

**I. MELLÉKLET**  
**ALKALMAZÁSI ELŐÍRÁS**

## 1. A GYÓGYSZER NEVE

BESPONSA 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz

## 2. MINŐSÉGI ÉS MENNYISÉGI ÖSSZETÉTEL

1 mg inotuzumab-ozogamicint tartalmaz injekciós üvegenként.

Feloldás után (lásd 6.6 pont) 1 ml oldat 0,25 mg inotuzumab-ozogamicint tartalmaz.

Az inotuzumab-ozogamicin olyan antitest-hatóanyag konjugátum (ADC), amely rekombináns, humanizált, IgG4- $\kappa$ , CD22-célzott (rekombináns DNS-technológiával, kínai hörcsög ovariumsejtekben termelt) monoklonális antitestből és az ehhez kovalensen kapcsolt N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazidból áll.

A segédanyagok teljes listáját lásd a 6.1 pontban.

## 3. GYÓGYSZERFORMA

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

Fehér vagy törtfehér liofilizált pogácsa vagy por.

## 4. KLINIKAI JELLEMZŐK

### 4.1 Terápiás javallatok

A BESPONSA monoterápiaként relabáló vagy refrakter, CD22-pozitív, éretlen B-sejtes, akut lymphoblastos leukaemiában (ALL) szenvedő felnőtt betegek kezelésére javallott. A BESPONSA monoterápiaként Philadelphia-kromoszóma-pozitív (Ph<sup>+</sup>) relabált vagy refrakter éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő felnőtt betegeknél akkor javallott, ha már legalább 1 tirozin-kináz-inhibitorral (TKI) végzett kezelés sikertelen volt.

### 4.2 Adagolás és alkalmazás

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

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

A keringő lymphoblastokkal rendelkező betegek esetén hidroxikarbamid, szteroidok és/vagy vinkrisztin kombinációjával a perifériás blasztok számának  $\leq 10\ 000/\text{mm}^3$ -re történő csökkentése javasolt az első adag előtt.

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

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

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

## Adagolás

A BESPONSZA alkalmazását 3-4 hetes ciklusokban kell elvégezni.

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

A javasolt adagolási rendet az 1. táblázat ismerteti.

Az első ciklus esetében a BESPONSZA javasolt teljes dózisa minden betegnél ciklusonként 1,8 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Az 1. ciklus időtartama 3 hét, ám ez 4 hétre növelhető, ha a beteg eléri a CR vagy CRi állapotát és/vagy szükséges a toxicitás rendeződéséhez.

A további ciklusok esetében a BESPONSZA javasolt teljes dózisa: azoknál a betegeknél, akik eléri a CR/CRi állapotát, ciklusonként 1,5 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>); azoknál a betegeknél, akik nem érik el a CR/CRi állapotát, ciklusonként 1,8 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>). A további ciklusok időtartama 4 hét.

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

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

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

<sup>a</sup> ±2 nap (tartson legalább 6 nap szünetet az adagok között).

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

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

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

<sup>e</sup> 7 napos kezelésmentes időszak indulása a 21. nap után.

## Dózismódosítás

Szükség lehet a BESPONSZA adagjának módosítására az egyéni biztonságosság és tolerálhatóság alapján (lásd 4.4 pont). Egyes gyógyszer okozta mellékhatások kezelése szükségessé teheti az

adagolás felfüggesztését és/vagy a dóziscsökkentést vagy a BESPONSA-kezelés végleges leállítását (lásd 4.4 és 4.8 pont). Ha a dóziscsökkentés BESPONSA-val kapcsolatos toxicitás miatt történik, az adagot nem szabad ismét felemelni.

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

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

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

Rövidítés: ANC = abszolút neutrophilszám.

<sup>a</sup> A dózismódosításhoz használt vérlemezkeszámnak függetlennek kell lennie a vérátömlesztéstől.

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

Nem hematológiai toxicitás	Dózismódosítás(ok)
VOD/SOS vagy egyéb súlyos hepatotoxicitás	Véglegesen állítsa le a kezelést (lásd 4.4 pont).
Az összbilirubin $> 1,5 \times ULN$ és GOT/GPT $> 2,5 \times ULN$	Szakítsa meg az adagolást, amíg az összbilirubin $\leq 1,5 \times ULN$ és a GOT/GPT $\leq 2,5 \times ULN$ értékre nem rendeződik az egyes adagok beadása előtt, kivéve ha az ok Gilbert-kór vagy hemolízis. Véglegesen állítsa le a kezelést, ha az összbilirubin nem rendeződik $\leq 1,5 \times ULN$ értékre vagy a GOT/GPT nem rendeződik $\leq 2,5 \times ULN$ értékre (lásd 4.4 pont).
Infúzió okozta reakció	Szakítsa meg az infúzió beadását, és végezze el a megfelelő orvosi ellátást. Az infúzió okozta reakció súlyosságától függően fontolja meg az infúzió leállítását vagy szteroid- és antihisztamin-kezelés alkalmazását. Súlyos vagy életveszélyes infúzió okozta reakció esetén véglegesen állítsa le a kezelést (lásd 4.4 pont).
$\geq 2$ . fokozatú <sup>a</sup> (BESPONSA-val kapcsolatos) nem hematológiai toxicitás	Szakítsa meg a kezelést a toxicitás súlyosságának 1. fokozatúra vagy a kezelés előtti szintre csökkenéséig, minden egyes adag előtt.

Rövidítések: GPT = alanin-aminotranszferáz; GOT = aszpartát-aminotranszferáz; ULN = a normálérték felső határa; VOD/SOS = venookkluzív betegség/sinusoidális obstrukciós szindróma.

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

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

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

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

Különleges betegcsoportok

*Idősek*

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

*Májkárosodás*

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

*Vesekárosodás*

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

*Gyermekek és serdülők*

A BESPONSZA biztonságosságát és hatásosságát (0 – < 18 éves) gyermekek és serdülők esetében nem igazolták. A jelenleg rendelkezésre álló adatok leírása a 4.8, 5.1 és 5.2 pontban található, de az adagolásra vonatkozóan nem adható ajánlás.

Az alkalmazás módja

A BESPONSZA intravénás alkalmazásra való. Az infúziót 1 óra alatt kell beadni.

A BESPONSA nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában.

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

#### 4.3 Ellenjavallatok

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

#### 4.4 Különleges figyelmeztetések és az alkalmazással kapcsolatos óvintézkedések

##### Nyomonkövethetőség

A biológiai készítmények könnyebb nyomonkövethetősége érdekében az alkalmazott készítmény nevét és gyártási tételszámát egyértelműen kell dokumentálni.

##### Hepatotoxicitás, beleértve a VOD-ot/SOS-t

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

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

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

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

Azoknál a betegeknél, akiknél a szérumbilirubinszintje  $\geq$  ULN a HSCT-kezelést megelőzően, csak akkor végezhető HSCT-kezelés a BESPONSA-kezelést követően, ha gondosan mérlegelésre került annak előny/kockázat aránya. Ha ezek a betegek továbblépnek a HSCT-kezelésre, szorosan monitorozni kell őket a VOS/SOS okozta jelek és tünetek tekintetében (lásd 4.2 pont).

