25%-line vähendamine ning sellele järgnev annuste arvu vähendamine kahele annusele tsükli kohta ei ole talutav, tuleb ravi püsivalt lõpetada.
> 28 päeva	Tuleb kaaluda BESPONSAGA ravi püsivalt lõpetada.

### Patsientide erirühmad

#### *Eakad*

Vanusepõhine algannuse kohandamine ei ole vajalik (vt lõik 5.2).

#### *Maksafunktsiooni kahjustus*

Algannuse kohandamine ei ole vajalik patsientidel, kelle maksafunktsiooni kahjustuse määratlemisel lähtutakse järgmistest näitajatest: üldbilirubiin  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  ja ASAT/ALAT  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$  (vt lõik 5.2). Patsientidel, kelle üldbilirubiin on enne annuse saamist  $> 1,5 \times \text{ULN}$  ja ASAT/ALAT  $> 2,5 \times \text{ULN}$ , on ohutusandmed piiratud. Enne iga annuse manustamist tuleb oodata seni, kuni üldbilirubiin on taastunud väärtusele  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  ja ASAT/ALAT väärtusele  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ , v.a juhul, kui need kõrvalekalded on tingitud Gilberti sündroomist või hemolüüsist. Kui üldbilirubiin ei taastu väärtusele  $\leq 1,5 \times \text{ULN}$  või ASAT/ALAT väärtusele  $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ , tuleb ravi püsivalt lõpetada (vt tabel 3 ja lõik 4.4).

#### *Neerufunktsiooni kahjustus*

Kerge, mõõduka või raske neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel (kreatiini kliirens [ $\text{CL}_{\text{cr}}$ ] vastavalt 60...89 ml/min, 30...59 ml/min või 15...29 ml/min) ei ole algannuse kohandamine vajalik (vt lõik 5.2). BESPONSA ohutust ja efektiivsust ei ole uuritud patsientidel, kellel on lõppstaadiumis neeruhaigus.

#### *Lapsed*

BESPONSA ohutus ja efektiivsus lastel vanuses 0...18 aastat ei ole tõestatud. Antud hetkel teadaolevad andmed on esitatud lõikudes 4.8, 5.1 ja 5.2, aga soovitusi annustamise kohta ei ole võimalik anda.

### Manustamisviis

BESPONSA on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Infusioon tuleb manustada 1 tunni jooksul.

BESPONSAt ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

BESPONSA tuleb enne manustamist muuta manustamiskõlblikuks ja lahjendada. BESPONSA manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise juhised vt lõik 6.6.

### 4.3 Vastunäidustused

- ülitundlikkus toimeaine või lõigus 6.1 loetletud mis tahes abiainetes suhtes;
- patsiendid, kellel on anamneesis kinnitatud äge või krooniline venooklusiivne maksahaigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom (*venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome, VOD/SOS*);
- patsiendid, kellel on anamneesis raske krooniline maksahaigus (nt tsirroos, nodulaarne regeneratiivne hüperplaasia, aktiivne hepatiit).

### 4.4 Erihoiatused ja ettevaatusabinõud kasutamisel

#### Jälgitavus

Bioloogiliste ravimipreparaatide jälgitavuse parandamiseks tuleb manustatava ravimi nimi ja partii number selgelt dokumenteerida.

#### Hepatotoksilisus, sh VOD/SOS

Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsientidel, kes said BESPONSAt, teatati hepatotoksilisuse juhtudest, sh rasketest eluohtlikest ja mõnikord fataalsetest VOD/SOS juhtudest (vt lõik 4.8). BESPONSAt suurendas VOD/SOS tekkeriski oluliselt üle määra, mida peetakse standardseks selles patsientide erirühmas kasutatavate keemiaraviseemide puhul. Kõige suurem risk ohustas patsiente, kellele siirdati ravijärgselt vereloome tüvirakke.

Järgmistes alarühmades oli HSCT-järgne VOD/SOS esinemissagedus  $\geq 50\%$ :

- patsiendid, keda raviti HSCT-ks ettevalmistava, kahte alküleerivat ainet hõlmava raviseemi järgi;
- patsiendid vanuses  $\geq 65$  aastat ja
- patsiendid, kelle bilirubiinisaldus seerumis oli HSCT-eelselt  $\geq$  ULN.

HSCT-ks ettevalmistavate, kahte alküleerivat ainet hõlmavate raviseemide kasutamist tuleb vältida. Patsientidel, kellel on HSCT-ks ettevalmistavate, kahte alküleerivat ainet hõlmavate raviseemide kasutamine tõenäoliselt möödapääsmatu, tuleb enne BESPONSAt manustamist hoolikalt kaaluda kasu ja riski suhet.

Patsientidel, kelle bilirubiinisaldus seerumis on enne HSCT-d  $\geq$  ULN, võib BESPONSAt ravi järgselt jätkata HSCT-ga ainult pärast hoolikat kasu ja riski suhte kaalumist. Kui selliste patsientide ravi jätkatakse HSCT-ga, tuleb neid hoolikalt jälgida VOD/SOS nähtude ja sümptomite osas (vt lõik 4.2).

Muude patsiente puudutavate tegurite hulka, mis näivad olevat seotud HSCT-järgse VOD/SOS tekkeriski suurenemisega, kuuluvad muu hulgas eelnev HSCT, vanus  $\geq 55$  aastat, ravigeelne maksahaigus ja/või hepatiidi anamnees, hiljem manustatud reservravimid ning rohkem ravitsükleid.

Patsientidel, kellele on varem vereloome tüvirakke siirdatud, tuleb ravi BESPONSAt hoolikalt kaaluda. Kliinilistes uuringutes osalenud retsidiivse või refraktaarse ALL-iga BESPONSAt ravi saanud patsientidest ei olnud kellelegi eelneva nelja kuu jooksul vereloome tüvirakke siirdatud.

Maksahaiguse anamneesiga patsiente tuleb tõsiste krooniliste maksahaiguste välistamiseks enne ravi BESPONSAt hoolikalt hinnata (nt ultraheliuuring, viirushepatiidi analüüs) (vt lõik 4.3).

VOD/SOS riski tõttu on eelseisva HSCT-ga patsientidel soovitatav ravi kestus inotuzumabosogamitsiiniga 2 tsüklit; kolmandat tsüklit võib kaaluda patsientidel, kes ei saavuta pärast kahte tsüklit CR või CRi koos MRD kadumisega (vt lõik 4.2).

Kõiki patsiente tuleb hoolikalt jälgida VOD/SOS nähtude ja sümptomite osas, eriti pärast HSCT-d. Nähud võivad olla muu hulgas üldbilirubiini sisalduse suurenemine, hepatomegalia (mis võib olla

valulik), kiire kehakaalu tõus ja astsiit. Ainult üldbilirubiini jälgimine ei pruugi aidata tuvastada kõiki VOD/SOS tekkeriskiga patsiente. Kõikidel patsientidel tuleb enne BESPONSA iga annuse manustamist ja selle järgselt jälgida maksafunktsiooni analüüse, sh ALAT, ASAT, üldbilirubiin ja aluseline fosfataas. Patsiente, kelle maksafunktsiooni analüüsides ilmneb kõrvalekaldeid, tuleb sagedamini jälgida maksafunktsiooni analüüsides esinevate kõrvalekallete ning hepatotoksilisuse kliiniliste nähtude ja sümptomite osas. Patsientidel, kes jätkavad HSCT-ga, tuleb maksafunktsiooni analüüse jälgida esimesel HSCT-järgsel kuul eriti hoolikalt, seejärel harvem, standardse meditsiinipraktika kohaselt. Maksaensüümide aktiivsuse tõusu tõttu võib vajalikuks osutuda BESPONSA manustamise katkestamine, annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2).

VOD/SOS tekkimisel tuleb ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2). Raske VOD/SOS tekkimisel tuleb seda ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt.

### Müelosupressioon/tsütopeeniad

Patsientidel, kes said inotuzumabosogamitsiini, teatati neutropeenia, trombotsütopeenia, aneemia, leukopeenia, febrilise neutropeenia, lümfopeenia ja pantsütopeenia juhtudest, mis olid mõnikord eluohtlikud (vt lõik 4.8).

Mõnedel patsientidel, kes said inotuzumabosogamitsiini, teatati neutropeenia ja trombotsütopeeniaga seotud tüsistustest (sh vastavalt infektsioonid ja veritsused/hemorraagia) (vt lõik 4.8).

Enne BESPONSA iga annust tuleb jälgida täisvereanalüüsi tulemusi ning ravi ajal ja pärast HSCT-d (vt lõik 5.1) tuleb patsiente jälgida infektsiooninähtude ja -sümptomite suhtes ning ravi ajal veritsuse/hemorraagia ja muude müelosupressiooni ilmingute osas. Vajadusel tuleb manustada profülaktilistes annustes infektsioonivastaseid ravimeid ning teha vaatlusanalüüse nii ravi ajal kui pärast seda.

Raske infektsiooni, veritsuse/hemorraagia ja muude müelosupressiooni ilmingute, sh raske neutropeenia või trombotsütopeenia ravimiseks võib vajalikuks osutuda manustamise katkestamine, annuse vähendamine või ravi püsiv lõpetamine (vt lõik 4.2).

### Infusiooniga seotud reaktsioonid

Patsientidel, kes said inotuzumabosogamitsiini, teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest (vt lõik 4.8).

Enne manustamist on soovitatav eelravi kortikosteroidide, antipüreetikumide ja antihistamiinidega (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb hoolikalt jälgida infusiooniga seotud reaktsioonide tekke osas infundeerimise ajal ja vähemalt 1 tund pärast infusiooni lõppu. Sümptomid võivad olla muu hulgas hüpotensioon, kuumahood või hingamisraskused. Infusiooniga seotud reaktsiooni tekkimisel tuleb infundeerimine katkestada ja võtta kasutusele sobivad ravimeetmed. Sõltuvalt infusiooniga seotud reaktsioonide raskusest tuleb kaaluda infundeerimise katkestamist või steroidide ja antihistamiinikumide manustamist (vt lõik 4.2). Raskete või eluohtlike infusioonireaktsioonide korral tuleb ravi püsivalt lõpetada (vt lõik 4.2).

### Tuumori lüüsi sündroom (TLS)

Patsientidel, kes said inotuzumabosogamitsiini, teatati TLS-ist, mis võib olla eluohtlik või fataalne (vt lõik 4.8).

Suure kasvajakoomusega patsientidele on enne ravimi manustamist soovitatav manustada vedelikke ning teha eelravi kusihaape sisalduse langetamiseks (vt lõik 4.2).

Patsiente tuleb jälgida TLS-i nähtude ja sümptomite osas ning ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt.

#### QT intervalli pikenemine

Patsientidel, kes said inotuzumabosogamitsiini, täheldati QT intervalli pikenemist (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

BESPONSA manustamisel tuleb olla ettevaatlik patsientidel, kellel on anamneesis QT intervalli pikenemine või selle eelsoodumus; kes võtavad ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli (vt lõik 4.5); ja kellel esineb häireid elektrolüütide tasakaalus. Enne ravi algust tuleb teha EKG ja elektrolüütide analüüs ning neid näitajaid tuleb ravi ajal perioodiliselt jälgida (vt lõigud 4.8 ja 5.2).

#### Amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemine

Inotuzumabosogamitsiini saanud patsientidel teatati amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemisest (vt lõik 4.8).

Patsiente tuleb jälgida amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemise osas, hinnata võimalike maksa ja sapiteede haiguste osas ning ravida standardse meditsiinipraktika kohaselt.

#### Immuniseerimine

Elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega vaktsineerimise ohutust BESPONSAga ravi ajal või ravijärgselt ei ole uuritud. Vaktsineerimist elusviirusi sisaldavate vaktsiinidega ei soovitata vähemalt 2 nädalat enne BESPONSAga ravi algust, ravi ajal ja kuni B lümfotsüütide arvu taastumiseni pärast viimast ravitsükli.

#### Abiained

##### *Naatriumi sisaldus*

Ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 mg inotuzumabosogamitsiini annuses, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

Seda ravimit võib olla vaja naatriumi sisaldavate lahustega manustamiseks täiendavalt ette valmistada (vt lõigud 4.2 ja 6.6) ja sellega tuleb arvestada patsiendile kõigist allikatest manustatava summaarse naatriumikoguse hindamisel.

#### **4.5 Koostoimed teiste ravimitega ja muud koostoimed**

Koostoimeid ei ole uuritud (vt lõik 5.2).

*In vitro* andmetel ei muuda inotuzumabosogamitsiini koosmanustamine tsütokroom P450 (CYP) inhibiitorite/indutseerijatega või uridiindifosfaat-glükuronosüültransferaaside (UGT) ravimeid metaboliseerivate ensüümidega tõenäoliselt ekspositsiooni N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidile. Lisaks ei muuda inotuzumabosogamitsiin ja N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid tõenäoliselt CYP ensüümide substraate ekspositsiooni, ning N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid ei muuda tõenäoliselt UGT ensüümide substraate ega muude oluliste ravimi transporterite ekspositsiooni.

Patsientidel, kes said inotuzumabosogamitsiini, täheldati pikenenud QT intervalli (vt lõik 4.4). Seetõttu tuleb hoolikalt kaaluda teadaolevalt QT intervalli pikendavate või *torsades de pointes* arütmiaid indutseerivate ravimite manustamist koos inotuzumabosogamitsiiniga. Selliste ravimkombinatsioonide korral tuleb jälgida QT intervalli (vt lõigud 4.4, 4.8 ja 5.2).



