

**I PRIEDAS**

**PREPARATO CHARAKTERISTIKŲ SANTRAUKA**

## 1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS

BESPONSA 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui

## 2. KOKYBINĖ IR KIEKYBINĖ SUDĖTIS

Kiekviename flakone yra 1 mg inotuzumabo ozogamicino.

Paruošus tirpalą (žr. 6.6 skyrių) 1 ml tirpalo yra 0,25 mg inotuzumabo ozogamicino.

Inotuzumabas ozogamicinas – tai antikūno ir vaisto konjugatas (AVK), kurį sudaro rekombinantinis humanizuotas į CD22 nukreiptas monokloninis IgG4 kapa antikūnas (rekombinantinės DNR technologijos būdu pagamintas kininio žiurkėnuko kiaušidžių ląstelėse), kovalentiškai sujungtas su N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidu.

Visos pagalbinės medžiagos išvardytos 6.1 skyriuje.

## 3. FARMACINĖ FORMA

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Baltas arba baltasvvas liofilizatas arba milteliai.

## 4. KLINIKINĖ INFORMACIJA

### 4.1 Terapinės indikacijos

BESPONSA monoterapija skirta suaugusiųjų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia CD22 teigiama B ląstelių pirmtakių ūmine limfoblastine leukemija (ŪLL), gydymui. Suaugusiems pacientams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia CD22 teigiama B ląstelių pirmtakių ŪLL esant Filadelfijos translokacijai chromosomoje (Ph<sup>+</sup>), turėjo būti taikytas gydymas bent 1 tirozinkinazės inhibitoriumi (TKI), kuris nepavyko.

### 4.2 Dozavimas ir vartojimo metodas

BESPONSA reikia skirti prižiūrint vėžio gydymo patirties turinčiam gydytojui ir procedūrą atliekant vietoje, kurioje skubiam panaudojimui paruoštos reanimacijos priemonės.

Sprendžiant dėl BESPONSA naudojimo gydant atsinaujinusią arba atsparią B ląstelių ŪLL, prieš pradėdant gydymą reikia patikrinti ir jautriu tyrimu patvirtinti pradinį >0 % teigiamą CD22 rezultatą (žr. 5.1 skyrių).

Pacientams, kurių kraujyje yra limfoblastų, prieš pirmąją dozę patartina atlikti citoredukciją hidroksiurėjos, steroidų ir (arba) vinkristino deriniu, kol blastų skaičius periferiniame kraujyje bus  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ .

Prieš skiriant vaistinio preparato patartina atlikti profilaktinį gydymą kortikosteroidu, antipiretiku ir antihistamininiu preparatu (žr. 4.4 skyrių).

Pacientams, turintiems didelę navikų masę, prieš skiriant vaistinio preparato patartina taikyti pradinį gydymą šlapimo rūgšties koncentracijai sumažinti ir hidracijai (žr. 4.4 skyrių).

Infuzijos metu ir ne trumpiau kaip 1 valandą po infuzijos pabaigos pacientus reikia stebėti, ar nepasireiškia su infuzija susijusių reakcijų simptomų (žr. 4.4 skyrių).

## Dozavimas

BESPONSA reikia skirti 3–4 savaičių trukmės ciklais.

Pacientams, kuriems toliau bus atliekama kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT), rekomenduojama gydymo trukmė – 2 ciklai. Pacientams, po 2 ciklų nepasiekusiems visišką remisiją (VR) arba visišką remisiją su nevisišku kraujo parametrų atsistatymu (VRn) ir neigiamos minimalios liktinės ligos (MLL), galima apsvarstyti trečiojo ciklo skyrimo galimybę (žr. 4.4 skyrių). Pacientams, kuriems toliau nebus atliekama KKLT, galima skirti maksimaliai 6 ciklus. Visiems pacientams, nepasiekusiems VR / VRn per 3 ciklus, gydymą reikia nutraukti.

Rekomenduojami dozavimo režimai pateikti 1 lentelėje.

Pirmojo ciklo metu visiems pacientams rekomenduojama skirti 1,8 mg/m<sup>2</sup> bendrąją BESPONSA ciklo dozę, padalytą į 3 dozes, vartojamas 1-ąją (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis. 1-asis ciklas trunka 3 savaites, bet gali užsitęsti 4 savaites, jeigu pacientas pasiekia VR arba VRn ir (arba) reikia daugiau laiko atsistatyti nuo toksinio poveikio.

Per tolesnius ciklus pacientams, pasiekusiems VR / VRn, rekomenduojama skirti 1,5 mg/m<sup>2</sup> bendrąją BESPONSA ciklo dozę, padalytą į 3 dozes, vartojamas 1-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis, o pacientams, nepasiekusiems VR / VRn – 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklo dozę, padalytą į 3 dozes, vartojamas 1-ąją (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis. Tolesni ciklai trunka 4 savaites.