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

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

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

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

Szorosan monitorozni kell a VOD/SOS okozta jeleket és tüneteket minden betegnél, különösen HSCT után. A jelek között előfordulhat a megemelkedett összbilirubinszint, az (esetenként fájdalmas) hepatomegalia, a hirtelen testtömeg-gyarapodás és az ascites. Kizárólag az összbilirubin monitorozásával nem azonosítható minden VOD/SOS által veszélyeztetett beteg. Az összes beteg esetében monitorozni kell a májműködési paramétereket, beleértve a GPT, GOT, összbilirubin és az alkalikus foszfatáz szintjét, minden egyes adag BESPONSA beadása előtt és után. A kóros májműködési paramétereket mutató betegek esetében a májműködési paraméterek gyakoribb monitorozása, és a hepatotoxicitás klinikai jeleinek és tüneteinek gyakoribb megfigyelése javasolt. A HSCT-re kerülő betegek májműködési paramétereit a HSCT utáni első hónapban szorosan, majd azt követően ritkábban kell monitorozni, a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően. A májműködési paraméterek megemelkedése miatt szükségessé válhat a BESPONSA adagolásának megszakítása vagy végleges leállítása (lásd 4.2 pont).

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

#### Myelosuppressio/cytopeniák

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

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

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

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

#### Infúzió okozta reakciók

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

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

A betegeket az infúzió alatt és az infúziót követően legalább 1 órán át szorosan monitorozni kell az infúzió okozta reakciók esetleges megjelenése miatt, beleértve az olyan tüneteket, mint a hypotonia, kipirulás vagy légzési nehézségek. Infúzió okozta reakció esetén meg kell szakítani az infúzió beadását, és a megfelelő orvosi ellátást biztosítani kell. Az infúzió okozta reakció súlyosságától függően meg kell fontolni az infúzió leállítását vagy szteroid-, illetve antihisztamin-kezelés

alkalmazását (lásd 4.2 pont). Súlyos vagy életveszélyes infúzió okozta reakció esetén véglegesen le kell állítani a kezelést (lásd 4.2 pont).

#### Tumorzis-szindróma (TLS)

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

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

A betegeket monitorozni kell a TLS okozta jelek és tünetek tekintetében, és a betegséget a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kezelni.

#### A QT-intervallum megnyúlása

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

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

#### Emelkedett amiláz- és lipázszint

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

Monitorozni kell az amiláz- és a lipázszint esetleges emelkedését. Az esetlegesen kialakuló hepatobiliaris betegséget a standard orvosi gyakorlatnak megfelelően kell kivizsgálni és kezelni.

#### Immunizáció

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

#### Segédanyagok

##### *Nátriumtartalom*

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

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

#### **4.5 Gyógyszerkölcsonhatások és egyéb interakciók**

Interakciós vizsgálatokat nem végeztek (lásd 5.2 pont).

Az inotuzumab-ozogamicin egyidejű alkalmazása a citokróm (CYP) P450, illetve a



uridin-difoszfát-glukuronil-transzferáz (UGT) gyógyszer-metabolizáló enzimek inhibitoraival és induktoraival *in vitro* adatok alapján valószínűleg nem befolyásolja az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid-expozíciót. Mindemellett az inotuzumab-ozogamicin és az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid nem befolyásolja a CYP-enzimek szubsztrátjainak expozícióját, továbbá az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid valószínűleg nem befolyásolja az UGT-enzimek és a fontosabb gyógyszertranszporterek szubsztrátjainak expozícióját.

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

#### **4.6 Termékenység, terhesség és szoptatás**

##### Fogamzóképes korú nők/fogamzásgátlás férfiaknál és nőknél

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

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

##### Terhesség

Az inotuzumab-ozogamicin terhes nőknél történő alkalmazásáról nincsenek adatok. Nem klinikai biztonságossági vizsgálatok eredménye alapján a terhes nőknél alkalmazott inotuzumab-ozogamicin embrió-, illetve magzatkárosító hatású. Az állatokkal végzett vizsgálatok reprodukciós toxicitást igazoltak (lásd 5.3 pont).

A BESPONSA terhesség alatt csak akkor alkalmazható, ha a lehetséges anyai előny felülmúlja a magzati kockázatot. Az inotuzumab-ozogamicin alkalmazásakor terhes, vagy az alkalmazás alatt teherbe eső nőknek, illetve a kezelésben részesülő, terhes partnerrel rendelkező férfi betegeket tájékoztatni kell a lehetséges magzati károsodásról.

##### Szoptatás

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

##### Termékenység

Nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján a férfi és női termékenység zavart szenvedhet az inotuzumab-ozogamicin-kezelés hatására (lásd 5.3 pont). Nincsenek a betegek termékenységére vonatkozó információk. A férfiaknak és nőknek egyaránt tanácsot kell kérni a termékenység megőrzésére vonatkozóan a kezelés előtt.

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

A BESPONSA közepes mértékben befolyásolhatja a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességeket. A betegek fáradtságot tapasztalhatnak a BESPONSA-kezelés alatt (lásd 4.8 pont). Ezért kellő körültekintés javasolt gépjárművek vezetése vagy gépek kezelése esetén.

## 4.8 Nemkívánatos hatások, mellékhatások

### A biztonságossági profil összefoglalása

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

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

### A mellékhatások táblázatos felsorolása

A BESPONSA-kezelésben részesülő, relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő betegeknél jelentett mellékhatásokat az 5. táblázat mutatja be.

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

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

MedDRA szerinti szervrendszeri kategória	Nagyon gyakori	Gyakori
Fertőző betegségek és parazita-fertőzések	Fertőzés (48%) <sup>a</sup> (beleértve a sepsist és bacteriaemiát [17%], gombás fertőzést [9%], alsó légúti fertőzést [12%], felső légúti fertőzést [12%], bakteriális fertőzést [1%], vírusfertőzést [7%], gastrointestinalis fertőzést [4%], bőrfertőzést [4%] is)	
Vérképzőszervi és nyirokrendszeri betegségek és tünetek	Lázas neutropenia (26%) Neutropenia (49%) Thrombocytopenia (51%) Leukopenia (35%) Lymphopenia (18%) Anaemia (36%)	Pancytopenia <sup>b</sup> (2%)
Immunrendszeri betegségek és tünetek		Túlérzékenység (1%)
Anyagcsere- és táplálkozási betegségek és tünetek	Étvágycsökkenés (12%)	Tumorlízis-szindróma (2%) Hyperurikaemia (4%)
Idegrendszeri betegségek és tünetek	Fejfájás (28%)	

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

A mellékhatások között a kezelés során kialakuló, bármilyen okozatú események is találhatóak, amelyek az 1. ciklus 1. napján vagy az után jelentkeztek a BESPONSA utolsó adagjának beadását követő 42. napot megelőzően, de az új rákellenes kezelés megindítása előtt (beleértve a HSCT-kezelést).

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

Rövidítések: ALL = akut lymphoblastos leukaemia; VOD/SOS = venookkluzív májbetegség/sinusoidális obstrukciós szindróma; EKG = elektrokardiogram; GGT = gamma-glutamil-transzferáz; HSCT = haemopoeticus őssejt-transzplantáció.