## 4.6 Fertiilsus, rasedus ja imetamine

### Rasestumisvõimelised naised / rasestumisvastased vahendid meestel ja naistel

Rasestumisvõimelised naised peavad BESPONSAga ravi ajal rasestumisest hoiduma.

Rasestumisvõimelised naised peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid BESPONSAga ravi ajal ja vähemalt 8 kuud pärast viimase annuse saamist. Rasestumisvõimeliste naispartneritega mehed peavad kasutama efektiivseid rasestumisvastaseid vahendeid BESPONSAga ravi ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimase annuse saamist.

### Rasedus

Inotuzumabosogamitsiini kasutamise kohta rasedatel andmed puuduvad. Mittekliiniliste ohutusandmete põhjal võib rasedatele manustatud inotuzumabosogamitsiin põhjustada embrüofetaalseid kahjustusi. Loomkatsed on näidanud kahjulikku toimet reproduktiivsusele (vt lõik 5.3).

BESPONSAat tohib raseduse ajal kasutada ainult sel juhul, kui loodetav kasu emale ületab võimaliku riski lootele. Rasedaid naisi või inotuzumabosogamitsiini saamise ajal rasestuvaid patsiente või ravitavaid meessoost patsiente, kelle partner on rase, tuleb teavitada võimalikust ohust lootele.

### Imetamine

Inotuzumabosogamitsiini või selle metaboliitide eritumise kohta rinnapiima ja toime kohta imetatavale lapsele või piimaloomele andmed puuduvad. Kõrvaltoimete tekkeriski tõttu imetatavatel lastel ei tohi naised BESPONSAga ravi ajal ning vähemalt 2 kuud pärast viimase annuse saamist rinnaga toita (vt lõik 5.3).

### Fertiilsus

Mittekliiniliste andmete põhjal võib ravi inotuzumabosogamitsiiniga kahjustada meeste ja naiste fertiilsust (vt lõik 5.3). Patsientide fertiilsuse kohta andmed puuduvad. Nii mehed kui naised peavad otsima enne ravi fertiilsuse säilitamise alast abi.

## 4.7 Toime reaktsioonikiirusele

BESPONSA mõjutab mõõdukalt autojuhtimise ja masinate käsitlemise võimet. Patsiendid võivad end BESPONSAga ravi ajal väsinuna tunda (vt lõik 4.8). Seetõttu tuleb olla ettevaatlik autojuhtimisel ja masinate käsitlemisel.

## 4.8 Kõrvaltoimed

### Ohutusprofiili kokkuvõte

Kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ( $\geq 20\%$ ) olid trombotsütopeenia (51%), neutropeenia (49%), infektsioon (48%), aneemia (36%), leukopeenia (35%), väsimus (35%), hemorraagia (33%), pürektsia (32%), iiveldus (31%), peavalu (28%), febrilne neutropeenia (26%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (26%), ülakõhuvalu (23%), gammaglutamüültransferaasi aktiivsuse suurenemine (21%) ja hüperbilirubineemia (21%).

BESPONSAga ravi saanud patsientidel kõige sagedamini esinenud tõsised kõrvaltoimed ( $\geq 2\%$ ) olid infektsioon (23%), febrilne neutropeenia (11%), hemorraagia (5%), ülakõhuvalu (3%), pürektsia (3%), VOD/SOS (2%) ja väsimus (2%).

## Kõrvaltoimete koondtabel

Tabelis 5 on loetletud BESPONSAGA ravitud, retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsientidel teatatud kõrvaltoimed.

Kõrvaltoimed on esitatud organsüsteemi klasside ja esinemissageduse kategooriate järgi, mis on määratletud järgmiselt: väga sage ( $\geq 1/10$ ); sage ( $\geq 1/100$  kuni  $< 1/10$ ); aeg-ajalt ( $\geq 1/1000$  kuni  $< 1/100$ ), harv ( $\geq 1/10\ 000$  kuni  $< 1/1000$ ), väga harv ( $< 1/10\ 000$ ), teadmata (ei saa hinnata olemasolevate andmete alusel). Igas esinemissageduse kategoorias on kõrvaltoimed toodud tõsiduse vähenemise järjekorras.

**Tabel 5. BESPONSAGA ravitud, retsidiveeruva või refraktaarse B-cellasrakulise ALL-iga patsientidel teatatud kõrvaltoimed**

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Infektsioonid ja infestatsioonid	Infektsioon (48%) <sup>a</sup> (sh sepsis ja baktereemia [17%], seeninfektsioon [9%], alumiste hingamisteede infektsioon [12%], ülemiste hingamisteede infektsioon [12%], bakteriaalne infektsioon [1%], viirusinfektsioon [7%], seedetrakti infektsioon [4%], nahainfektsioon [4%])	
Vere ja lümfisüsteemi häired	Febriilne neutropeenia (26%) Neutropeenia (49%) Trombotsütopeenia (51%) Leukopeenia (35%) Lümfopeenia (18%) Aneemia (36%)	Pantsütopeenia <sup>b</sup> (2%)
Immuunsüsteemi häired		Ülitundlikkus (1%)
Ainevahetus- ja toitumishäired	Söögiisu langus (12%)	Tuumori lüüsi sündroom (2%) Hüperurikeemia (4%)
Närvisüsteemi häired	Peavalu (28%)	
Vaskulaarsed häired	Hemorraagia <sup>c</sup> (33%) (sh hemorraagia kesknärvisüsteemis [1%], hemorraagia seedetrakti ülaosas [6%], hemorraagia seedetrakti alaosas [4%], epistaksis [15%])	
Seedetrakti häired	Ülakõhuvalu (23%) Oksendamine (15%) Kõhulahtisus (17%) Iiveldus (31%) Stomatiit (13%) Kõhukinnisus (17%)	Astsiit (4%) Kõhupuhitus (6%)
Maksa ja sapiteede häired	Hüperbilirubineemia (21%) Transaminaaside aktiivsuse suurenemine (26%), GGT aktiivsuse suurenemine (21%)	VOD/SOS (3% [HSCT-eelne] <sup>d</sup> )

MedDRA organsüsteemi klass	Väga sage	Sage
Üldised häired ja manustamiskoha reaktsioonid	Pürektsia (32%) Väsimus (35%) Külmavärinad (11%)	
Uuringud	Alkaalse fosfataasi aktiivsuse tõus (13%)	EKG QT pikenemine (1%) Amülaasi sisalduse suurenemine (5%) Lipaasi sisalduse suurenemine (9%)
Vigastus, mürgistus ja protseduuri tüsistused	Infusiooniga seotud reaktsioonid (10%)	

Kõrvaltoimete hulka kuulusid ravist tingitud mis tahes põhjusel tekkinud kõrvaltoimed, mis ilmnesid 1. tsükli 1. päeval või pärast seda kuni 42 päeva möödumiseni BESPONSA viimasest annusest, aga enne uue vähiravi (sh HSCT) alustamist.

Eelisterminite valikul lähtuti Ravimijärelevalve meditsiinisinonastiku (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*, MedDRA) versioonist 19.1.

Lühendid: ALL = äge lümfoblastleukeemia; VOD/SOS = venooklusiivne maksahaigus / sinusoidse obstruktsiooni sündroom; EKG = elektrokardiogramm; GGT = gammaglutamüültransferaas;

HSCT = hematopoetiliste tüvirakkude siirdamine.

- <sup>a</sup> Infektsioon hõlmab ka muud tüüpi infektsioone (11%). Märkus: patsientidel võis olla rohkem kui üht tüüpi infektsioon.
- <sup>b</sup> Pantsütopeenia hõlmab järgmiseid teatatud eelistermineid: luuüdi puudulikkus, febrilne luuüdi aplaasia ja pantsütopeenia.
- <sup>c</sup> Hemorraagia hõlmab ka muud tüüpi verejookse (17%). Märkus: patsientidel võis olla rohkem kui üht tüüpi hemorraagia.
- <sup>d</sup> VOD/SOS i alla kuulub veel üks patsient, kelle VOD tekkis 56. päeval ilma sekkuva HSCT-ta. VOD/SOS juhtudest teatati pärast ravijärgset HSCT-d lisaks veel 18 patsiendil.

### Valitud kõrvaltoimete kirjeldus

#### *Hepatotoksilisus, sh VOD/SOS*

Keskkes kliinilises uuringus (N = 164) teatati VOD/SOS juhtudest 23 (14%) patsiendil, sh 5 (3%) patsiendil, kelle VOD/SOS juhtudest teatati uuringuravi ajal või ilma sekkuva HSCT-ta järelkontrolli perioodil. 79 patsiendi hulgast, kes jätkasid ravijärgse HSCT-ga (kellest 8 said pärast BESPONSAGA ravi ja enne HSCT-ga jätkamist reservravi), teatati VOD/SOS juhtudest 18 (23%) patsiendil. Viis 18-st HSCT-järgsest VOD/SOS juhtumist olid fataalsed (vt lõik 5.1).

VOD/SOS juhtudest teatati kuni 56 päeva pärast inotuzumabosogamitsiini viimast ravimiannust ilma sekkuva HSCT-ta. Mediaanaeg HSCT protseduurist VOD/SOS ilmnemiseni oli 15 päeva (vahemik: 3...57 päeva). Viieist patsiendist, kellel tekkis inotuzumabosogamitsiiniga ravi ajal (ilma sekkuva HSCT-ta) VOD/SOS, kahele oli tehtud HSCT enne BESPONSAGA ravi alustamist.

Patsientidest, kes jätkasid pärast BESPONSAGA ravi HSCT-ga, teatati VOD/SOS juhtudest 5 patsiendil 11-st (46%), kellele tehti HSCT nii enne kui pärast BESPONSAGA ravi ja 13 patsiendil 68-st (19%), kellele tehti HSCT ainult pärast BESPONSAGA ravi.

Seoses muude riskifaktoritega, teatati VOD/SOS juhtudest 6 patsiendil 11-st (55%), kes said HSCT-ks ettevalmistavat ravi kahte alküleerivat ainet hõlmava raviskeemi järgi ja 9 patsiendil 53-st (17%), kes said HSCT-ks ettevalmistavat ravi ühte alküleerivat ainet hõlmava raviskeemi järgi, 7 patsiendil 17-st (41%), kes olid  $\geq$  55-aastased, 11 patsiendil 62-st (18%), kes olid  $<$  55-aastased ning 7 patsiendil 12-st (58%), kelle seerumi bilirubiinisaldus oli HSCT-eelselt  $\geq$  ULN ja 11 patsiendil 67-st (16%), kelle seerumi bilirubiinisaldus oli HSCT-eelselt  $<$  ULN.

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati hüperbilirubineemiat ja transaminaaside aktiivsuse tõusust vastavalt 35 (21%) ja 43 (26%) patsiendil.  $\geq$  III astme hüperbilirubineemiat ja transaminaaside aktiivsuse suurenemisest teatati vastavalt 9 (6%) ja 11 (7%) patsiendil.

Hüperbilirubineemia ja transaminaaside aktiivsuse suurenemise avaldumiseni kulunud mediaanaeg oli vastavalt 73 päeva ja 29 päeva.

Hepatotoksilisuse, sh VOD/SOS kliiniline ravi, vt lõik 4.4.

#### *Müelosupressioon/tsütopeeniad*

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati trombotsütopeenia ja neutropeenia juhtudest vastavalt 83 (51%) ja 81 (49%) patsiendil. III astme trombotsütopeenia ja neutropeenia juhtudest teatati vastavalt 23 (14%) ja 33 (20%) patsiendil. IV astme trombotsütopeenia ja neutropeenia juhtudest teatati vastavalt 46 (28%) ja 45 (27%) patsiendil. Febriilsest neutropeeniast, mis võib olla eluohtlik, teatati 43 (26%) patsiendil.

Müelosupressiooni/tsütopeeniate kliiniline ravi, vt lõik 4.4.

#### *Infektsioonid*

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati infektsioonidest, sh tõsised infektsioonid, millest mõned olid eluohtlikud või fataalsed, 79 (48%) patsiendil. Erinevat tüüpi infektsioonide esinemissagedused olid järgmised: sepsis ja baktereemia (17%), alumiste hingamisteede infektsioon (12%), ülemiste hingamisteede infektsioon (12%), seeninfektsioon (9%), viirusinfektsioon (7%), seedetrakti infektsioon (4%), nahainfektsioon (4%) ja bakteriaalne infektsioon (1%). Fataalsetest infektsioonidest, sh pneumoonia, neutropeeniline sepsis, sepsis, septiline šokk ja pseudomonasest tingitud sepsis, teatati 8 (5%) patsiendil.

Infektsioonide kliiniline ravi, vt lõik 4.4.

#### *Veritsus/hemorraagia*

Olulise tähtsusega kliinilises uuringus (N = 164) teatati veritsuse/hemorraagia juhtudest, mis olid valdavalt kerge raskusastmega, 54 (33%) patsiendil. Erinevat tüüpi veritsuse/hemorraagia juhtude esinemissagedused olid järgmised: epistaksis (15%), hemorraagia seedetrakti ülaosas (6%), hemorraagia seedetrakti alaosas (4%) ja hemorraagia kesknärvisüsteemis (KNS) (1%). III/IV astme veritsuse/hemorraagia juhtudest teatati 8 patsiendil 164-st (5%). Teatati ühest V astme veritsuse/hemorraagia juhust.