**1 lentelė. 1-ojo ciklo ir tolesnių ciklų dozavimo režimas, atsižvelgiant į atsaką į gydymą**

	1-oji para	8-oji para <sup>a</sup>	15-oji para <sup>a</sup>
<b>1-ojo ciklo dozavimo režimas</b>			
<b>Visi pacientai:</b>			
Dozė (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Ciklo trukmė	21 para <sup>b</sup>		
<b>Tolesnių ciklų dozavimo režimas, atsižvelgiant į atsaką į gydymą</b>			
<b>Pacientai, pasiekę VR<sup>c</sup> arba VRn<sup>d</sup>:</b>			
Dozė (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Ciklo trukmė	28 paros <sup>e</sup>		
<b>Pacientai, nepasiekę VR<sup>c</sup> arba VRn<sup>d</sup>:</b>			
Dozė (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Ciklo trukmė	28 paros <sup>e</sup>		

Santrumpos: ANS = absoliutūs neutrofilų skaičius; VR = visiška remisija; VRn = visiška remisija esant nevisiškam kraujo parametrų atsistatymui.

<sup>a</sup> ±2 paros (palaikant ne trumpesnes kaip 6 parų pertraukas tarp dozių).

<sup>b</sup> Pacientams, pasiekusiems VR / VRn, ir (arba) norint leisti atsistatyti nuo toksinio poveikio, ciklą galima pailginti iki 28 parų (t. y. po 21-osios paros daryti 7 parų gydymo pertrauką).

<sup>c</sup> VR laikoma, kai kaulų čiulpuose randama <5 % blastų, o periferiniame kraujyje leukeminių blastų nerandama bei visiškai atsistato periferinio kraujo ląstelių skaičius (trombocitų ≥ 100 × 10<sup>9</sup>/l ir ANS ≥ 1 × 10<sup>9</sup>/l) ir išnyksta bet kokia už kaulų čiulpų ribų išplitusi liga.

<sup>d</sup> VRn laikoma, kai kaulų čiulpuose randama <5 % blastų, o periferiniame kraujyje leukeminių blastų nerandama, bet nevisiškai atsistato periferinio kraujo ląstelių skaičius (trombocitų < 100 × 10<sup>9</sup>/l ir (arba) ANS < 1 × 10<sup>9</sup>/l) ir išnyksta bet kokia už kaulų čiulpų ribų išplitusi liga.

<sup>e</sup> 7 parų pertraukos tarp gydymo seansų pradedant nuo 21-osios paros.

## Dozės keitimas

BESPONSA dozę gali reikėti keisti, atsižvelgiant į saugumą ir toleravimą konkrečiam žmogui (žr. 4.4 skyrių). Norint suvaldyti tam tikras nepageidaujamas reakcijas į vaistinių preparatų gali reikėti sulaikyti vaistinio preparato skyrimą ir (arba) sumažinti dozę arba visiškai nutraukti BESPONSA vartojimą (žr. 4.4 ir 4.8 skyrius). Dozę sumažinus dėl su BESPONSA susijusio toksinio poveikio jos vėl didinti negalima.

2 ir 3 lentelėse pateiktos dozės keitimo gairės esant (atitinkamai) hematologiniam arba nehematologiniam toksiniam poveikiui. Dėl neutropenijos arba trombocitopenijos BESPONSА vartojimo gydymo ciklo metu (t. y. 8-ąją ir (arba) 15-ąją paromis) sulaikyti nereikia, tačiau pasireiškus nehematologiniam toksiniam poveikiui rekomenduojama sulaikyti vartojimą ciklo metu.

**2 lentelė. Dozės keitimas esant hematologiniam toksiniam poveikiui gydymo ciklo pradžioje (1-ąją parą)**

Hematologinis toksinis poveikis	Toksinis poveikis ir dozės keitimas (-ai)
Lygis prieš pradėdant gydymą BESPONSА:	
ANS buvo $\geq 1 \times 10^9/l$	Jeigu ANS sumažėja, sulaikykite tolesnį gydymo ciklą, kol ANS atsistatys iki $\geq 1 \times 10^9/l$ .
trombocitų skaičius buvo $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Jeigu trombocitų skaičius sumažėja, sulaikykite tolesnį gydymo ciklą, kol trombocitų skaičius atsistatys iki $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
ANS buvo $< 1 \times 10^9/l$ ir (arba) trombocitų skaičius buvo $< 50 \times 10^9/l^a$	Jeigu ANS ir (arba) trombocitų skaičius sumažėja, sulaikykite tolesnį gydymo ciklą iki vieno iš šių įvykių: – ANS ir trombocitų skaičius atsistato bent iki buvusio pradinio vertinimo metu prieš pradėdant ciklą arba – ANS atsistato iki $\geq 1 \times 10^9/l$ , o trombocitų skaičius atsistato iki $\geq 50 \times 10^9/l^a$ arba – ligos eiga stabili arba lengvesnė (remiantis naujausiu kaulų čiulpų vertinimu) ir manoma, kad ANS ir trombocitų skaičius sumažėjo dėl gretutinės ligos (nelaikoma su BESPONSА susijusiu toksiniu poveikiu).

Santrumpa: ANS = absoliutūs neutrofilų skaičius.