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

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

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

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

### Egyes kiválasztott mellékhatások leírása

#### *Hepatotoxicitás, beleértve a VOD/SOS-t*

A kulcsfontosságú (pivotális) klinikai vizsgálatban (N = 164) 23 betegnél (14%) számoltak be VOD/SOS előfordulásáról, köztük 5 betegnél (3%) a vizsgálati kezelés vagy a követés során, HSCT-beavatkozás nélkül. A HSCT-re kerülő 79 beteg közül (akik közül 8 további mentőterápiában részesült a BESPONSA-kezelés után, mielőtt megkezdték volna a HSCT-t) VOD/SOS előfordulásáról 18 betegnél (23%) számoltak be. A HSCT után előforduló 18 VOD/SOS esemény közül öt halálos kimenetelű volt (lásd 5.1 pont).

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

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

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

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

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

#### *Myelosuppressio/cytopeniák*

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

A myelosuppressio/cytopeniák klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

#### *Fertőzések*

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

A fertőzések klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

#### *Vérzés/haemorrhagia*

A pivotális klinikai vizsgálatban (N = 164) vérzéses/haemorrhagiás eseményekről – amelyek többségükben enyhék voltak – 54 betegnél (33%) számoltak be. A konkrét vérzéses/haemorrhagiás események gyakorisága a következő volt: orrvérzés (15%), felső gastrointestinalis vérzés (6%), alsó gastrointestinalis vérzés (4%) és központi idegrendszeri (CNS) vérzés (1%). 3-4. fokozatú vérzéses/haemorrhagiás eseményekről 8/164 betegnél (5%) számoltak be. Egyetlen 5. fokozatú vérzéses/haemorrhagiás eseményről (intraabdominalis haemorrhagiáról) számoltak be.

A vérzéses/haemorrhagiás események klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

#### *Infúzió okozta reakciók*

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

Az infúzió okozta reakciók klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

#### *Tumorkézeltetés-szindróma (TLS)*

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

A TLS klinikai kezelését lásd a 4.4 pontban.

#### *A QT-intervallum megnyúlása*

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

Az EKG és elektrolitszintek rendszeres monitorozását lásd a 4.4 pontban.

#### *Emelkedett amiláz- és lipázszint*

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

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

#### Immunogenitás

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

Az inotuzumab-ozogamicin ITCC-059 klinikai vizsgálatában a relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél (N = 51) az inotuzumab-ozogamicin elleni ADA-k incidenciája 0% volt.

#### Gyermekek és serdülők

A BESPONSA-t 53,  $\geq 1$  és  $< 18$  éves kor közötti, relabáló vagy refrakter, CD22-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek és serdülő betegnél értékelték az ITCC-059 vizsgálatban (lásd

5.1 pont).

Az ITCC-059 gyermekgyógyászati vizsgálatban a leggyakoribb mellékhatások (> 30%) a thrombocytopenia (60%), pyrexia (52%), anaemia (48%), hányás (48%), neutropenia (44%), fertőzés (44%), haemorrhagia (40%), lázas neutropenia (32%), hányinger (32%), hasi fájdalom (32%) voltak az I. fázisú kohorszban, és a pyrexia (46%), thrombocytopenia (43%), anaemia (43%), hányás (43%), neutropenia (36%), leukopenia (36%), hányinger (32%), fertőzés (32%), emelkedett transzaminázszint (32%) és haemorrhagia (32%) voltak a II. fázisú kohorszban.

Az I. fázisú kohorszban 2/25 betegnél (8,0%) jelentkezett VOD (senkinél sem végeztek transzplantációt), és a II. fázisú kohorszban 6/28 betegnél (21,4%) jelentkezett VOD, és a HSCT-t követően kialakuló VOD aránya 5/18 (27,8% [95%-os CI: 9,69–53,48]) volt. Az I. fázisú kohorszban 8/25 betegnél (32%) és a II. fázisú kohorszban 18/28 (64%) betegnél végeztek a későbbiekben HSCT-t. A HSCT-t követően a nem relapszus miatti mortalitás aránya 2/8 (25%) volt az I. fázisú kohorszban és 5/18 (28%) a II. fázisú kohorszban.

#### Feltételezett mellékhatások bejelentése

A gyógyszer engedélyezését követően lényeges a feltételezett mellékhatások bejelentése, mert ez fontos eszköze annak, hogy a gyógyszer előny/kockázat profilját folyamatosan figyelemmel lehessen kísérni.

Az egészségügyi szakembereket kérjük, hogy jelentsék be a feltételezett mellékhatásokat a hatóság részére az [V. függelékben](#) található elérhetőségek valamelyikén keresztül.

### **4.9 Túlادagolás**

A relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő betegeknél végzett klinikai vizsgálatokban alkalmazott maximális egyszeri, illetve többszöri inotuzumab-ozogamicin-dózis ciklusonként rendre 0,8 mg/m<sup>2</sup>, illetve 1,8 mg/m<sup>2</sup> volt, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (lásd 4.2 pont). A túlادagolás olyan mellékhatások kialakulását okozhatja, mint az ajánlott terápiás dózis esetében megfigyelt mellékhatások (lásd 4.8 pont).

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

## **5. FARMAKOLÓGIAI TULAJDONSÁGOK**

### **5.1 Farmakodinámiás tulajdonságok**

Farmakoterápiás csoport: Daganatellenes és immunmoduláló szerek, monoklonális antitestek és antitest-hatóanyag konjugátumok, CD22 (Differenciálódás klaszter 22) inhibitorok, ATC-kód: L01FB01.

#### Hatásmechanizmus

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

Az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid kovalensen kapcsolódik az antitesthez egy savas közegben hasítható összekötő egységen (linker) keresztül. Nem klinikai adatok alapján a BESPONSZA rákellenes hatása úgy alakul ki, hogy az ADC kapcsolódik a CD22-expresszáló tumorsejtekhez, amelyet az ADC-CD22 komplex internalizálódása és az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid leválása követ az összekötő egység savas közegben történő hidrolitikus hasítása révén. Az

N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid aktiválása töréseket okoz a kettősszálú DNS-ben, ami a sejtciklus megállásához és apoptózissal végbemenő sejthalálhoz vezet.

### Klinikai hatásosság és biztonságosság

*Relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő betegek, akik ALL-betegségükre már 1 vagy 2 korábbi kezelésben részesültek – 1-es vizsgálat*

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

A vizsgálatba legalább 18 éves, Philadelphia-kromoszóma negatív (Ph<sup>-</sup>) vagy Ph<sup>+</sup>, relabáló vagy refrakter éretlen B-sejtes, CD22-pozitív ALL-ben szenvedő betegeket vontak be.

A CD22-expressziót áramlásos citometria segítségével vizsgálták csontvelő-aspirátumból. A nem megfelelő csontvelő-aspirátum mintával rendelkező betegeknél perifériás vérmintán végezték el a vizsgálatot. Alternatív megoldásként a CD22-expressziót immunhisztokémiával mérték fel az olyan betegeknél, akiknél nem állt rendelkezésre megfelelő csontvelő-aspirátum, és a keringő blasztsejtek száma is túl alacsony volt.

A klinikai vizsgálatban néhány helyi vizsgálati módszer szenzitivitása elmaradt a központi laborvizsgálati módszer szenzitivitásától. Emiatt csak validált, igazoltan nagy szenzitivitású vizsgálati módszereket szabad alkalmazni.

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

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

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

A kezdetben randomizált 218 betegnél hasonlóak voltak a kiindulási jellemzők.