Veritsuse/hemorraagia juhtude kliiniline ravi, vt lõik 4.4.

#### *Infusiooniga seotud reaktsioonid*

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati infusiooniga seotud reaktsioonidest 17 (10%) patsiendil. Kõikide reaktsioonide raskusaste oli ≤ II. Infusiooniga seotud reaktsioonid tekkisid üldjuhul 1. tsükli ajal ja vahetult pärast inotuzumabosogamitsiini infusiooni lõppemist. Reaktsioonid taandusid spontaanselt või medikamentoosse ravi järgselt.

Infusiooniga seotud reaktsioonide kliiniline ravi, vt lõik 4.4.

#### *Tuumori lüüsi sündroom (TLS)*

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati TLS-i juhtudest, mis võivad olla eluohtlikud või fataalsed, 4 patsiendil 164-st (2%). III/IV astme TLS-ist teatati 3 (2%) patsiendil. TLS tekkis vahetult pärast inotuzumabosogamitsiini infusiooni lõppemist ning taandus medikamentoosse ravi järgselt.

TLS-i kliiniline ravi, vt lõik 4.4.

### QT intervalli pikenemine

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati südame löögisageduse suhtes korrigeeritud (Friderica valemi (QTcF) alusel) QT intervalli maksimaalsest pikenemisest  $\geq 30$  ms ja  $\geq 60$  ms võrreldes ravieelsete näitajatega vastavalt 30 patsiendil 162-st (19%) ja 4 patsiendil 162-st (3%). QTcF intervalli pikenemist  $> 450$  ms täheldati 26 patsiendil 162-st (16%). QTcF intervalli pikenemist  $> 500$  ms ei esinenud ühelgi patsiendil. QT intervalli II astme pikenemisest teatati 2 patsiendil 164-st (1%).  $\geq$  III astme QT intervalli pikenemisest ega *torsades de pointes* arütmia juhtudest ei teatatud.

EKG ja elektrolüütide sisalduse perioodiline jälgimine, vt lõik 4.4.

### Amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemine

Olulise tähtsusega uuringus (N = 164) teatati amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemisest vastavalt 8 (5%) ja 15 (9%) patsiendil.  $\geq$  III astme amülaasi ja lipaasi sisalduse suurenemisest teatati vastavalt 3 (2%) ja 7 (4%) patsiendil.

Amülaasi ja lipaasi suurenenud sisalduse perioodiline jälgimine, vt lõik 4.4.

### Immunogeensus

Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga täiskasvanud patsientidel läbi viidud inotuzumabosogamitsiini kliinilises uuringus tekkisid 7 patsiendil 236-st (3%) inotuzumabosogamitsiini vastased antikehad (ravimivastane antikeha, *antidrug antibody*, ADA). Neutraliseerivaid ADA-sid ei esinenud ühelgi patsiendil. Patsientidel, kelle ADA analüüsi tulemus oli positiivne, ei täheldatud ravirühma farmakokineetika analüüsi põhjal toimet BESPONSAt kliirensile. ADA-de toimet efektiivsusele ja ohutusele ei olnud ADA-positiivsete patsientide vähesuse tõttu võimalik hinnata.

Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga lastel (N = 51) läbi viidud inotuzumabosogamitsiini kliinilises uuringus ITCC-059 oli ADA-de esinemissagedus 0%.

### Lapsed

Uuringus ITCC-059 on hinnatud BESPONSAt 53 retsidiveeruva või refraktaarse CD22-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga lapsel vanuses  $\geq 1 \dots < 18$  aastat (vt lõik 5.1).

Lastel läbi viidud uuringus ITCC-059 olid kõige sagedamini esinenud kõrvaltoimed ( $> 30\%$ ) I faasi kohordis trombotsütopeenia (60%), pürektsia (52%), aneemia (48%), oksendamine (48%), neutropeenia (44%), infektsioon (44%), hemorraagia (40%), febrilne neutropeenia (32%), iiveldus (32%), kõhuvalu (32%) ning II faasi kohordis pürektsia (46%), trombotsütopeenia (43%), aneemia (43%), oksendamine (43%), neutropeenia (36%), leukopeenia (36%), iiveldus (32%), infektsioon (32%), transaminaaside aktiivsuse suurenemine (32%) ja hemorraagia (32%).

I faasi kohordis esines VOD 2 patsiendil 25-st (8,0%) (kummalegi ei tehtud siirdamist) ja II faasi kohordis esines VOD 6 patsiendil 28-st (21,4%); VOD esinemissagedus pärast HSCT-d oli 5 patsiendil 18-st (27,8% [95% usaldusvahemik (*confidence interval*, CI): 9,69; 53,48]). Järgnev HSCT tehti I faasi kohordis 8 patsiendile 25-st (32%) ja II faasi kohordis 18 patsiendile 28-st (64%). HSCT järgne suremus ilma retsidiveerumise esinemiseta oli I faasi kohordis 2 patsiendil 8-st (25%) ja II faasi kohordis 5 patsiendil 18-st (28%).

### Võimalikest kõrvaltoimetest teatamine

Ravimi võimalikest kõrvaltoimetest on oluline teavitada ka pärast ravimi müügiloa väljastamist. See võimaldab jätkuvalt hinnata ravimi kasu/riski suhet. Tervishoiutöötajatel palutakse kõigist võimalikest kõrvaltoimetest teatada riikliku teavitamissüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu.

## 4.9 Üleannustamine

Kliinilistes uuringutes retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsientidel olid inotuzumabosogamitsiini maksimaalsed üksik- ja mitmikannused vastavalt 0,8 mg/m<sup>2</sup> ja 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, mis manustati kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (vt lõik 4.2). Üleannustamise tulemusel võivad tekkida kõrvaltoimed, mis ühilduvad soovitatavate raviannuste korral täheldatud kõrvaltoimetega (vt lõik 4.8).

Üleannustamise korral tuleb infusioon ajutiselt katkestada ja patsiente tuleb jälgida hepaatilise ja hematoloogilise toksilisuse osas (vt lõik 4.2). Pärast kõigi toksilisusilmingute taandumist tuleb kaaluda BESPONSAga ravi uuesti alustamist õiges raviannuses.

## 5. FARMAKOLOOGILISED OMADUSED

### 5.1 Farmakodünaamilised omadused

Farmakoterapeutiline rühm: kasvajavastased ja immunomoduleerivad ained, monoklonaalsed antikehad ja antikeha-ravimi konjugaadid, Cd22 (diferentseerumise klaster 22) inhibiitorid, ATC kood: L01FB01.

#### Toimemehhanism

Inotuzumabosogamitsiin on ADC, mis koosneb CD22 antigeeni vastu suunatud monoklonaalsest antikehast ja sellega kovalentselt seotud N-atsetüülammakalihheamütsiini dimetüülhüdrasiidist. Inotuzumab on humaniseeritud immuunglobuliin G alamtüüp 4 (IgG4) antikeha, mis spetsiifiliselt tunneb ära inimese CD22 antigeeni. N-atsetüülammakalihheamütsiini on väikesemolekuliline tsütotoksiline aine.

N-atsetüülammakalihheamütsiini on antikehaga kovalentselt seotud happetundliku linkeri kaudu. Mittekliiniliste uuringute andmed viitavad, et BESPONSA vähivastane toime on tingitud ADC seondumisest CD22 retseptorit ekspresseerivate vähirakkudega, misjärel ADC-CD22 kompleks siseneb rakkudesse, kus N-atsetüülammakalihheamütsiini dimetüülhüdrasiid vabaneb linkeri hüdrofüütilise lõhestumise teel. N-atsetüülammakalihheamütsiini dimetüülhüdrasiidi aktiveerumine indutseerib kaheaheelalise DNA katkemise, mis peatab rakutsükli ning kutsub esile apoptootilise rakusurma.

#### Kliiniline efektiivsus ja ohutus

*Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsiendid, kes said ALL-i ravi eelnevalt ühe või kahe raviskeemi järgi – Uuring 1*

BESPONSA ohutust ja efektiivsust retsidiveeruva või refraktaarse CD22-positiivse ALL-iga patsientidel hinnati avatud rahvusvahelises mitmekeskuselises III faasi uuringus (Uuring 1). Patsiendid randomiseeriti BESPONSA ravirühma (N = 164 [164 said ravi]) või uuringuarsti valitud keemiaravi (N = 162 [143 said ravi]) spetsiifiliselt fludarabiin / tsütarabiin / granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor (FLAG) (N = 102 [93 said ravi]), mitoksantroon/tsütarabiin (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 said ravi]) või suures annuses tsütarabiin (HIDAC) (N = 22 [17 said ravi]) rühma.

Uuringus osalemise tingimustele vastavad patsiendid olid ≥ 18 aastased ning põdesid Philadelphia kromosoom negatiivset (Ph<sup>-</sup>) või Ph<sup>+</sup> retsidiveeruvat või refraktaarset CD22-positiivset B-eellasrakulist ägedat lümfoblastleukeemiat.

CD22 ekspressiooni hinnati luuüdi aspiraadil tugineva voolutsütomeetria andmeil. Patsientidel, kelle luuüdi aspiraat oli ebapiisav, analüüsiti perifeerse vere proovi. Teise võimalusena kasutati patsientidel, kelle luuüdi aspiraat ning tsirkuleerivate blastide hulk oli analüüsimiseks ebapiisav, CD22 ekspressiooni hindamiseks immunohistokeemiat.

Kliinilises uuringus oli mõnede kohalike testide tundlikkus väiksem kui kesklabori test. Seega tuleb kasutada ainult valideeritud kõrge tundlikkusega teste.

Kõigil patsientidel pidi olema  $\geq 5\%$  luuüdi blaste ning neile pidi eelnevalt olema tehtud ALL-i raviks üks või kaks sissejuhatavat keemiaravi protseduuri. Ph+ B-eellasrakulise ALL-iga patsientidel pidi olema anamneesis vähemalt üks ebaõnnestunud raviprotseduur teise või kolmanda põlvkonna türosiini kinaasi inhibiitoriga (*tyrosine kinase inhibitor*, TKI) ja standardse keemiaraviga. Tabelis 1 (vt lõik 4.2) on toodud patsientide ravis kasutatud manustamisskeemid.

Kaastulemusnäitajad olid CR/CRi, mida hindas pimemenetletud sõltumatu tulemusnäitajate hindamiskomisjon (*endpoint adjudication committee*, EAC), ning üldine elulemus (*overall survival*, OS). Teiseste tulemusnäitajate hulka kuulusid MRD puudumine, remissiooni kestus (*duration of remission*, DoR), HSCT-de arv ja progressioonivaba elulemus (*progression-free survival*, PFS). CR/CRi saavutamise ja MRD puudumise esmased analüüsid tehti esialgselt randomiseeritud 218 patsiendil ning OS, PFS, DoR ja HSCT määra analüüsi tehti kõigil 326 randomiseeritud patsiendil.

Kõigist 326 randomiseeritud patsiendist (ravikavatsuslikul populatsioonil) 215 (66%) patsiendile oli tehtud ALL-i raviks eelnevalt üks raviprotseduur ja 108 (33%) patsiendile oli tehtud ALL-i raviks eelnevalt kaks raviprotseduuri. Mediaanvanus oli 47 aastat (vahemik 18...79 aastat), 206 (63%) patsiendil kestis esimene remissioon < 12 kuud ja 55 (17%) patsiendile oli enne BESPONA või uuringuarsti valitud keemiaravi manustamist tehtud HSCT. 2 ravirühmas olid ravieelsed demograafilised andmed ja haiguse näitajad üldiselt tasakaalus. 276 (85%) patsiendil oli Philadelphia kromosoom negatiivne ALL. 49 (15%) Ph<sup>+</sup> ALL-iga patsiendist 4 ei olnud eelnevalt TKI-ga ravitud, 28 said eelnevalt TKI ravi ning 17 said eelnevalt 2 TKI ravi. Kõige enam kasutati TKI ravina (42 patsiendil) dasataniibi ning imatiniibi (24 patsiendil).

Ravieelsed näitajad olid 218 esialgselt randomiseeritud patsientidel samad.

Kõigist 326 randomiseeritud patsiendist (ravikavatsuslikul populatsioonil) 253-l hinnati CD22 ekspressiooni nii kohalikus kui kesklaboris. Kohalike ja kesklabori andmete põhjal oli vastavalt 231 patsiendil 253-st (91,3%) ja 130 patsiendil 253-st (51,4%) ravieelne CD22 positiivsete leukeemiliste blastide ekspressioon  $\geq 70\%$ .

Tabelis 6 on toodud selle uuringu efektiivsuse tulemused.