A 326 beteg (ITT populáció) közül 253 betegnek voltak olyan mintái, amelyeknél helyi és központi laboratóriumi vizsgálatokkal is el lehetett végezni a CD22 vizsgálatát. Központi laboratóriumi

vizsgálatok alapján 231/253 betegnél (91,3%), helyi laboratóriumi vizsgálatok alapján 130/253 (51,4%) betegnél volt  $\geq 70\%$  CD22-pozitív leukaemiás blaszt a vizsgálat megkezdésekor.

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

**6. táblázat. 1-es vizsgálat: Hatásossági eredmények a relabáló vagy refrakter éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő  $\geq 18$  éves felnőtt betegeknél, akik ALL-betegségükre már 1 vagy 2 korábbi kezelésben részesültek**

	<b>BESPONSA (n = 109)</b>	<b>HIDAC, FLAG, vagy MXN/Ara-C (N = 109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95%-os CI]	88 (80,7%) [72,1% – 87,7%]	32 (29,4%) [21,0% – 38,8%]
Kétoldalas p-érték < 0,0001		
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95%-os CI]	39 (35,8%) [26,8% – 45,5%]	19 (17,4%) [10,8% – 25,9%]
Kétoldalas p-érték = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95%-os CI]	49 (45,0%) [35,4% – 54,8%]	13 (11,9%) [6,5% – 19,5%]
Kétoldalas p-érték < 0,0001		
MRD-negativitás <sup>c</sup> a CR/CRi állapotot elérő betegeknél; arány <sup>d</sup> (%) [95%-os CI]	69/88 (78,4%) [68,4% – 86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7% – 46,7%]
Kétoldalas p-érték < 0,0001		
	<b>BESPONSA (n = 164)</b>	<b>HIDAC, FLAG, vagy MXN/Ara-C (N = 162)</b>
Medián OS; hónap [95%-os CI]	7,7 [6,0–9,2]	6,2 [4,7–8,3]
Relatív hazárd [95%-os CI] = 0,751 [0,588–0,959] Kétoldalas p-érték = 0,0210		
Medián PFS <sup>e,f</sup> ; hónap [95%-os CI]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
Relatív hazárd [95%-os CI] = 0,450 [0,348–0,581] Kétoldalas p-érték < 0,0001		
Medián DoR <sup>g</sup> ; hónap [95%-os CI]	3,7 [2,8–4,6]	0,0 [-,-]
Relatív hazárd [95%-os CI] = 0,471 [0,366–0,606] Kétoldalas p-érték < 0,0001		

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

- <sup>a</sup> A CR definíciója az EAC alapján: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám teljes helyreállása (vérlemezkeszám:  $\geq 100 \times 10^9/l$  és ANC:  $\geq 1 \times 10^9/l$ ), valamint az esetleges extramedullaris érintettség rendeződése.
- <sup>b</sup> A CRi definíciója az EAC alapján: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám részleges helyreállása (vérlemezkeszám:  $< 100 \times 10^9/l$  és/vagy ANC:  $< 1 \times 10^9/l$ ), valamint az esetleges extramedullaris érintettség rendeződése.
- <sup>c</sup> Az áramlások citometria alapján meghatározott MRD-negativitás definíciója: a leukaemiás sejtek száma  $< 1 \times 10^{-4}$  (< 0,01%) a csontvelő maggal rendelkező sejtjei között.
- <sup>d</sup> Az arány definíciója: az MRD-negativitást elért betegek számának és az EAC szerint CR/CRi állapotot elért betegek teljes számának hányadosa.
- <sup>e</sup> A PFS definíciója: a randomizálás dátuma és az alábbi események közül legkorábban bekövetkezőnek az időpontja közötti időtartam: halál, a betegség progressziója (beleértve az objektív progressziót, a CR/CRi állapot relapszusát, a kezelés abbahagyását az egészségi állapot általános romlása miatt), valamint új indukciós terápia indítása vagy terápia utáni HSCT CR/CRi elérése nélkül.
- <sup>f</sup> A PFS standard definíciója – vagyis a randomizálás dátuma és az alábbi események közül legkorábban bekövetkezőnek az időpontja közötti időtartam: halál, a betegség progressziója (beleértve az objektív



progressziót és a CR/CRi állapot relapszusát) – értelmében a relatív hazard 0,568 volt (2 oldalú p-érték = 0,0002) és a medián PFS 5,6 hónap volt a BESPONSA-karon, a vizsgálóorvos választása szerinti kemoterápiás karon pedig 3,7 hónap.

<sup>s</sup> A remisszió időtartamának definíciója: a vizsgálóorvos értékelése szerinti első CR<sup>a</sup> vagy CRi<sup>b</sup> választól egy PFS-esemény dátumáig, vagy a cenzorálási időpontig, ha nem dokumentáltak PFS-eseményt. Az elemzés az ITT populáción alapult, amelynek során a remissziót nem mutató betegekhez nulla időtartamot rendeltek, és eseményként vették figyelembe.

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

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

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

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

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

A beteg által jelentett kimenetelek esetében a legtöbb funkciós és tüneti pontszám kedvezőbben alakult a BESPONSA esetében, mint a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés esetében. A beteg által jelentett kimenetelek felméréséhez az Európai Rákkutató és Terápiás Szervezet Általános életminőség kérdőívét (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire, EORTC QLQ-C30) használva a BESPONSA szignifikánsan jobb becsült átlagos kiindulás utáni pontszámokat eredményezett (BESPONSA vs. a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés) a szerepfunkció (64,7 vs. 53,4, kis mértékű javulás), a fizikai funkció (75,0 vs. 68,1, kis mértékű javulás), a szociális funkció (68,1 vs. 59,8, közepes mértékű javulás) és az étvágycsökkenés (17,6 vs. 26,3, kis mértékű javulás) tekintetében a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezeléshez képest. A BESPONSA-nak kedvező tendencia mutatkozott (kis mértékű javulás) a becsült átlagos kiindulás utáni pontszámokra vonatkozóan (a BESPONSA vs. a

vizsgálóorvos által kiválasztott kezelés) az általános egészségi állapot/életminőség (Quality of Life, QoL) (62,1 vs. 57,8), a kognitív funkciók (85,3 vs. 82,5), a dyspnoe (14,7 vs. 19,4), a hasmenés (5,9 vs. 8,9), a fáradtság (35,0 vs. 39,4) tekintetében. A BESPONSA-nak kedvező tendencia mutatkozott a vizsgálat megkezdése utáni becsült átlagos pontszámokra vonatkozóan az EuroQoL kérdőívét használva (a BESPONSA vs. a vizsgálóorvos által kiválasztott kemoterápiás kezelés) az EQ-5D index (0,80 vs. 0,76, a rák esetében minimálisan fontos különbség = 0,06) tekintetében.

*Relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő betegek, akik ALL-betegségükre már 2 vagy több korábbi kezelésben részesültek – 2-es vizsgálat*

A BESPONSA biztonságosságát és hatásosságát egy egykarú, nyílt elrendezésű, multicentrikus, I./II. fázisú vizsgálatban (2-es vizsgálat) értékelték. A vizsgálatba legalább 18 éves, relabáló vagy refrakter éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő betegeket vontak be.