**Tabel 6. Uuring 1: efektiivsuse tulemused  $\geq 18$ -aastastel retsidiveeruva või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga patsientidel, keda raviti ühe või kahe eelneva ALL-i raviskeemi järgi**

	<b>BESPONA (N = 109)</b>	<b>HIDAC, FLAG või MXN/Ara-C (N = 109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1%...87,7%]	32 (29,4%) [21,0%...38,8%]
Kahepoolne p-väärtus < 0,0001		
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%...45,5%]	19 (17,4%) [10,8%...25,9%]
Kahepoolne p-väärtus = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%...54,8%]	13 (11,9%) [6,5%...19,5%]
Kahepoolne p-väärtus < 0,0001		
MRD puudumine <sup>c</sup> CR/CRi saavutanud patsientidel; määr <sup>d</sup> (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4%...86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%...46,7%]
Kahepoolne p-väärtus < 0,0001		

	<b>BESPONSA (N = 164)</b>	<b>HIDAC, FLAG või MXN/Ara-C (N = 162)</b>
OS-i mediaan; kuudes [95% CI]	7,7 [6,0...9,2]	6,2 [4,7...8,3]
	Riskitiheduste suhe [95% CI] = 0,751 [0,588...0,959] Kahepoolne p-väärtus = 0,0210	
PFS <sup>e, f</sup> -i mediaan; kuudes [95% CI]	5,0 [3,9...5,8]	1,7 [1,4...2,1]
	Riskitiheduste suhe [95% CI] = 0,450 [0,348...0,581] Kahepoolne p-väärtus < 0,0001	
DoR <sup>g</sup> -i mediaan; kuudes [95% CI]	3,7 [2,8...4,6]	0,0 [-,-]
	Riskitiheduste suhe [95% CI] = 0,471 [0,366...0,606] Kahepoolne p-väärtus < 0,0001	

Lühendid: ALL = äge lümfoblastleukeemia; ANC = neutrofiilide absoluutarv; Ara-C = tsütaraabin; CI = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega; DoR = remissiooni kestus; EAC = tulemusnäitajate määramiskomitee; FLAG = fludarabiin / tsütaraabin / granulotsüütide kolooniat stimuleeriv faktor; HIDAC = suures annuses tsütaraabin; HSCT = hematopoetiliste tüvirakkude siirdamine; ITT = ravikavatsuslik; MRD = minimaalsed haigusnähud; MXN = mitoksantroon; N/n = patsientide arv; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus.

- <sup>a</sup> EAC määratleb CR väärtust järgmiselt: < 5% blaste luuüdis ja leukeemiliste blastide puudumine perifeerses veres, perifeerse verepildi täielik taastumine (trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) ning mis tahes ekstramedullaarse haiguse taandumine .
- <sup>b</sup> EAC määratleb CRi väärtust järgmiselt: < 5% blaste luuüdis ja leukeemiliste blastide puudumine perifeerses veres, perifeerse verepildi osaline taastumine (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$  ja/või neutrofiilide absoluutarv  $< 1 \times 10^9/l$ ) ning mis tahes ekstramedullaarse haiguse taandumine .
- <sup>c</sup> MRD puudumist määratleti voolutsütomeetria abil järgmiselt: leukeemilised rakud, mis koosnesid  $< 1 \times 10^{-4}$  (< 0,01%) ulatuses tuumadega lüüdirakkudest.
- <sup>d</sup> Määra defineeriti järgmiselt: patsientide arv, kellel puudus MRD, jagatud kõigi CR/CRi saavutanud (EAC hinnangul) patsientide arvuga.
- <sup>e</sup> PFS väärtust määratleti järgmiselt: aeg randomiseerimisest kuni mis tahes järgmise juhtumi esmakordse avaldumiseni: surm, haiguse progresseerumine (sh objektiivne progresseerumine, CR/CRi järgne retsidiiv, ravi katkestamine tervisliku seisundi üldise halvenemise tõttu) ning uue induktsioonravi alustamine või ravijärgne HSCT CR/CRi saavutamiset.
- <sup>f</sup> PFS-i väärtust standarddefiniitsioonina määratleti järgmiselt: aeg randomiseerimise kuupäevast kuni mis tahes järgmise juhtumi esmakordse avaldumiseni: surm, haiguse progresseerumine (sh objektiivne progresseerumine ja CR/CRi järgne retsidiiv). Riskitiheduste suhe oli 0,568 (kahepoolne p-väärtus = 0,0002) ja PFS-i mediaanväärtus 5,6 kuud ja 3,7 kuud vastavalt BESPONSA ja uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas.
- <sup>g</sup> Remissiooni kestust määratleti järgmiselt: aeg CR<sup>a</sup> või CRi<sup>b</sup> esmakordsest saavutamisest (lähtuvalt uuringuarsti hinnangust) kuni PFS juhtumi avaldumiseni või, kui PFS juhtumeid ei registreeritud, tsenseerimise kuupäevani. Analüüs põhines ravikavatsuslikul populatsioonil, kus remissioonita patsientidele määrati kestuseks null ning seda arvestati juhtumina.

Esialgselt randomiseeritud 218 patsiendist saavutas BESPONSA ravirühmas vastavalt 64/88 (73%) ja 21/88 (24%) ravivastusega (EAC hinnangul) patsientidest 1. ja 2. tsükli ajal CR/CRi. BESPONSA ravirühmas ei lisandunud 3. tsükli järgselt CR/CRi saavutanud patsiente.

CR/CRi saavutamise ja MRD puudumise näitajad olid esialgselt randomiseeritud 218 patsiendil ning kõigil 326 randomiseeritud patsiendil sarnased.

Kõigist 326 randomiseeritud patsiendist oli elulemuse tõenäosus 24 kuu möödumisel BESPONSA ravirühmas 22,8% ja uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas 10%.

Kõikidel BESPONSA ravirühma 79 patsiendil 164-st (48,2%) ja uuringuarsti valitud keemiaravi rühma 36 patsiendil 162-st (22,2%) tehti järgnev HSCT. See hõlmas 70 ja 18 patsienti vastavalt BESPONSA ja uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas, kes vahetult jätkasid HSCT-ga. Nendel patsientidel, kes kohe vahetult jätkasid HSCT-ga, oli inotuzumabosogamitsiini viimase annuse ning HSCT vahelise aja mediaanväärtus 4,8 nädalat (vahemik 1...19 nädalat). Nendel patsientidel, kes



läbisid HSCT, täheldati OS-i paremaid tulemusi BESPONSA *versus* uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas. Kuigi HSCT järgselt oli varajaste surmade esinemissagedus kõrgem BESPONSA rühmas (100. päeval), oli tõestusmaterjali, et BESPONSA korral on parem hilisem elulemus. Patsientidel, kes läbisid järgneva HSCT, oli OS-i mediaanväärtus BESPONSA korral 11,9 kuud (95% CI: 9,2; 20,6) *versus* uuringuarsti valitud keemiaravi korral 19,8 kuud (95% CI: 14,6; 26,7). 24 kuu möödumisel oli elulemuse tõenäosus BESPONSA rühmas 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) võrreldes uuringuarsti valitud keemiaravi läbinutega, kellel see oli 35,5% (95% CI: 20,1; 51,3). Lisaks oli 24. kuul elulemuse tõenäosus BESPONSA rühmas 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) järgneva HSCT läbinud patsientidel, võrreldes 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) nendel patsientidel, kes järgnevat HSCT-d ei läbinud.

BESPONSA parandas OS-i uuringuarsti valitud keemiaraviga võrreldes kõigi stratifitseerimistegurite lõikes, sealhulgas esimese remissiooni kestus  $\geq 12$  kuud, reservravimite kasutuskordi 1 ja vanus randomiseerimisel  $< 55$  aastat. Teiste prognoosielementidega (Ph<sup>-</sup>, eelneva HSCT-ta,  $\geq 90\%$  leukeemilistest blastidest ravieelselt CD22-positiivsed, perifeersetest blastidest puudumine enne ravi alustamist ja ravieelne hemoglobiin  $\geq 10$  g/dl) patsientidel oli eksperimentaalsete analüüside andmeil BESPONSA-rühmas tendents parematele OS-i tulemustele. Mitme liinikuuluvuse tunnusega (*mixed-lineage leukaemia*, MLL) geneetiliste ümberkorraldustega [sh t(4;11)] leukeemiat põdevatel patsientidel, kelle ravieelne CD22 ekspressioon on üldiselt madalam, olid BESPONSAga ravi või uuringuarsti valitud keemiaravi järgsed OS tulemused halvemad.

Patsientide teatatud tulemuste põhjal oli suurem osa toimetuleku ja sümptomite skooridest BESPONSAga ravi rühmas paremad kui uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas. Patsientide teatatud tulemuste põhjal, mida hinnati Euroopa Vähiuurimise ja -ravi Organisatsiooni (*European Organization for Research and Treatment of Cancer*, EORTC) elukvaliteedi küsimustikuga QLQ-C30, olid BESPONSA hinnangulised keskmised ravi algusjärgsed skoorid võrreldes uuringuarsti valitud keemiaravi skooridega oluliselt paremad järgmistes kategooriates (vastavalt BESPONSA *vs.* uuringuarsti valitud keemiaravi): eluline toimetulek (64,7 *vs.* 53,4; paranemisaste: madal), füüsiline funktsioneerimine (75,0 *vs.* 68,1; paranemisaste: madal), sotsiaalne toimetulek (68,1 *vs.* 59,8; paranemisaste: keskmine) ja söögiisu langus (17,6 *vs.* 26,3; paranemisaste: madal). BESPONSA hinnangulised keskmised ravi algusjärgsed skoorid kaldusid olema paremad, paranemisaste: madal, järgmistes kategooriates (vastavalt BESPONSA *vs.* uuringuarsti valitud ravi): üldine tervislik seisund / elukvaliteet (*Quality of Life*, QoL) (62,1 *vs.* 57,8), kognitiivsed funktsioonid (85,3 *vs.* 82,5), düspnoe (14,7 *vs.* 19,4), diarröa (5,9 *vs.* 8,9), väsimus (35,0 *vs.* 39,4). BESPONSA hinnangulised keskmised ravi algusjärgsed skoorid kaldusid olema (andmed tuginevad EuroQoL 5 dimensiooni (EQ-5D) küsimustikul) paremad järgmistes kategooriates (vastavalt BESPONSA *vs.* uuringuarsti valitud keemiaravi): EQ-5D indeks (0,80 *vs.* 0,76; vähi osas minimaalse tähtsusega muutus = 0,06).

*Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsiendid, kes said ALL-i ravi eelnevalt kahe või enama raviskeemi järgi – Uuring 2*

BESPONSA ohutust ja efektiivsust hinnati ühe ravirühmaga avatud mitmekeskeselises I/II faasi uuringus (Uuring 2). Uuringus osalemise tingimustele vastavad patsiendid olid  $\geq 18$  aastased ning põdesid retsidiveeruvat või refraktaarset B-eellasrakulist ägedat lümfoblastleukeemiat.

93 skriinitud patsiendist 72-le määrati uuringuravim ning nad said ravi BESPONSAga. Vanuse mediaanväärtus oli 45 aastat (vahemik 20...79 aastat); 76,4%-l oli reservravimite kasutuskordi  $\geq 2$ ; 31,9% olid eelnevalt saanud HSCT-d ja 22,2%-l oli Ph<sup>+</sup>. Ravi katkestamise kõige sagedasemad põhjused olid: haiguse progresseerumine/retsidiiv, (30 [41,7%]), püsiv (resistentne) haigus (4 [5,6%]), HSCT (18 [25,0%]) ning kõrvaltoimed (13 [18,1%]).

Uuringu I faasis manustati 37 patsiendile BESPONSA koguanuses 1,2 mg/m<sup>2</sup> (N = 3), 1,6 mg/m<sup>2</sup> (N = 12) või 1,8 mg/m<sup>2</sup> (N = 22). Soovitavaks BESPONSA annuseks määrati 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna 28-päevase tsükli jooksul, 1. päeval annuses 0,8 mg/m<sup>2</sup> ning 8. ja 15. päeval annuses 0,5 mg/m<sup>2</sup>. CR/CRi saavutamisel tuli annust vähendada.

Järgnevas II faasis pidid patsiendid saama ravi vähemalt kahe eelneva ALL-i raviskeemi järgi ning B-eellasrakulise Ph<sup>+</sup> ALL-iga patsientidel pidi olema ravi vähemalt ühe TKI-ga ebaõnnestunud. 9-st B-

eellasrakulise Ph<sup>+</sup> ALL-iga patsiendist 1 oli saanud ühe eelneva TKI ja 1 patsient mitte ühtegi eelnevat TKI-d.

Tabelis 7 on toodud selle uuringu efektiivsuse tulemused.

**Tabel 7. Uuring 2: efektiivsuse tulemused retsidiveeruva või refraktaarse B-eellasrakulise ALL-iga ≥ 18-aastastel patsientidel, kelle ALL-i raviti eelnevalt kahe või enama raviskeemi järgi**

	<b>BESPONSA (N = 35)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7...83,2%]
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6...46,3%]
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9...57,9%]
DoR <sup>f</sup> -i mediaan; kuudes [95% CI]	2,2 [1,0...3,8]
MRD puudumine <sup>c</sup> CR/CRi saavutanud patsientidel; määr <sup>d</sup> (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3...90,2%]
PFS <sup>e</sup> -i mediaanväärtus; kuudes [95% CI]	3,7 [2,6...4,7]
OS-i mediaanväärtus; kuudes [95% CI]	6,4 [4,5...7,9]

Lühendid: ALL = äge lümfoblastleukeemia; ANC = neutrofiilide absoluutarv; CI = usaldusvahemik; CR = täielik remissioon; CRi = täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega; DoR = remissiooni kestus; HSCT = hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine; MRD = minimaalsed haigusnähud; N/n = patsientide arv; OS = üldine elulemus; PFS = progressioonivaba elulemus.  
a, b, c, d, e, f Definitsioone vt tabel 6 (va: CR/CRi ei olnud EAC määratluse järgi Uuringus 2)

Uuringu II faasis said 8/35 (22,9%) patsienti järgneva HSCT.

### Lapsed

Uuring ITCC-059 tehti kooskõlas pediaatriliste uuringute kinnitatud programmiga (teave lastel kasutamise kohta vt lõik 4.2).

Uuring ITCC-059 oli 53 retsidiveeruva või refraktaarse CD22-positiivse B-eellasrakulise ALL-iga lapsel vanuses ≥ 1... < 18 aastat tehtud ühe ravirühmaga avatud mitmekeskuseline I/II faasi uuring, et selgitada välja II faasi soovitatav annus (I faasis) ja täiendavalt hinnata BESPONSA valitud annuse efektiivsust, ohutust ja taluvust monoterapiiana (II faasis). Uuringus hinnati ka BESPONSA farmakokineetikat ja farmakodünaamikat kasutamisel monoterapiiana (vt lõik 5.2).

I faasi kohordis (N = 25) uuriti kahte annust (algannust 1,4 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta ja algannust 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta). II faasi kohordis (N = 28) raviti patsiente algannusega 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta (0,8 mg/m<sup>2</sup> 1. päeval, 0,5 mg/m<sup>2</sup> 8. ja 15. päeval), millele järgnes remissiooni saavutanud patsientidel annuse vähendamine annuseni 1,5 mg/m<sup>2</sup>. Mõlemas kohordis oli ravitsükli mediaanarv 2 (vahemik 1...4 tsükli). I faasi kohordis oli mediaanvanus 11 aastat (vahemik 1...16 aastat) ja 52% patsientidest oli B-eellasrakuline ALL retsidiveerunud kaks või enam korda. II faasi kohordis oli mediaanvanus 7,5 aastat (vahemik 1...17 aastat) ja 57% patsientidest oli B-eellasrakuline ALL retsidiveerunud kaks või enam korda.

Efektiivsuse hindamiseks kasutati objektiivse ravivastuse määra (*objective response rate*, (ORR), mida määratleti kui nende patsientide osakaalu, kes saavutasid CR-i + CR<sub>p</sub> (täielik remissioon trombotsüütide osalise taastumisega, *complete remission with incomplete platelet recovery*, CR<sub>p</sub>) + CRi. I faasi kohordis saavutasid 20/25 (80%) patsienti CR-i, ORR 80% (95% CI: 59,3...93,2) ja ravivastuse kestuse mediaan oli 8,0 kuud (95% CI: 3,9...13,9). II faasi kohordis saavutasid 18/28

(64%) patsienti CR-i, ORR oli 79% (95% CI: 59,0...91,7) ja ravivastuse kestus oli 7,6 kuud (95% CI: 3,3...ei olnud hinnatav). Järgnev HSCT tehti I faasi kohordis 8 patsiendile 25-st (32%) ja II faasi kohordis 18 patsiendile 28-st (64%).

## 5.2 Farmakokineetilised omadused

Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsientidel, keda raviti inotuzumabosogamitsiini soovitatava algannusega 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta (vt lõik 4.2), saavutati püsikontsentratsioon 4. tsükliks. Inotuzumabosogamitsiini keskmine (SD) maksimaalne kontsentratsioon seerumis (C<sub>max</sub>) oli 308 ng/ml (362). Keskmine (SD) simuleeritud kontsentratsiooni-aja kõveraallane kogupindala (AUC) tsükli kohta püsikontsentratsiooni olekus oli 100 mcg•h/ml (32,9).

### Jaotumine

*In vitro* seondub N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid inimese plasmavalkudega ligikaudu 97% ulatuses. *In vitro* on N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid P-glükoproteiini (P-gp) substraat. Inimestel oli inotuzumabosogamitsiini kogu jaotusruumala ligikaudu 12 l.

### Biotransformatsioon

*In vitro* metaboliseerus N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiid peamiselt mitteensümaatilise reduktsiooni teel. Inimestel jäi N-atsetüülammakalihheamütsiin dimetüülhüdrasiidi sisaldus seerumis üldiselt allapoole kvantifitseerimispiiri (50 pg/ml), kuid mõnel patsiendil esines sporaadiliselt konjugeerimata kalihheamütsiini mõõdetavaid sisaldusi kuni 276 pg/ml.

### Eritumine

Inotuzumabosogamitsiini farmakokineetikale oli iseloomulik lineaarsete ja ajast sõltuva kliirensi komponentidega 2-sektsiooniline mudel. 234-l retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsiendil oli inotuzumabosogamitsiini kliirens püsikontsentratsiooni olekus 0,0333 l/h ning lõplik poolväärtusaeg (t<sub>1/2</sub>) oli 4. tsükli lõpus ligikaudu 12,3 päeva. Mitme annuse manustamise järgselt täheldati 1. ja 4. tsükli vahel inotuzumabosogamitsiini 5,3-kordset kuhjumist.

765 patsiendil läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil mõjutas kehapindala oluliselt inotuzumabosogamitsiini toimet. Inotuzumabosogamitsiini annuse manustamisel lähtutakse kehapindalast (vt lõik 4.2).

Farmakokineetika spetsiifilistes uuritavate või patsientide rühmades

### Vanus, rass ja sugu

Populatsiooni farmakokineetika analüüsi andmeil ei mõjutanud vanus, rass ega sugu oluliselt inotuzumabosogamitsiini toimet.

### Maksafunktsiooni kahjustus

Maksafunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole inotuzumabosogamitsiini vormikohaseid farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

765 patsiendil läbi viidud populatsiooni farmakokineetika analüüsis oli maksafunktsiooni kahjustusega [Riikliku Vähiinstituudi Organite Funktsioonihäirete Töörühma (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) määratletud B1 kategooria (üldbilirubiin ≤ ULN ja ASAT > ULN; N = 133) või B2 kategooria (üldbilirubiin > 1,0...1,5 × ULN ja ASAT mis tahes kontsentratsioon; N = 17)] patsientide inotuzumabosogamitsiini kliirens sarnane normaalse maksafunktsiooniga (üldbilirubiin/ASAT ≤ ULN; N = 611) patsientide omaga (vt lõik 4.2). Kolmel

patsiendil, kelle maksafunktsiooni kahjustus kuulus NCI ODWG määratluse kohaselt C kategooriasse (üldbilirubiin  $> 1,5...3 \times \text{ULN}$  ja ASAT mis tahes kontsentratsioon), ning ühel patsiendil, kelle maksafunktsiooni kahjustus kuulus NCI ODWG määratluse kohaselt D kategooriasse (üldbilirubiin  $> 3 \times \text{ULN}$  ja ASAT mis tahes kontsentratsioon), ei täheldatud inotuzumabosogamitsiini kliirensi aeglustumist.

### Neerufunktsiooni kahjustus

Neerufunktsiooni kahjustusega patsientidel ei ole inotuzumabosogamitsiini ametlikke farmakokineetika uuringuid läbi viidud.

Tuginedes populatsiooni farmakokineetika analüüsile, mis hõlmas 765 patsienti, oli inotuzumabosogamitsiini kliirens kerge neerufunktsiooni kahjustusega ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  60...89 ml/min; N = 237), mõõduka neerufunktsiooni kahjustusega ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  30...59 ml/min; N = 122) või raske neerufunktsiooni kahjustusega ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  15...29 ml/min; N = 4) patsientidel sarnane normaalse neerufunktsiooniga ( $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 90$  ml/min; N = 402) patsientide omaga (vt lõik 4.2). Lõppstaadiumis neeruhaigusega patsientidel ei ole inotuzumabosogamitsiini uuritud (vt lõik 4.2).

### Lapsed

Täiskasvanutele soovitatava annuse korral oli ALL-iga lastel (vanuses  $\geq 1... < 18$  aastat) ekspositsiooni mediaan 25% suurem kui täiskasvanutel. Ekspositsiooni suurenemise kliiniline olulisus ei ole teada.

### Südame elektrofüsioloogia

Populatsiooni farmakokineetika/farmakodünaamika analüüs viitas korrelatsioonile inotuzumabosogamitsiini seerumikontsentratsiooni tõusu ja QTc intervalli pikenemise vahel ALL-i ja mitte-Hodgkin lümfoomiga (*non-Hodgkin's lymphoma*, NHL) patsientidel. QTcF muutuse mediaan (95% CI ülempiir) oli supratherapeutilise  $C_{\text{max}}$ -i juures 3,87 ms (7,54 ms).

Retsidiveeruva või refraktaarse ALL-iga patsientidel läbi viidud randomiseeritud kliinilises uuringus (Uuring 1) teatati QTcF intervalli maksimaalsest pikenemisest  $\geq 30$  ms ja  $\geq 60$  ms võrreldes ravieelsete näitajatega inotuzumabosogamitsiini ravirühmas vastavalt 30 patsiendil 162-st (19%) ja 4 patsiendil 162-st (3%) ning uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas vastavalt 18 patsiendil 124-st (15%) ja 3 patsiendil 124-st (2%). QTcF intervalli pikenemist  $> 450$  ms ja  $> 500$  ms esines inotuzumabosogamitsiini ravirühmas vastavalt 26 patsiendil 162-st (16%) ja mitte ühelgi patsiendil ning uuringuarsti valitud keemiaravi rühmas teatati sellest vastavalt 12 patsiendil 124-st (10%) ja ühel patsiendil 124-st (1%) (vt lõik 4.8).

## **5.3 Prekliinilised ohutusandmed**

### Korduvtoksilisus

Loomadel olid peamised sihtorganid muu hulgas maks, luuüdi ja lümfoidorganid (koos seostuvate hematoloogiliste muutustega), neerud ja närvisüsteem. Muude täheldatud muutuste hulka kuulusid isas- ja emasloomade reproduktiivsete organite kahjustused (vt allpool) ning preneoplastilised ja neoplastilised haiguskolded maksas (vt allpool). Suurem osa kahjustustest olid pöörduvad või osaliselt pöörduvad, v.a maksa- ja närvisüsteemi kahjustused. Loomudelilt saadud pöördumatute leidude tähtsus inimestele ei ole täpselt teada.

### Genotoksilisus

Inotuzumabosogamitsiin oli isaste hiirte luuüdis *in vivo* klastogeenne. See on kooskõlas teadaoleva DNA ahelate katkemisega kalihheamütsiini toimel. N-atsetüülgammaalühheamütsiini dimetüülhüdrasiid (inotuzumabosogamitsiinist vabanev tsütotoksiline aine) oli mutageenne ühes *in vitro* bakteriaalse pöördmutatsiooni uuringus (Ames).

## Kartsinogeensus

Inotuzumabosogamitsiiniga ei ole ametlikke kartsinogeensusu uuringuid läbi viidud. Toksilisuse uuringutes tekkis rottidel ovaalrakuline hüperplaasia, hepatotsellulaarsed muutused ja maksarakkude adenoomid annuste juures, mis on AUC alusel ligikaudu 0,3 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon. Ühel ahvil täheldati 26-nädalase manustamisperioodi lõpus hepatotsellulaarsete muutuste kogumeid annuste juures, mis on AUC alusel ligikaudu 3,1 korda suurem kui inimese kliiniline ekspositsioon. Loomudelitelt saadud leidude tähtsus inimestele ei ole täpselt teada.

## Reproduktiivtoksilisus

Inotuzumabosogamitsiini manustamine emastele rottidele emasloomadele toksilises annuses (AUC alusel ligikaudu 2,3 korda suurem kui inimese kliiniline ekspositsioon) enne paaritumist ja esimese tiinuskäikude jooksul põhjustas embrüofetaalset toksilisust, sh suurenenud loote resorptsioon ning elujõuliste embrüote arvu vähenemine. Emasloomadele toksiline annus (AUC alusel ligikaudu 2,3 korda suurem kui inimese kliiniline ekspositsioon) põhjustas ka lootekasvu pidurdumist, sh loote kehakaalu langus ning skeleti luustumise aeglustumine. Rottidel täheldati lootekasvu vähest pidurdumist ka annustega, mis olid AUC alusel ligikaudu 0,4 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon (vt lõik 4.6).

Mittekliiniliste leidude põhjal arvatakse, et inotuzumabosogamitsiin võib kahjustada meeste ja naiste reproduktiivsust ja fertiilsust (vt lõik 4.6). Rottidel ja ahvidel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud emasloomade reproduktiivsuse alased leiud olid muu hulgas munasarjade, emaka, tupe ja piimanäärmete atrofeerumine. Rottide ja ahvide emasloomade suguorganitele avaldunud kõrvaltoimete korral olid täheldatavat toimet mitteavaldavad kontsentratsioonid (*no observed adverse effect level*, NOAEL) AUC alusel vastavalt ligikaudu 2,2 ja 3,1 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon. Rottidel läbi viidud korduvtoksilisuse uuringutes täheldatud isasloomade reproduktiivsuse alased leiud olid muu hulgas hüpospermiaga seotud munandite degeneratsioon ning eesnäärme ja seemnepõie atroofia. Isasloomade suguorganitele avaldunud kõrvaltoimete korral, mida uuriti annustes, mis olid AUC alusel ligikaudu 0,3 korda suuremad kui inimese kliiniline ekspositsioon, NOAEL-i ei tuvastatud.

## **6. FARMATSEUTILISED ANDMED**

### **6.1 Abiainete loetelu**

Sahharoos  
Polüsorbaat 80  
Naatriumkloriid  
Trometamiin

### **6.2 Sobimatus**

Sobivusuuringute puudumise tõttu ei tohi seda ravimpreparaati teiste ravimitega segada, välja arvatud nendega, mis on loetletud lõigus 6.6.