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

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

A vizsgálat II. fázisú szakaszában a betegek legalább 2 korábbi kezelést kellett, hogy kapjanak ALL ellen, és a Ph<sup>+</sup> B-sejtes ALL-ben szenvedő betegek legalább 1 sikertelen TKI-kezelést kellett, hogy kapjanak. A Ph<sup>+</sup> B-sejtes ALL-ben szenvedő 9 beteg közül 1 beteg kapott korábban 1 TKI-t, míg 1 beteg nem kapott korábban TKI-t.

A 7. táblázat a vizsgálat hatásossági eredményeit mutatja be.

**7. táblázat. 2-es vizsgálat: Hatásossági eredmények a relabáló vagy refrakter éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő  $\geq 18$  éves felnőtt betegeknél, akik ALL-betegségükre már 2 vagy több korábbi kezelésben részesültek**

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

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

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

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

### Gyermekek és serdülők

Az ITCC-059 vizsgálatot a jóváhagyott gyermekgyógyászati vizsgálati terv szerint végezték (lásd 4.2 pont, gyermekgyógyászati alkalmazásra vonatkozó információk).

Az ITCC-059 vizsgálat egy I./II. fázisú, multicentrikus, egykaros, nyílt elrendezésű vizsgálat volt, amelyet 53,  $\geq 1$  és  $< 18$  éves kor közötti, relabáló vagy refrakter, CD22-pozitív, éretlen B-sejtes ALL-ben szenvedő gyermek és serdülő beteg részvételével végeztek abból a célból, hogy azonosítsák a II. fázisban javasolt dózist (I. fázis), valamint, hogy tovább értékeljék a BESPONSA kiválasztott dózisének hatásosságát, biztonságosságát és tolerálhatóságát monoterápiaként alkalmazott gyógyszerként (II. fázis). A vizsgálatban felmérték továbbá a monoterápiaként alkalmazott BESPONSA farmakokinetikáját és farmakodinámiai tulajdonságait (lásd 5.2 pont).

Az I. fázisú kohorszban (N = 25) két dózisszintet vizsgáltak (ciklusonként 1,4 mg/m<sup>2</sup> kiindulási dózis és ciklusonként 1,8 mg/m<sup>2</sup> kiindulási dózis). A II. fázisú kohorszban (N = 28) a betegeket a ciklusonként 1,8 mg/m<sup>2</sup> kiindulási dózissal kezelték (az 1. napon 0,8 mg/m<sup>2</sup>, a 8. és 15. napon pedig 0,5 mg/m<sup>2</sup>), amit a remisszióban lévő betegeknél a dózis ciklusonként 1,5 mg/m<sup>2</sup>-re történő csökkentése követett. Mindkét kohorszban a betegek kezelési ciklusainak mediánértéke 2 volt (tartomány: 1–4 ciklus). Az I. fázisú kohorszban a medián életkor 11 év volt (tartomány: 1–16 év), és a betegek 52%-ának volt legalább második alkalommal relabáló éretlen B-sejtes ALL-je. A II. fázisú kohorszban a medián életkor 7,5 év volt (tartomány: 1–17 év), és a betegek 57%-ának volt legalább második alkalommal relabáló éretlen B-sejtes ALL-je.

A hatásosságot az objektív terápiás válaszarány (objective response rate, ORR) alapján értékelték, amit a CR+CRp+CRi terápiás válaszu betegek arányaként határoztak meg. Az I. fázisú kohorszban 20/25 beteg (80%) ért el CR-t, az ORR 80% (95%-os CI: 59,3–93,2) volt, és a terápiás válasz időtartamának (duration of response, DoR) mediánja 8,0 hónap (95%-os CI: 3,9–13,9) volt. A II. fázisú kohorszban 18/28 beteg (64%) ért el CR-t, az ORR 79% (95%-os CI: 59,0–91,7) volt, és a DoR 7,6 hónap (95%-os CI: 3,3 – nem becsülhető) volt. Az I. fázisú kohorszban 8/25 betegnél (32%) és a II. fázisú kohorszban 18/28 betegnél (64%) végeztek a későbbiekben HSCT-t.

## **5.2 Farmakokinetikai tulajdonságok**

Az inotuzumab-ozogamicin-kezelést az ajánlott kezdeti ciklusonkénti 1,8 mg/m<sup>2</sup> adagban (lásd 4.2 pont) kapó, relabáló vagy refrakter ALL-ben szenvedő betegeknél az expozíció tekintetében a dinamikus egyensúlyi állapot a 4. ciklusra alakult ki. Az inotuzumab-ozogamicin átlagos (SD) maximális szérumszintje ( $C_{max}$ ) 308 ng/ml (362) volt. Az átlagos (SD) szimulált teljes koncentráció-idő görbe alatti terület (AUC) ciklusonként egyensúlyi állapotban 100  $\mu\text{g}\times\text{h}/\text{ml}$  (32,9) volt.

### Eloszlás

Az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid *in vitro* körülbelül 97%-ban kötődik humán plazmafehérjékhez. Az N-acetil- $\gamma$ -kalikeamicin-dimetilhidrazid a P-glikoprotein (P-gp) szubsztrátja *in vitro*. Az inotuzumab-ozogamicin teljes eloszlási térfogata embereknél kb. 12 l volt.

### Biotranszformáció

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

## Elimináció

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

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

Farmakokinetika bizonyos vizsgálatialany- vagy betegcsoportokban

### Életkor, rassz és nem

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

### Májkárosodás

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

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

### Vesekárosodás

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

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

### Gyermekek és serdülők

A felnőtteknél javasolt dózisban alkalmazva az ALL-ben szenvedő gyermekeknél és serdülőknél ( $\geq 1$  és  $< 18$  évesek) a medián expozíció 25%-kal volt magasabb, mint a felnőtteknél kapott érték. A megnövekedett expozíció klinikai jelentősége nem ismert.

### A szív elektrofiziológiája

Populációs farmakokinetikai-farmakodinámiás értékelés alapján összefüggés áll fenn az inotuzumab-

ozogamicin szérumkoncentrációjának emelkedése és a QTc-intervallum megnyúlása között ALL-es és non-Hodgkin lymphomás (NHL-es) betegeknél. A QTcF változásának mediánja (zárójelben a 95%-os CI felső határértéke) a terápiás adagot meghaladó  $C_{max}$  esetén 3,87 ms (7,54 ms) volt.

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

### 5.3 A preklinikai biztonságossági vizsgálatok eredményei

#### Ismételt adagolású toxicitás

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

#### Genotoxicitás

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

#### Karcinogén potenciál

Nem végeztek az inotuzumab-ozogamicinnel kapcsolatban célzott karcinogenitási vizsgálatokat. A toxicitási vizsgálatok során a patkányoknál ovális sejt hyperplasia, megváltozott hepatocelluláris góccok és hepatocelluláris adenomák alakultak ki a májban az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció 0,3-szeresénél. 1 majom esetében kimutattak egy hepatocelluláris gócot az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 3,1-szeresénél egy 26 hetes adagolási időszak végén. Ezeknek az állatoknál tapasztalt hatásoknak a humán vonatkozása nem tisztázott.