### **6.3 Kõlblikkusaeg**

#### Avamata viaal

5 aastat.

#### Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

BESPONSA ei sisalda bakteriostaatilisi säilitusaineid. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb

kohe ära kasutada. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei saa kohe kasutada, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult ja mitte lasta külmuda.

#### Lahjendatud lahus

Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada või hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult ja mitte lasta külmuda.

#### **6.4 Säilitamise eritingimused**

Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).  
Mitte lasta külmuda.  
Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

Säilitamistingimused pärast ravimpreparaadi manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist vt lõik 6.3.

#### **6.5 Pakendi iseloomustus ja sisu**

I tüüpi merevaiguvärvi klaasviaal, millel on klorobutüülkummist punnkork ja eemaldatava kattega ümbris. Üks viaal sisaldab 1 mg pulbrit.

Ühes karbis on üks viaal.

#### **6.6 Erihoiatused ravimpreparaadi hävitamiseks ja käsitlemiseks**

##### Manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise juhised

Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada sobivat aseptilist meetodit. Inotuzumabosogamitsiin (mille tihedus on 1,02 g/ml temperatuuril 20 °C) on valgustundlik ja seda tuleb manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise ajal kaitsta ultravioletvalguse eest.

Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi.

##### *Manustamiskõlblikuks muutmise*

- Arvutage välja vajalik arv BESPONSA annuseid (mg) ja viaale.
- Muutke iga 1 mg pulbri sisaldusega viaal 4 ml süsteveega manustamiskõlblikuks; selle tulemusel saate ühekordseks kasutamiseks ettenähtud BESPONSA lahuse kontsentratsiooniga 0,25 mg/ml.
- Lahustamise hõlbustamiseks keerutage viaali õrnalt. Ärge raputage.
- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust võõrosakeste ja värvimuutuse osas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus peab olema läbipaistev või kergelt hägune, värvitu ja ilma nähtavate võõrosakesteta. Võõrosakeste või värvimuutuse täheldamisel ei tohi lahust kasutada.
- BESPONSA ei sisalda bakteriostaatilisi säilitusaineid. Manustamiskõlblikuks muudetud lahus tuleb kohe ära kasutada. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei saa kohe kasutada, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

### *Lahjendamine*

- Arvutage patsiendi kehapindala alusel välja, kui palju manustamiskõlblikuks muudetud lahust on sobiva annuse saamiseks vaja. Tõmmake see kogus viaali(de)st süstlaga välja. Hoidke valguse eest kaitstult. Visake viaali alles jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahus ära.
- Lisage manustamiskõlblikuks muudetud lahus infusioonikotis olevale naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusele. Lõplik nominaalmaht peab olema 50 ml. Lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 0,01...0,1 mg/ml. Hoida valguse eest kaitstult. Soovitatav on kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) (di(2-etüülheksüül)ftalaati [DEPH] sisaldav või mittesisaldav), polüolefiinist (polüpropüleen ja/või polüetüleen) või etüleenvinüülataadist (EVA) infusioonikotti.
- Lahjendatud lahuse segamiseks võib infusioonikotti ettevaatlikult keerutada. Ärge raputage.
- Lahjendatud lahus tuleb kohe ära kasutada või hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muutmise manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

### *Manustamine*

- Kui lahjendatud lahust hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C), tuleb sel lasta ligikaudu 1 tund enne manustamist toatemperatuuril (20 °C...25 °C) seista.
- Lahjendatud lahust ei ole vaja filtreerida. Kui lahjendatud lahust siiski filtreeritakse, on soovitatav kasutada polüetersulfoonist (PES), polüvinüüldieenfluoriidist (PVDF) või hüdrofiilsest polüsulfoonist (HPS) valmistatud filtreid. Nailonist või tselluloosestrite (MCE) segust valmistatud filtrite kasutamine on keelatud.
- Infusiooni ajal kaitske intravenooset kotti valguse eest ultraviolettkiirgust blokeeriva kattega (st merevaiguvärvi, tumepruunid või rohelised kotid või alumiiniumfoolium). Infusioonivoolikut ei pea valguse eest kaitsma.
- Infundeerige lahjendatud lahus toatemperatuuril (20 °C...25 °C) 1 tunni jooksul kiirusel 50 ml/h. Hoidke valguse eest kaitstult. Soovitatav on kasutada PVC-st (DEPH-d sisaldav või mittesisaldav), polüolefiinist (polüpropüleen ja/või polüetüleen) või polübutadieenist valmistatud infusioonivoolikuid.

**BESPONSA**t ei tohi segada ega infundeerida koos muude ravimitega.

BESPONSA säilitusajad ning manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise tingimused on toodud tabelis 8.

**Tabel 8. Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud BESPONSA lahuse säilitusajad ja –tingimused**

← Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi <sup>a</sup> →		
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus	Lahjendatud lahus	
	Pärast lahjendamise algust	Manustamine
Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb kasutada kohe või pärast lahuse hoidmist külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.	Lahjendatud lahus tuleb ära kasutada kohe, kui seda on hoitud toatemperatuuril (20 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.	Kui lahjendatud lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C), tuleb sel lasta ligikaudu 1 tund enne manustamist toatemperatuuril (20 °C...25 °C) seista. Lahjendatud lahus tuleb manustada toatemperatuuril (20 °C...25 °C) 1-tunnise infusioonina kiirusel 50 ml/h. Hoida valguse eest kaitstult.

<sup>a</sup> Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi.

#### Hävitamine

BESPONSA on ainult ühekordseks kasutamiseks.

Kasutamata ravimpreparaat või jäätmematerjal tuleb hävitada vastavalt kohalikele nõuetele.

#### **7. MÜÜGILOA HOIDJA**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

#### **8. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/17/1200/001

#### **9. ESMASE MÜÜGILOA VÄLJASTAMISE/MÜÜGILOA UUENDAMISE KUUPÄEV**

Müügiloa esmase väljastamise kuupäev: 29. juuni 2017  
Müügiloa viimase uuendamise kuupäev: 16. veebruar 2022

#### **10. TEKSTI LÄBIVAATAMISE KUUPÄEV**

Täpne teave selle ravimpreparaadi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel:  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II LISA**

- A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**
- B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**
- C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**
- D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

## **A. BIOLOOGILISE TOIMEAINE TOOTJA JA RAVIMIPARTII KASUTAMISEKS VABASTAMISE EEST VASTUTAV TOOTJA**

### Bioloogilise toimeaine tootja nimi ja aadress

Wyeth Pharmaceutical Division, of Wyeth Holdings LLC,  
401 North Middletown Road,  
Pearl River, New York 10965  
Ameerika Ühendriigid

### Ravimipartii kasutamiseks vabastamise eest vastutava tootja nimi ja aadress

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

## **B. HANKE- JA KASUTUSTINGIMUSED VÕI PIIRANGUD**

Piiratud tingimustel väljastatav retseptiravim (vt I lisa: Ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

## **C. MÜÜGILOA MUUD TINGIMUSED JA NÕUDED**

### **• Perioodilised ohutusaruanded**

Nõuded asjaomase ravimi perioodiliste ohutusaruannete esitamiseks on sätestatud direktiivi 2001/83/EÜ artikli 107c punkti 7 kohaselt liidu kontrollpäevade loetelus (EURD loetelu) ja iga hilisem uuendus avaldatakse Euroopa ravimite veebiportaalis.

## **D. RAVIMPREPARAADI OHUTU JA EFEKTIIVSE KASUTAMISE TINGIMUSED JA PIIRANGUD**

### **• Riskijuhtimiskava**

Müügiloa hoidja peab nõutavad ravimiohutuse toimingud ja sekkumismeetmed läbi viima vastavalt müügiloa taotluse moodulis 1.8.2 esitatud kokkulepitud riskijuhtimiskavale ja mis tahes järgmistele ajakohastatud riskijuhtimiskavadele.

Ajakohastatud riskijuhtimiskava tuleb esitada:

- Euroopa Raviameti nõudel;
- kui muudetakse riskijuhtimissüsteemi, eriti kui saadakse uut teavet, mis võib oluliselt mõjutada riski/kasu suhet, või kui saavutatakse oluline (ravimiohutuse või riski minimeerimise) eesmärk.

**III LISA**  
**PAKENDI MÄRGISTUS JA INFOLEHT**

## **A. PAKENDI MÄRGISTUS**

## VÄLISPAKENDIL PEAVAD OLEMA JÄRGMISED ANDMED

### VÄLISPAKEND

#### 1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS

BESPONSA 1 mg infusioonilahuse kontsentradi pulber  
inotuzumabosogamitsiin

#### 2. TOIMEAINE(TE) SISALDUS

Üks vial sisaldab 1 mg inotuzumabosogamitsiini.  
Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab üks vial 0,25 mg/ml inotuzumabosogamitsiini.

#### 3. ABIAINED

Sahharoos  
Polüsorbaat 80  
Naatriumkloriid  
Trometamiin

#### 4. RAVIMVORM JA PAKENDI SUURUS

Infusioonilahuse kontsentradi pulber  
1 vial  
1 mg

#### 5. MANUSTAMISVIIS JA -TEE(D)

Enne ravimi kasutamist lugege pakendi infolehte.  
**Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist.**  
Ainult ühekordseks kasutamiseks.

#### 6. ERIHOIATUS, ET RAVIMIT TULEB HOIDA LASTE EEST VARJATUD JA KÄTTESAAMATUS KOHAS

Hoida laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

#### 7. TEISED ERIHOIATUSED (VAJADUSEL)

#### 8. KÕLBLIKKUSAEG

Kõlblik kuni

**9. SÄILITAMISE ERITINGIMUSED**

Hoida külmkapis.

**Mitte lasta külmuda.**

Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.

**10. ERINÕUDED KASUTAMATA JÄÄNUD RAVIMPREPARAADI VÕI SELLEST  
TEKKINUD JÄÄTMEMATERJALI HÄVITAMISEKS, VASTAVALT  
VAJADUSELE**

**11. MÜÜGILOA HOIDJA NIMI JA AADDRESS**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

**12. MÜÜGILOA NUMBER**

EU/1/17/1200/001

**13. PARTII NUMBER**

Partii nr

**14. RAVIMI VÄLJASTAMISTINGIMUSED**

**15. KASUTUSJUHEND**

**16. TEAVE BRAILLE' KIRJAS (PUNKTKIRJAS)**

Põhjendus Braille' mitte lisamiseks.

**17. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – 2D- vöötкод**

Lisatud on 2D-vöötкод, mis sisaldab ainulaadset identifikaatorit.

**18. AINULAADNE IDENTIFIKAATOR – INIMLOETAVAD ANDMED**

PC  
SN  
NN

**MINIMAALSED ANDMED, MIS PEAVAD OLEMA VÄIKESEL VAHETUL  
SISEPAKENDIL**

**VIAAL**

**1. RAVIMPREPARAADI NIMETUS JA MANUSTAMISTEE(D)**

BESPONSA 1 mg kontsentradi pulber  
inotuzumabosogamitsiin

**Intravenoosne pärast manustamiskõlblikuks muutmist ja lahjendamist**

**2. MANUSTAMISVIIS**

Ainult ühekordseks kasutamiseks.

**3. KÕLBLIKKUSAEG**

EXP

**4. PARTII NUMBER**

Lot

**5. PAKENDI SISU KAALU, MAHU VÕI ÜHIKUTE JÄRGI**

**6. MUU**

## **B. PAKENDI INFOLEHT**



## Pakendi infoleht: teave kasutajale

### BESPONSA 1 mg infusioonilahuse kontsentraadi pulber inotuzumabosogamitsiin

#### Enne ravimi kasutamist lugege hoolikalt infolehte, sest siin on teile vajalikku teavet.

- Hoidke infoleht alles, et seda vajadusel uuesti lugeda.
- Kui teil on lisaküsimusi, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.
- Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Vt lõik 4.

#### Infolehe sisukord

1. Mis ravim on BESPONSA ja milleks seda kasutatakse
2. Mida on vaja teada enne BESPONSA kasutamist
3. Kuidas BESPONSA-t manustatakse
4. Võimalikud kõrvaltoimed
5. Kuidas BESPONSA-t säilitada
6. Pakendi sisu ja muu teave

#### 1. Mis ravim on BESPONSA ja milleks seda kasutatakse

BESPONSA toimeaine on inotuzumabosogamitsiin. See kuulub ravimite rühma, mis on suunatud kasvajakudede vastu. Neid ravimeid kutsutakse kasvajakavastasteks aineteks.

BESPONSA-t kasutatakse ägeda lümfoblastleukeemia raviks täiskasvanutel. Äge lümfoblastleukeemia on verevähk, millega kaasneb vere valgeliblede vohamine. BESPONSA on näidustatud ägeda lümfoblastleukeemia raviks täiskasvanud patsientidele, kellel eelnevalt kasutatud raviviisid ei ole tulemusi andnud.

BESPONSA toimib kinnitades rakkudele, mille koostises on valk nimetusega CD22. Seda valku leidub lümfoblastleukeemia rakkudes. Pärast lümfoblastleukeemia rakkudele kinnitumist toimetab ravim rakkudesse ainet, mis häirib raku DNA-d ja lõpuks hävitab raku.