#### Reproduktív toxicitás

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

Az inotuzumab-ozogamicin nem klinikai vizsgálatok eredménye alapján potenciálisan károsítja a reproduktív funkciókat és a termékenységet férfiaknál és a nőknél (lásd 4.6 pont). Patkányokkal és majmokkal végzett ismételt adagolású dózistoxicitási vizsgálatokban a női reproduktív funkciókra gyakorolt hatások többek között az ovarium, az uterus, a vagina és az emlő atrophija voltak. Patkányokkal, illetve majmokkal a nőstény reproduktív szervekre vonatkozó megfigyelhető hatást nem okozó szint (no observed adverse effect level, NOAEL) az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 2,2-szerese, illetve 3,1-szerese. Patkányokkal végzett ismételt dózisu toxicitási vizsgálatokban a hím reproduktív funkciókra gyakorolt hatások többek között a testis degeneratio és az

ezzel járó hypospermia, valamint a prosztata és az ondóhólyag atrophíája voltak. A NOAEL értékét nem határozták meg a hím reprodukív funkciókra gyakorolt hatások vonatkozásában, melyeket az AUC-érték alapján a humán klinikai expozíció körülbelül 0,3-szeresénél figyeltek meg.

## **6. GYÓGYSZERÉSZETI JELLEMZŐK**

### **6.1 Segédanyagok felsorolása**

szacharóz  
poliszorbát 80  
nátrium-klorid  
trometamol

### **6.2 Inkompatibilitások**

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

### **6.3 Felhasználhatósági időtartam**

#### Bontatlan injekciós üveg

5 év.

#### Elkészített oldat

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

#### Hígított oldat

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

### **6.4 Különleges tárolási előírások**

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

Nem fagyasztható!

A fénytől való védelem érdekében az eredeti dobozában tárolandó.

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

### **6.5 Csomagolás típusa és kiszerelése**

1 mg port tartalmazó, I. típusú borostyánszínű üveg klórbutil gumidugóval és rollnizott lepattintható kupakkal lezárva.

Minden doboz 1 db injekciós üveget tartalmaz.

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

### A feloldásra, hígításra és beadásra vonatkozó információk

Megfelelő aszeptikus technikát kell alkalmazni a feloldás és hígítás során. Az inotuzumab-ozogamicin (sűrűsége 1,02 g/ml 20 °C hőmérsékleten) fényérzékeny, ezért a feloldás, hígítás és beadás során óvni kell az ultraibolya sugárzástól.

A feloldás és a beadás vége között eltelt maximális időtartam  $\leq 8$  óra lehet, a feloldás és a hígítás között pedig  $\leq 4$  óra telhet el.

#### *Feloldás*

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

#### *Hígítás*

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

#### *Beadás*

- Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta (2 °C–8 °C), a beadás előtt meg kell várni, hogy az – kb. 1 óra alatt – szobahőmérsékletre (20 °C–25 °C) melegedjen.
- A hígított oldat szűrése nem szükséges. Ha mégis sor kerül rá, a szűréshez poli(éter-szulfon)-(PES), poli(vinilidén-fluorid)- (PVDF) vagy hidrophil polisulfon- (HPS) alapú szűrők használata javasolt. Ne használjon nejlonból vagy kevert cellulóz-észterből (MCE) készült szűrőt.
- Az infúzió beadása közben az ultraibolya fénytől védő burkolat (például borostyánszínű, sötétbarna vagy zöld színű zsák vagy alumínium fólia) használatával gondoskodjon az infúziós zsák fénytől való védelméről. Az infúziós szerelék nem kell védeni a fénytől.
- A hígított oldatot 1 órás infúzióban, 50 ml/óra sebességgel adja be szobahőmérsékleten

(20 °C–25 °C). Fénytől védve tartandó. A beadáshoz (DEHP-tartalmú vagy DEHP-mentes) PVC-ből, poliolefinből (polipropilén és/vagy polietilén) vagy polibutadiénből készült infúziós szerelék javasolt.

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

A BESPONSA tárolási idejét, valamint a feloldás, a hígítás és a beadás körülményeit a 8. táblázat ismerteti.

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

← A feloldástól a beadás végéig eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra <sup>a</sup> →		
Elkészített oldat	Hígított oldat	
	A hígítás elkezdése után	Beadás
Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) legfeljebb 4 órán át tárolható. Fénytől védve tartandó. Nem fagyasztható!	Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C), illetve hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolható. A feloldás és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, a feloldás és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védve tartandó. Nem fagyasztható!	Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta (2 °C–8 °C), a beadás előtt hagyja, hogy az – kb. 1 óra alatt – szobahőmérsékletre (20 °C–25 °C) melegedjen. A hígított oldatot 1 órás infúzióban, 50 ml/óra sebességgel adja be szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C). Fénytől védve tartandó.

<sup>a</sup> A feloldás és a hígítás között ≤ 4 óra telhet el.

### Megsemmisítés

A BESPONSA kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

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

## **7. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJA**

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

## **8. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1200/001

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

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

A forgalomba hozatali engedély legutóbbi megújításának dátuma: 2022. február 16.



## **10. A SZÖVEG ELLENŐRZÉSÉNEK DÁTUMA**

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

## **II. MELLÉKLET**

- A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**
- B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**
- C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**
- D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

**A. A BIOLÓGIAI EREDETŰ HATÓANYAG GYÁRTÓJA ÉS A GYÁRTÁSI TÉTELEK VÉGFELSZABADÍTÁSÁÉRT FELELŐS GYÁRTÓ**

A biológiai eredetű hatóanyag gyártójának neve és címe

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

A gyártási tételek végfelszabadításáért felelős gyártó neve és címe

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

**B. A KIADÁSRA ÉS A FELHASZNÁLÁSRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

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

**C. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLYBEN FOGLALT EGYÉB FELTÉTELEK ÉS KÖVETELMÉNYEK**

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

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

**D. A GYÓGYSZER BIZTONSÁGOS ÉS HATÉKONY ALKALMAZÁSÁRA VONATKOZÓ FELTÉTELEK VAGY KORLÁTOZÁSOK**

• **Kockázatkezelési terv**

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

A frissített kockázatkezelési terv benyújtandó a következő esetekben:

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

**III. MELLÉKLET**  
**CÍMKESZÖVEG ÉS BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## **A. CÍMKESZÖVEG**

## A KÜLSŐ CSOMAGOLÁSON FELTÜNTETENDŐ ADATOK

### KÜLSŐ DOBOZ

#### 1. A GYÓGYSZER NEVE

BESPONSA 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
inotuzumab-ozogamicin

#### 2. HATÓANYAG(OK) MEGNEVEZÉSE

1 mg inotuzumab-ozogamicint tartalmaz injekciós üvegenként.  
Feloldás után 0,25 mg/ml inotuzumab-ozogamicint tartalmaz injekciós üvegenként.

#### 3. SEGÉDANYAGOK FELSOROLÁSA

szacharóz  
poliszorbát 80  
nátrium-klorid  
trometamol

#### 4. GYÓGYSZERFORMA ÉS TARTALOM

Por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz  
1 db injekciós üveg  
1 mg

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

Alkalmazás előtt olvassa el a mellékelt betegtájékoztatót!  
**Feloldást és hígítást követően intravénás alkalmazásra.**  
Kizárólag egyszeri alkalmazásra szolgál.

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

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

#### 7. TOVÁBBI FIGYELMEZTETÉS(EK), AMENNYIBEN SZÜKSÉGES

#### 8. LEJÁRATI IDŐ

EXP

**9. KÜLÖNLEGES TÁROLÁSI ELŐÍRÁSOK**

Hűtőszekrényben tárolandó.