#### 2. Mida on vaja teada enne BESPONSA kasutamist

##### BESPONSA-t ei tohi kasutada

- kui olete inotuzumabosogamitsiini või selle ravimi mis tahes koostisosade (loetletud lõigus 6) suhtes allergiline;
- kui teil on varem diagnoositud raske venooklusiivne haigus (seisund, mille tagajärjel maksaveresooned kahjustuvad ning ummistuvad verehüüvetega) või põete kroonilist venooklusiivset haigust;
- kui põete tõsist kroonilist maksahaigust, nt tsirroosi (seisund, kus maksafunktsioon on häiritud pikaajalise kahjustuse tõttu), sõlmilist regeneratiivset hüperplaasiat (seisund, mille nähud ja sümptomid viitavad portaalhüpertensioonile ning mis võib olla tingitud ravimite kroonilisest kasutamisest), aktiivset hepatiiti (haigus, mis avaldub maksapõletikuna).

#### Hoiatused ja ettevaatusabinõud

Enne BESPONSA teile manustamist pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega, kui:

- teil on olnud probleeme maksaga või maksahaiguseid või teil esineb nähte ja sümptomeid, mis viitavad raskele haigusseisundile nimetusega hepaatiline venooklusiivne haigus, mille tagajärjel maksaveresooned kahjustuvad ning ummistuvad verehüüvetega. Venooklusiivne maksahaigus võib olla surmaga lõppev ning sellega kaasneb kiire kehakaalu langus, valu kõhu ülemises

parempoolses küljes, maksa mõõtmete suurenemine, vedelikupeetus, millega kaasneb kõhu pundumine, ning bilirubiini ja/või maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsid (võib tekitada naha ja silmade kollasust). See seisund võib tekkida BESPONSAGA ravi ajal või pärast sellele järgnevat tüvirakkude siirdamist. Tüvirakkude siirdamine on protseduur, mille käigus siirdatakse teie vereringesse teise inimese tüvirakke (rakud, millest moodustuvad uued vererakud). Seda protseduuri võidakse teha juhul, kui teie haigus allub täielikult ravile;

- teil esineb neutrofiilideks nimetatavate vererakkude arvu vähenemisele (millega võib kaasneda palavik), vere punaliblede, vere valgeliblede, lümfotsüütide või vere koostisse kuuluvate vereliistakute arvu vähenemisele viitavaid nähte või sümptomeid, mis võivad olla muu hulgas infektsiooni teke, palaviku tõus, kergesti tekkivad verevalumid või sagedased ninaverejooksud;
- teil esineb infusiooniga seotud reaktsioonide nähte ja sümptomeid nagu palavik ja külmavärinad või hingamisraskused BESPONSA infusiooni ajal või vahetult pärast seda;
- teil esineb BESPONSA infusiooni ajal või vahetult pärast seda tuumori lüüsi sündroomiks nimetatud haigusseisundi nähte ja sümptomeid, mis võivad olla seotud sümptomitega kõhus ja soolestikus (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus), südames (nt rütmihäired), neerudes (nt uriinihulga vähenemine, veri uriinis) ja närvides/lihastes (nt lihasetõmbused, -nõrkus, -krambid);
- teil on esinenud või on kalduvus QT intervalli piknemisele (muutus südame elektrilises aktiivsuses, mis võib põhjustada tõsisid kõrvalekaldeid südame töös), võtate ravimeid, mis teadaolevalt pikendavad QT intervalli ja/või teil on kõrvalekaldeid elektrolüütide (nt kaltsium, magneesium, kaalium) sisalduses;
- teil esineb amülaasiks või lipaasiks nimetatavate ensüümide aktiivsuse suurenemist, mis võib viidata probleemidele kõhunäärme või maksaga ja sapipõie või sapijuhadega.

**Õelge oma arstile, apteekrile või meditsiiniõele viivitamatult**, kui te rasestute BESPONSA raviperioodil või kuni 8 kuud pärast ravi lõppu.

Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, et jälgida BESPONSAGA ravi ajal teie verepilti. Vt lisaks lõik 4.

Ravi ajal, eriti esimestel päevadel pärast ravi alustamist, võib teie vere valgeliblede arv tõsiselt langeda (neutropeenia), millega võib kaasneda palavik (febriilne neutropeenia).

Ravi ajal, eriti esimestel päevadel pärast ravi alustamist, võib teil esineda maksaensüümide aktiivsuse tõus. Arst teeb teile regulaarselt vereanalüüse, et jälgida BESPONSAGA ravi ajal teie maksaensüümide aktiivsust.

Ravi BESPONSAGA võib põhjustada QT intervalli piknemist (muutus südame elektrilises aktiivsuses, mis võib põhjustada tõsisid kõrvalekaldeid südame töös). Arst teeb teile enne BESPONSA esimese annuse manustamist ja regulaarselt ravi jooksul elektrokardiogramme (EKG) ja võtab vereproove elektrolüütide (nt kaltsium, magneesium, kaalium) sisalduse hindamiseks. Vt lisaks lõik 4.

Pärast ravi BESPONSAGA jälgib teie arst teid ka tuumori lüüsi sündroomi nähtude ja sümptomite osas. Vt lisaks lõik 4.

## **Lapsed ja noorukid**

BESPONSA ei tohi kasutada lastel ega alla 18-aastastel noorukitel, kuna selle populatsiooni kohta on andmed piiratud.

## **Muud ravimid ja BESPONSA**

Teatage oma arstile või apteekrile, kui te kasutate, olete hiljuti kasutanud või kavatsete kasutada mis tahes muid ravimeid, sh käsimüügiravimid ja taimsed preparaadid.

## **Rasedus, imetamine ja viljakus**

Kui te olete rase, imetate või arvate end olevat rase või kavatsete rasestuda, pidage enne selle ravimi kasutamist nõu oma arsti või meditsiiniõega.

### Rasestumisvastased vahendid

Rasestumist ja lapse eostamist tuleb vältida. Naised peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 8 kuud pärast viimase raviannuse saamist. Mehed peavad kasutama tõhusaid rasestumisvastaseid vahendeid ravi ajal ja vähemalt 5 kuud pärast viimase raviannuse saamist.

### Rasedus

BESPONSA toime rasedatele ei ole teada, kuid BESPONSA toimemehhanismi põhjal võib eeldada, et ravim kahjustab teie loodet. BESPONSA-t ei tohi raseduse ajal kasutada, v.a juhul, kui arst peab seda teile kõige sobivamaks ravimiks.

Teavitage viivitamatult oma arsti, kui te rasestute või teie partner rasestub selle ravimiga ravimise ajal.

### Fertiilsus

Mehi ja naisi tuleb enne ravi nõustada viljakuse säilitamise osas.

### Imetamine

Kui vajate ravi BESPONSAga, peate loobuma imetamisest ravi ajal ja vähemalt 2 kuud pärast ravi. Pidage nõu oma arstiga.

## **Autojuhtimine ja masinatega töötamine**

Kui tunnete end ebataavaliselt väsinuna (see on BESPONSA väga sage kõrvaltoime), ärge juhtige autot ega käsitsege masinaid.

## **BESPONSA sisaldab naatriumi**

See ravim sisaldab vähem kui 1 mmol (23 mg) naatriumi 1 mg inotuzumabosogamitsiin kohta, see tähendab põhimõtteliselt „naatriumivaba“.

## **3. Kuidas BESPONSA-t manustatakse**

Kasutage seda ravimit alati täpselt nii, nagu arst, apteeker või meditsiiniõde on teile selgitanud. Kui te ei ole milleski kindel, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

### **Kuidas BESPONSA-t manustatakse**

- Arst määrab teile sobiva annuse.
- Arst või meditsiiniõde manustab BESPONSA-t otse teie veeni (intravenoosne infusioon), protseduur kestab üks tund.
- Nädalas manustatakse korraga üks annus ja iga ravitsükli ajal manustatakse kolm annust.
- Kui ravim toimib ning teile siirdatakse pärast seda tüvirakke (vt lõik 2), võidakse teile määrata kaks või kuni 3 ravitsükli.
- Kui ravim toimib ning teile ei siirdata pärast seda tüvirakke (vt lõik 2), võidakse teile määrata kuni 6 ravitsükli.
- Kui teil ei teki kolme tsükli jooksul ravivastust, ravi lõpetatakse.

- Kui teil tekib BESPONSA kasutamise ajal teatud kõrvaltoimeid, võib arst teie annust muuta, ravi ajutiselt katkestada või lõpetada.
- Arst võib teie annust langetada sõltuvalt sellest, kuidas te ravimile reageerite.
- Ravi ajal teeb arst teile vereanalüüse kõrvaltoimete ja ravivastuse kontrollimiseks.

Kui teil on lisaküsimusi selle ravimi kasutamise kohta, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega.

#### **Ravimid, mida antakse enne ravi BESPONSAga**

Enne ravi BESPONSAga antakse teile ravimeid (eelravimid), mis aitavad vähendada infusioonireaktsioone ja muid võimalikke kõrvaltoimeid. Nende hulka võivad muu hulgas kuuluda kortikosteroidid (nt deksametasoon), antipüreetikumid (palavikualandajad) ja antihistamiinid (allergilisi reaktsioone vähendavad ravimid).

Teile võidakse enne BESPONSAga ravi alustamist anda ravimeid ja manustada vedelikke, kuna see aitab vältida tuumori lüüsi sündroomi teket. Tuumori lüüsi sündroomi seostatakse erinevate sümptomitega kõhus ja soolestikus (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus), südames (nt rütmihäired), neerudes (nt uriinihulga vähenemine, veri uriinis) ja närvides/lihastes (nt lihasetõmbused, -nõrkus, -krambid).

#### **4. Võimalikud kõrvaltoimed**

Nagu kõik ravimid, võib ka see ravim põhjustada kõrvaltoimeid, kuigi kõigil neid ei teki. Mõned neist kõrvaltoimetest võivad olla tõsised.

**Teavitage oma arsti viivitamatult**, kui teil tekivad ükskõik millise alltoodud tõsise kõrvaltoime nähud või sümptomid:

- infusiooniga seotud reaktsioonid (vt lõik 2); nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad: palavik ja külmavärinad või hingamisraskused BESPONSA infusiooni ajal või vahetult pärast seda.
- venooklusiivne maksahaigus (vt lõik 2); nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad: kiire kehakaalu langus, valu kõhu ülemises parempoolses küljes, maksa mõõtmete suurenemine, vedelikupeetus, millega kaasneb kõhu pundumine, ning bilirubiini ja/või maksaensüümide aktiivsuse tõus vereanalüüsides (võib tekitada naha ja silmade kollasust).
- neutrofiilideks nimetatavate vererakkude arvu vähenemine (millega võib kaasneda palavik), vere punaliblede, vere valgeliblede, lümfotsüütide või vere koostisse kuuluvate vereliistakute arvu vähenemine (vt lõik 2); nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad: infektsiooni teke, või palaviku tõus või kergesti tekkivad verevalumid või sagedased ninaverejooksud.
- tuumori lüüsi sündroom (vt lõik 2); haigusseisundi nähud ja sümptomid võivad olla seotud erinevate sümptomitega kõhus ja soolestikus (nt iiveldus, oksendamine, kõhulahtisus), südames (nt rütmihäired), neerudes (nt uriinihulga vähenemine, veri uriinis) ja närvides/lihastes (nt lihasetõmbused, -nõrkus, -krambid).
- QT intervalli pikenemine (vt lõik 2); nähtude ja sümptomite hulka kuuluvad: muutus südame elektrilises aktiivsuses, mis võib põhjustada tõsiseid südame rütmihäireid. Teavitage oma arsti, kui teil tekivad sellised sümptomid nagu pearinglus, peapööritus või minestamine.

Muud kõrvaltoimed võivad olla järgmised:

**Väga sage:** võib esineda enam kui ühel inimesel 10-st

- infektsioonid;
- vere valgeliblede vähenenud arv, mis võib põhjustada üldist nõrkustunnet ja kalduvust infektsioonide tekkeks;
- lümfotsüütide (teatud vere valgelibled) vähenenud arv, mis võib põhjustada kalduvust infektsioonide tekkeks;

- vere punaliblede vähenenud arv, mis võib põhjustada nõrkustunnet ja hingeldust;
- söögiisu langus;
- peavalu;
- verejooks;
- ülakõhuvalu;
- oksendamine;
- kõhulahtisus;
- iiveldus;
- suupõletik;
- kõhukinnisus;
- bilirubiini sisalduse suurenemine, mis võib põhjustada naha, silmade ja muude kudede kollakaks värvumist;
- palavik;
- külmavärinad;
- väsimus;
- maksaensüümide aktiivsuse tõus veres (võib viidata maksakahjustusele).

**Sage:** võib esineda kuni ühel inimesel 10-st

- erinevat tüüpi vererakkude arvu vähenemine;
- kusihaape liigsisaldus veres;
- liigse vedeliku kogunemine kõhuõõnde;
- ülakõhuturse;
- muutused südame rütmis (võivad olla nähtavad elektrokardiogrammil);
- amülaasi (ensüüm, mis on vajalik tärkliste seedimiseks ja suhkruks konverteerimiseks) ebatavaliselt suur sisaldus veres;
- lipaaside (toitainetega omandatud rasva töötlemiseks vajalik ensüüm) ebatavaliselt suur sisaldus veres;
- ülitundlikkus.

### **Kõrvaltoimetest teatamine**

Kui teil tekib ükskõik milline kõrvaltoime, pidage nõu oma arsti, apteekri või meditsiiniõega. Kõrvaltoime võib olla ka selline, mida selles infolehes ei ole nimetatud. Kõrvaltoimetest võite ka ise teatada riikliku teavitussüsteemi (vt [V lisa](#)) kaudu. Teatades aitate saada rohkem infot ravimi ohutusest.

## **5. Kuidas BESPONSAt säilitada**

Hoidke seda ravimit laste eest varjatud ja kättesaamatus kohas.

Ärge kasutage seda ravimit pärast kõlblikkusaega, mis on märgitud viaali sildil ja karbil pärast „Kõlblik kuni/EXP”. Kõlblikkusaja lõpp viitab selle kuu viimasele päevale.

### Avamata viaal

- Hoida külmkapis (2 °C...8 °C).
- Hoida originaalkarbis, valguse eest kaitstult.
- Mitte lasta külmuda.

### Manustamiskõlblikuks muudetud lahus

- Kasutada kohe või hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi.
- Hoida valguse eest kaitstult.
- Mitte lasta külmuda.

### Lahjendatud lahus

- Kasutada kohe või hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C).

Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi.

- Hoida valguse eest kaitstult.
- Mitte lasta külmuda.

Seda ravimit tuleb enne manustamist visuaalselt kontrollida võõrosakeste ja värvimuutuse osas. Võõrosakeste või värvimuutuse täheldamisel ei tohi seda kasutada.

Ärge visake ravimeid kanalisatsiooni ega olmejäätmete hulka. Küsige oma arstilt, kuidas hävitada ravimeid, mida te enam ei kasuta. Need meetmed aitavad kaitsta keskkonda.

## **6. Pakendi sisu ja muu teave**

### **Mida BESPONSA sisaldab**

- Toimeaine on inotuzumabosogamitsiin. Üks vial sisaldab 1 mg inotuzumabosogamitsiini. Pärast manustamiskõlblikuks muutmist sisaldab 1 ml lahust 0,25 mg inotuzumabosogamitsiini.
- Teised koostisosad on sahharoos, polüsorbaat 80, naatriumkloriid ja trometamiin (vt lõik 2).

### **Kuidas BESPONSA välja näeb ja pakendi sisu**

BESPONSA on infusioonilahuse kontsentraadi pulber (kontsentraadi pulber).

Üks pakend BESPONSAt sisaldab:

- 1 klaasvial, milles on valge kuni valkjas lüofiliseeritud (paakunud) pulber.

### **Müügiloa hoidja**

Pfizer Europe MA EEIG  
Boulevard de la Plaine 17  
1050 Brüssel  
Belgia

### **Tootja**

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

Lisaküsimuste tekkimisel selle ravimi kohta pöörduge palun müügiloa hoidja kohaliku esindaja poole:

**Belgique/België/Belgien**  
**Luxembourg/Luxemburg**  
Pfizer NV/SA  
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

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

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

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

**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 A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**Latvija**

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

**Malta**

Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

**Nederland**

Pfizer bv  
Tel: +31 (0)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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Muud teabeallikad

Täpne teave selle ravimi kohta on Euroopa Ravimiameti kodulehel: <http://www.ema.europa.eu>.  
Samuti on seal viited teistele kodulehtedele harvaesinevate haiguste ja ravi kohta.

See infoleht on kõigis EL/EMPi keeltes Euroopa Ravimiameti kodulehel.

Järgmine teave on ainult tervishoiutöötajatele. Täieliku informatsiooni saamiseks annustamise ja selle muutmise kohta vt ravimi omaduste kokkuvõte.

### Manustamisviis

BESPONSA on ette nähtud intravenoosseks kasutamiseks. Infusioon tuleb manustada 1 tunni jooksul.

BESPONSA ei tohi manustada intravenoosse süste ega boolusena.

BESPONSA tuleb enne kasutamist muuta manustamiskõlblikuks ja lahjendada.

BESPONSA tuleb manustada 3...4-nädalaste tsüklitena.

Patsientidel, kellel seisab ees hematopoeetiliste tüvirakkude siirdamine (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT), on ravi soovitatav kestus 2 tsükli. Kolmandat tsükli võib kaaluda patsientidel, kes ei saavuta pärast kahte tsükli CR/CRi koos MRD kadumisega. Patsientidele, kes ei jätka HSCT-ga, võib manustada kuni 6 tsükli. Kõigil patsientidel, kes ei saavuta kolme ravitsükliga CR/CRi, tuleb ravi lõpetada (vt ravimi omaduste kokkuvõte, lõik 4.2).

Allolevas tabelis on toodud soovitatavad manustamisskeemid.

Esimese tsükli ajal on soovitatav annus kõigile patsientidele 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>).

1. tsükkel kestab 3 nädalat, kuid selle võib pikendada neljale nädalale, kui patsient saavutab CR või CRi ja/või toksilisusest taastumise võimaldamiseks.

Järgmiste tsüklite ajal on soovitatav annus 1,5 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) patsientidele, kes saavutasid CR/CRi või 1,8 mg/m<sup>2</sup> tsükli kohta, manustatuna kolme eraldi annusena 1. päeval (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ja 15. päeval (0,5 mg/m<sup>2</sup>) patsientidele, kes ei saavuta CR/CRi. Järgnevate tsüklite kestus on 4 nädalat.

<b>1. tsükli ja järgnevate tsüklite manustamisskeem sõltuvalt ravivastusest</b>			
	<b>1. päev</b>	<b>8. päev<sup>a</sup></b>	<b>15. päev<sup>a</sup></b>
<b>1. tsükli manustamisskeem</b>			
<b>Kõik patsiendid</b>			
Annus (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Tsükli kestus	21 päeva <sup>b</sup>		
<b>Järgnevate tsüklite manustamisskeem sõltuvalt ravivastusest</b>			
<b>Patsiendid, kes saavutasid CR<sup>c</sup> või CRi<sup>d</sup></b>			
Annus (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Tsükli kestus	28 päeva <sup>e</sup>		
<b>Patsiendid, kes ei saavutanud CR<sup>c</sup> või CRi<sup>d</sup></b>			
Annus (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Tsükli kestus	28 päeva <sup>e</sup>		

Lühendid: ANC = neutrofiilide absoluutarv, CR = täielik remissioon, CRi = täielik remissioon osalise hematoloogilise taastumisega.



- <sup>a</sup> ±2 päeva (annuste vahele peab jääma vähemalt 6 päeva).
- <sup>b</sup> Patsientidel, kes saavutavad CR/CRi ja/või toksilisusest taastumise võimaldamiseks võib tsükli kestust pikendada kuni 28 päevani (st 21. päevast algab 7-päevane ravivaba paus).
- <sup>c</sup> CR väärtust määratletakse järgmiselt: < 5% blaste luuüdis ja leukeemiliste blastide puudumine perifeerses veres, perifeerse verepildi täielik taastumine (trombotsüütide arv  $\geq 100 \times 10^9/l$  ja neutrofiilide absoluutarv  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) ning mis tahes ekstramedullaarse haiguse taandumine.
- <sup>d</sup> CRi väärtust määratletakse järgmiselt: < 5% blaste luuüdis ja leukeemiliste blastide puudumine perifeerses veres, perifeerse verepildi osaline taastumine (trombotsüütide arv  $< 100 \times 10^9/l$  ja/või neutrofiilide absoluutarv  $< 1 \times 10^9/l$ ) ning mis tahes ekstramedullaarse haiguse taandumine.
- <sup>e</sup> 7-päevane ravivaba intervall, mis algab 21. päeval.

### Manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise juhised

Manustamiskõlblikuks muutmisel ja lahjendamisel tuleb kasutada sobivat aseptilist meetodit. Inotuzumabosogamitsiin (mille tihedus on 1,02 g/ml temperatuuril 20 °C) on valgustundlik ja seda tuleb manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise ajal kaitsta ultravioletvalguse eest.

Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi.

#### *Manustamiskõlblikuks muutmine*

- Arvutage välja vajalik arv BESPONSA annuseid (mg) ja viaale.
- Muutke iga 1 mg pulbri sisaldusega viaal 4 ml süsteveega manustamiskõlblikuks; selle tulemusel saate ühekordseks kasutamiseks ettenähtud BESPONSA lahuse kontsentratsiooniga 0,25 mg/ml.
- Lahustamise hõlbustamiseks keerutage viaali õrnalt. Ärge raputage.
- Kontrollige manustamiskõlblikuks muudetud lahust võõrosakeste ja värvimuutuse osas. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust peab olema läbipaistev või kergelt hägune, värvitu ja ilma nähtavate võõrosakesteta. Lahust ei tohi kasutada, kui seal esineb osakesi või värvi muutust.
- BESPONSA ei sisalda bakteriostaatilisi säilitusaineid. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb kohe ära kasutada. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei saa kohe kasutada, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

#### *Lahjendamine*

- Arvutage patsiendi kehapindala alusel välja, kui palju manustamiskõlblikuks muudetud lahust on vaja sobiva annuse saamiseks. Tõmmake see kogus viaali(de)st süstlaga välja. Hoidke valguse eest kaitstult. Visake viaali alles jäänud manustamiskõlblikuks muudetud lahust ära.
- Lisage manustamiskõlblikuks muudetud lahust infusioonikotis olevale naatriumkloriidi 9 mg/ml (0,9%) lahusele. Lõplik nominaalmaht peab olema 50 ml. Lõppkontsentratsioon peab olema vahemikus 0,01...0,1 mg/ml. Hoidke valguse eest kaitstult. Soovitav on kasutada polüvinüülkloriidist (PVC) (di(2-etiülheksüül)ftalaati [DEPH] sisaldav või mittesisaldav), polüolefiinist (polüpropüleen ja/või polüetüleen) või etüleenvinüülatsetaadist (EVA) infusioonikotti.
- Lahjendatud lahuse segamiseks võib infusioonikotti ettevaatlikult keerutada. Ärge raputage.
- Lahjendatud lahust tuleb kohe ära kasutada, hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi. Hoidke valguse eest kaitstult ja ärge laske külmuda.

#### *Manustamine*

- Kui lahjendatud lahust hoitakse külmkapis (2 °C...8 °C), tuleb sel lasta ligikaudu 1 tund enne

manustamist toatemperatuuril (20 °C...25 °C) seista.

- Lahjendatud lahust ei ole vaja filtreerida. Kui lahjendatud lahust siiski filtreeritakse, on soovitatav kasutada polüetersulfoonist (PES), polüvinüüldieenfluoriidist (PVDF) või hüdrofiilsest polüsulfoonist (HPS) valmistatud filtreid. Nailonist või tselluloosestrite (MCE) segust valmistatud filtrite kasutamine on keelatud.
- Infusiooni ajal kaitske intravenooset kotti valguse eest ultraviolettkiirgust blokeeriva kattega (st merevaiguvärvi, tumepruunid või rohelised kotid või alumiiniumfoolium). Infusioonivoolikut ei pea valguse eest kaitsma.
- Lahjendatud lahus tuleb infundeerida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) 1 tunni jooksul kiirusel 50 ml/h. Hoidke valguse eest kaitstult. Soovitatav on kasutada PVC-st (DEPH-d sisaldav või mittesisaldav), polüolefiinist (polüpropüleen ja/või polüetüleen) või polübutadieenist valmistatud infusioonivoolikuid.

BESPONSA ei tohi segada ega infundeerida koos muude ravimitega.

BESPONSA säilitusajad ning manustamiskõlblikuks muutmise, lahjendamise ja manustamise tingimused on toodud allpool.

### Manustamiskõlblikuks muudetud ja lahjendatud BESPONSA lahuse säilitusajad ja -tingimused

← Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi <sup>a</sup> →		
Manustamiskõlblikuks muudetud lahus	Lahjendatud lahus	
	Pärast lahjendamise algust	Manustamine
Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb kasutada kohe või pärast lahuse hoidmist külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.	Lahjendatud lahust tuleb ära kasutada kohe, kui seda on hoitud toatemperatuuril (20 °C...25 °C), või külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt 8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult. Mitte lasta külmuda.	Kui lahjendatud lahust on hoitud külmkapis (2 °C...8 °C), tuleb sel lasta ligikaudu 1 tund enne manustamist toatemperatuuril (20 °C...25 °C) seista. Lahjendatud lahust tuleb manustada toatemperatuuril (20 °C...25 °C) 1-tunnise infusioonina kiirusel 50 ml/h. Hoida valguse eest kaitstult.

<sup>a</sup> Manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi.

### Säilitamistingimused ja kõlblikusaeg

*Avamata viaalid*

5 aastat.

*Manustamiskõlblikuks muudetud lahus*

BESPONSA ei sisalda bakteriostaatilisi säilitusaineid. Manustamiskõlblikuks muudetud lahust tuleb kasutada kohe ära kasutada. Kui manustamiskõlblikuks muudetud lahust ei saa kohe kasutada, võib seda hoida külmkapis (2 °C...8 °C) kuni 4 tundi. Hoida valguse eest kaitstult ja mitte lasta külmuda.

*Lahjendatud lahus*

Lahjendatud lahust tuleb kasutada kohe ära kasutada või hoida toatemperatuuril (20 °C...25 °C) või külmkapis (2 °C...8 °C). Manustamiskõlblikuks muutmisest manustamise lõpuni võib jääda maksimaalselt

8 tundi, kusjuures manustamiskõlblikuks muutmise ja lahjendamise vahele võib jääda kuni 4 tundi.  
Hoida valguse eest kaitstult ja mitte lasta külmuda.