**Nem fagyasztható!**

A fénytől való védelem érdekében az eredeti csomagolásban tárolandó.

**10. KÜLÖNLEGES ÓVINTÉZKEDÉSEK A FEL NEM HASZNÁLT GYÓGYSZEREK VAGY AZ ILYEN TERMÉKEKBŐL KELETKEZETT HULLADÉKANYAGOK ÁRTALMATLANNÁ TÉTELÉRE, HA ILYENEKRE SZÜKSÉG VAN**

**11. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY JOGOSULTJÁNAK NEVE ÉS CÍME**

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

**12. A FORGALOMBA HOZATALI ENGEDÉLY SZÁMA(I)**

EU/1/17/1200/001

**13. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**14. A GYÓGYSZER ÁLTALÁNOS BESOROLÁSA RENDELHETŐSÉG SZEMPONTJÁBÓL**

**15. AZ ALKALMAZÁSRA VONATKOZÓ UTASÍTÁSOK**

**16. BRAILLE ÍRÁSSAL FELTÜNTETETT INFORMÁCIÓK**

Braille-írás feltüntetése alól felmentve.

**17. EGYEDI AZONOSÍTÓ – 2D VONALKÓD**

Egyedi azonosítójú 2D vonalkóddal ellátva.

**18. EGYEDI AZONOSÍTÓ OLVASHATÓ FORMÁTUMA**

PC  
SN  
NN

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

**INJEKCIÓS ÜVEG**

**1. A GYÓGYSZER NEVE ÉS AZ ALKALMAZÁS MÓDJA**

BESPONSA 1 mg por koncentrátumhoz  
inotuzumab-ozogamicin  
Feloldás és hígítás után intravénás alkalmazásra.

**2. AZ ALKALMAZÁSSAL KAPCSOLATOS TUDNIVALÓK**

Kizárólag egyszeri alkalmazásra.

**3. LEJÁRATI IDŐ**

EXP

**4. A GYÁRTÁSI TÉTEL SZÁMA**

Lot

**5. A TARTALOM TÖMEGRE, TÉRFOGATRA, VAGY EGYSÉGRE  
VONATKOZTATVA**

**6. EGYÉB INFORMÁCIÓK**



## **B. BETEGTÁJÉKOZTATÓ**

## Betegájékoztató: Információk a felhasználó számára

### BESPONSA 1 mg por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz inotuzumab-ozogamicin

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

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

#### **A betegájékoztató tartalma:**

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

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

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

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

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

#### **2. Tudnivalók a BESPONSA alkalmazása előtt**

##### **Ne alkalmazza a BESPONSA-t:**

- ha allergiás az inotuzumab-ozogamicinre vagy a gyógyszer (6. pontban felsorolt) egyéb összetevőjére.
- ha korábban igazoltan súlyos venookkluzív betegsége volt (egy olyan betegség, amelyben a máj véreire károsodnak, és vérrögök miatt elzáródnak) vagy fennálló venookkluzív betegsége van.
- ha fennálló súlyos májbetegsége van, például májsugor (egy olyan állapot, amelyben a máj nem működik megfelelően hosszú távú károsodás miatt), noduláris regeneratív hiperplázia (a májkapu magas vérnyomása okozta jeleket és tüneteket mutató állapot, amit tartós gyógyszeresedés okozhat), aktív májgyulladás (hepatitisz).

## Figyelmeztetések és óvintézkedések

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

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

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

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

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

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

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

## Gyermekek és serdülők

A BESPONSA nem alkalmazható gyermekeknél és 18 évesnél fiatalabb serdülőknél, mert ebben a

populációban korlátozottak a rendelkezésre álló adatok.

## **Egyéb gyógyszerek és a BESPONSA**

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

## **Terhesség, szoptatás és termékenység**

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

### Fogamzásgátlás

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

### Terhesség

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

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

### Termékenység

A kezelés előtt a férfiaknak és a nőknek is tanácsot kell kérniük a termékenység megőrzésére vonatkozóan.

### Szoptatás

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

## **A készítmény hatásai a gépjárművezetéshez és a gépek kezeléséhez szükséges képességekre**

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

## **A BESPONSA nátriumot tartalmaz**

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

## **3. Hogyan kell alkalmazni a BESPONSA-t?**

A gyógyszert mindig a kezelőorvosa, gyógyszerésze vagy a gondozását végző egészségügyi szakember által elmondottaknak megfelelően alkalmazza. Amennyiben nem biztos abban, hogyan alkalmazza a gyógyszert, kérdezze meg kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert.

## Hogyan kell a BESPONSA-t beadni?

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

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

## BESPONSA-kezelés előtt alkalmazott gyógyszerek

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

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

## 4. Lehetséges mellékhatások

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

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

- infúziós reakció (lásd 2. pont); az okozott jelek és tünetek a láz és a hidegrázás, vagy nehézlégzés a BESPONSA-infúzió beadása közben vagy nem sokkal utána.
- venookkluzív májbetegség (lásd 2. pont); az okozott jelek és tünetek a gyors testtömeg-növekedés, a has jobb felső részén jelentkező fájdalom, a máj megnagyobbodása, hasi duzzanatot okozó folyadékgyülem, valamint a bilirubin- és/vagy májenzimszintek megemelkedése (amely a bőr vagy a szem besárgulásához vezethet).
- a neutrofilek (ez időnként lázzal jár), vörösvértestek, fehérvérsejtek, limfociták vagy a vérlemezkéknek nevezett vérösszetevők alacsony száma (lásd 2. pont); az okozott jelek és tünetek a könnyen kialakuló fertőzés, láz vagy véraláfutás, vagy a rendszeres orrvérzés.
- tumorlízis-szindróma (lásd 2. pont); különböző tüneteket okozhat a gyomorban és a bélrendszerben (például hányinger, hányás, hasmenés), a szívben (például a szívritmus megváltozása), a vesében (például csökkent vizeletmennyiség, véres vizelet), valamint az idegekben és az izmokban (például izom-összehúzódások, izomgyengeség, izomgörcsök).

- QT-intervallum megnyúlása (lásd 2. pont); az okozott jelek és tünetek a szív elektromos aktivitásának megváltozása, amely súlyos szívritmuszavart okozhat. Közölje kezelőorvosával, ha olyan tüneteket tapasztal, mint a szédülés, kábultság vagy ájulás.

Egyéb mellékhatások közé az alábbiak tartozhatnak:

**Nagyon gyakori:** 10 betegből több mint 1 beteget érinthet

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

**Gyakori:** 10 betegből legfeljebb 1 beteget érinthet

- A különböző vérszámok csökkenése
- A vér emelkedett húgysavszintje
- Nagy mennyiségű folyadékfelhalmozódás a hasüregben
- A haskőrfogat megnövekedése
- Szívritmusváltozások (melyek elektrokardiogram-vizsgálattal is kimutathatóak)
- Az amiláz (a keményítő cukrokká bontásához szükséges emésztőenzim) kórosan magas szintje a vérben
- A lipáz (az elfogyasztott zsírok bontásához szükséges enzim) kórosan magas szintje a vérben
- Túlérzékenység

### Mellékhatások bejelentése

Ha Önnél bármilyen mellékhatás jelentkezik, tájékoztassa kezelőorvosát, gyógyszerészét vagy a gondozását végző egészségügyi szakembert. Ez a betegtájékoztatóban fel nem sorolt bármilyen lehetséges mellékhatásra is vonatkozik. A mellékhatásokat közvetlenül a hatóság részére is bejelentheti az [V. függelékben](#) található elérhetőségeken keresztül.

A mellékhatások bejelentésével Ön is hozzájárulhat ahhoz, hogy minél több információ álljon rendelkezésre a gyógyszer biztonságos alkalmazásával kapcsolatban.

## 5. Hogyan kell a BESPONSA-t tárolni?

A gyógyszer gyermekektől elzárva tartandó!

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

#### Bontatlan injekciós üveg

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

#### Elkészített oldat

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

#### Hígított oldat

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

Alkalmazás előtt a hígított oldatot szemrevételezéssel meg kell vizsgálni, hogy nincs-e benne látható részecske, illetve nem színeződött-e el. Ne használja fel, ha látható részecskéket vagy elszíneződést lát benne!

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

## **6. A csomagolás tartalma és egyéb információk**

### **Mit tartalmaz a BESPONSA?**

- A készítmény hatóanyaga az inotuzumab-ozogamicin. 1 mg inotuzumab-ozogamicint tartalmaz injekciós üvegenként. Feloldás után 1 ml oldat 0,25 mg inotuzumab-ozogamicint tartalmaz.
- Egyéb összetevők: szacharóz, poliszorbát 80, nátrium-klorid és trometamol (lásd 2. pont).

### **Milyen a BESPONSA külleme és mit tartalmaz a csomagolás?**

A BESPONSA gyógyszerformája por oldatos infúzióhoz való koncentrátumhoz (por koncentrátumhoz).

A BESPONSA csomagolásában az alábbiak találhatók:

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

### **A forgalomba hozatali engedély jogosultja**

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

## Gyártó

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

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

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

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

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

**Danmark**  
Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

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

**Eesti**  
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

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

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

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

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

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

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

**Malta**  
Vivian Corporation Ltd.  
Tel: +356 21344610

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

**Norge**  
Pfizer AS  
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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



**Ireland**

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

**Slovenská republika**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Suomi/Finland**

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

**Italia**

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

**Sverige**

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

**Κύπρος**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

**Latvija**

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

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

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

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

---

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

**Az alkalmazás módja**

A BESPONSA intravénás alkalmazásra való. Az infúziót 1 óra alatt kell beadni.

A BESPONSA nem alkalmazható intravénás lökés vagy bolus formájában.

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

A BESPONSA alkalmazását 3-4 hetes ciklusokban kell elvégezni.

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

A javasolt adagolási rendet az alábbi táblázat ismerteti.

Az első ciklus esetében a javasolt teljes dózis minden betegnél ciklusonként 1,8 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Az 1. ciklus időtartama 3 hét, ám ez 4 hétre növelhető, ha a beteg eléri a CR vagy CRi állapotát és/vagy szükséges a toxicitás rendeződéséhez.

A további ciklusok esetében a javasolt teljes dózis: azoknál a betegeknél, akik elérik a CR/CRi állapotát, ciklusonként 1,5 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>); azoknál a betegeknél, akik nem érik el a CR/CRi állapotát, ciklusonként 1,8 mg/m<sup>2</sup>, amelyet 3 adagban kell beadni az 1. napon (0,8 mg/m<sup>2</sup>), a 8. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>) és a 15. napon (0,5 mg/m<sup>2</sup>). A további ciklusok időtartama 4 hét.

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

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

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

<sup>a</sup> ±2 nap (tartson legalább 6 nap szünetet az adagok között).

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

<sup>c</sup> A CR definíciója: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám teljes helyreállása (vérlemezkeszám: ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l és ANC: ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/l), valamint az esetleges extramedullaris érintettség rendeződése.

<sup>d</sup> A CRi definíciója: a csontvelői blasztok aránya < 5%, a leukaemiás blasztok hiánya a perifériás vérben, a perifériás sejtszám részleges helyreállása (vérlemezkeszám: < 100 × 10<sup>9</sup>/l és ANC: < 1 × 10<sup>9</sup>/l), valamint az esetleges extramedullaris érintettség rendeződése.

<sup>e</sup> 7 napos kezelésmentes időszak indulása a 21. nap után.

#### A feloldásra, hígításra és beadásra vonatkozó információk

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

A feloldás és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, a feloldás és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el.

#### *Feloldás:*

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

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

#### *Hígítás:*

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

#### *Beadás:*

- Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta (2 °C–8 °C), a beadás előtt meg kell várni, hogy az – kb. 1 óra alatt – szobahőmérsékletre (20 °C–25 °C) melegedjen.
- A hígított oldat szűrése nem szükséges. Ha mégis sor kerül rá, a szűréshez poli(éter-szulfon)-(PES), poli(vinilidén-fluorid)- (PVDF) vagy hidrophil polisulfon- (HPS) alapú szűrők használata javasolt. Ne használjon nejlonból vagy kevert cellulóz-észterből (MCE) készült szűrőt.
- Az infúzió beadása közben az ultraibolya fénytől védő burkolat (például borostyánszínű, sötétbarna vagy zöld színű zsák vagy alumínium fólia) használatával gondoskodjon az infúziós zsák fénytől való védelméről. Az infúziós szerelék nem kell védeni a fénytől.
- A hígított oldatot 1 órás infúzióban, 50 ml/óra sebességgel adja be szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C). Fénytől védve tartandó! A beadáshoz (DEHP-tartalmú vagy DEHP-mentes) PVC-ből, poliolefinből (polipropilén és/vagy polietilén) vagy polibutadiénből készült infúziós szerelék javasolt.

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

A BESPONSA tárolási idejét, valamint a feloldás, a hígítás és a beadás körülményeit az alábbi táblázat ismerteti.

**Az elkészített és a hígított BESPONSA oldat tárolási ideje és körülményei**

← A feloldástól a beadás végéig eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra <sup>a</sup> →		
Elkészített oldat	Hígított oldat	
	A hígítás elkezdése után	Beadás
Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) legfeljebb 4 órán át tárolható. Fénytől védve tartandó! Nem fagyasztható!	Az elkészített oldatot azonnal fel kell használni, vagy szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C), illetve hűtőszekrényben (2 °C–8 °C) tárolható. A feloldás és a beadás vége között eltelt maximális időtartam ≤ 8 óra lehet, a feloldás és a hígítás között pedig ≤ 4 óra telhet el. Fénytől védve tartandó! Nem fagyasztható!	Ha a hígított oldatot hűtőszekrényben tárolta (2 °C–8 °C), a beadás előtt hagyja, hogy az – kb. 1 óra alatt – szobahőmérsékletre (20 °C–25 °C) melegedjen. A hígított oldatot 1 órás infúzióban 50 ml/óra sebességgel adja be szobahőmérsékleten (20 °C–25 °C). Fénytől védve tartandó!

<sup>a</sup> A feloldás és a hígítás között ≤ 4 óra telhet el.

Tárolási körülmények és felhasználhatósági időtartam

*Bontatlan injekciós üveg*

5 év.

*Elkészített oldat*

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

*Hígított oldat*

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