<sup>a</sup> Trombocitų skaičius, pagal kurį nustatoma dozė, turi nepriklausyti nuo kraujo perpylimo.

**3 lentelė. Dozės keitimas esant nehematologiniam toksiniam poveikiui bet kuriuo gydymo metu**

Nehematologinis toksinis poveikis	Dozės keitimas (-ai)
VOL (SOS) arba kitas sunkus toksinis poveikis kepenims	Visiškai nutraukti gydymą (žr. 4.4 skyrių).
Bendras bilirubinas $> 1,5 \times \text{VNR}$ , o AST / ALT $> 2,5 \times \text{VNR}$	Sulaikyti gydymą, kol bendras bilirubinas atsistatys iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ , o AST / ALT – iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ prieš kiekvieną tolesnę dozę, išskyrus atvejus, kai šie sutrikimai susiję su Žilbero ( <i>Gilbert</i> ) liga arba hemolize. Visiškai nutraukti gydymą, jei bendras bilirubinas neatsistato iki $\leq 1,5 \times \text{VNR}$ , o AST / ALT neatsistato iki $\leq 2,5 \times \text{VNR}$ (žr. 4.4 skyrių).
Su infuzija susijusi reakcija	Sustabdyti infuziją ir imtis tinkamų medicininių būklės valdymo priemonių. Atsižvelgiant į su infuzija susijusios reakcijos sunkumą, apsvarstyti infuzijos nutraukimo arba steroidų ir antihistamininių preparatų skyrimo galimybes. Pasireiškus sunkių arba gyvybei pavojingų su infuzija susijusių reakcijų gydymą visiškai nutraukti (žr. 4.4 skyrių).
$\geq 2^a$ laipsnio nehematologinis toksinis poveikis (susijęs su BESPONSА)	Sulaikyti gydymą, kol prieš kiekvieną dozę atsistatys 1-ojo arba prieš gydymą buvusio laipsnio sutrikimas.

Santrumpos: ALT = alaninaminotransferazė; AST = aspartataminotransferazė; VNR = viršutinė normos riba; VOL (SOS) = venų okliuzinė liga (sinusoidinis obstrukcinis sindromas).

<sup>a</sup> Sunkumo laipsniai pagal Nacionalinio vėžio instituto bendrųjų terminijos kriterijų (angl. NCI CTCAE) 3.0 versiją.

4 lentelėje pateiktos dozės keitimo gairės, atsižvelgiant į vartojimo sulaikymo dėl toksinio poveikio trukmę.

#### 4 lentelė. Dozės keitimas, atsižvelgiant į vartojimo sulaikymo dėl toksinio poveikio trukmę

Vartojimo sulaikymo dėl toksinio poveikio trukmė	Dozės keitimas (-ai)
<7 paros (vieno ciklo metu)	Sulaikyti tolesnę dozę (palaikyti ne trumpesnes kaip 6 parų pertraukas tarp dozių).
≥7 paros	Praleisti tolesnę to paties ciklo dozę.
≥14 parų	Pasiekus atitinkamą atsistatymą, tolesnio ciklo metu sumažinti bendrąją dozę 25 %. Jeigu reikia toliau keisti dozę, tolesnių ciklų metu sumažinti vartojimo seansų skaičių iki 2 per ciklą. Jeigu gydymas netoleruojamas 25 % sumažinus bendrąją dozę ir paskui sumažinus seansų skaičių iki 2 per ciklą, visiškai nutraukti gydymą.
>28 paros	Apsvarstyti visiško BESPONSA vartojimo nutraukimo galimybę.

#### *Senyviems pacientams*

Atsižvelgiant į amžių pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių).

#### *Sutrikusi kepenų funkcija*

Pradinės dozės koreguoti nereikia pacientams, turintiems kepenų pažeidimą, kai bendrasis bilirubinas yra  $\leq 1,5 \times$  viršutinė normos riba (VNR), o aspartataminotransferazė (AST) / alaninaminotransferazė (ALT)  $\leq 2,5 \times$  VNR (žr. 5.2 skyrių). Saugumo informacija gydant pacientus, kurių bendrasis bilirubinas  $> 1,5 \times$  VNR, o AST / ALT  $> 2,5 \times$  VNR prieš dozavimą, ribota. Sulaikyti gydymą, kol bendrasis bilirubinas atsistatys iki  $\leq 1,5 \times$  VNR, o AST / ALT – iki  $\leq 2,5 \times$  VNR prieš kiekvieną tolesnę dozę, išskyrus atvejus, kai šie sutrikimai susiję su Žilbero (*Gilbert*) sindromu arba hemolize. Visiškai nutraukti gydymą, jei bendrasis bilirubinas neatsistato iki  $\leq 1,5 \times$  VNR, o AST / ALT neatsistato iki  $\leq 2,5 \times$  VNR (žr. 3 lentelę ir 4.4 skyrių).

#### *Sutrikusi inkstų funkcija*

Pacientams, turintiems lengvą, vidutinį arba sunkų inkstų pažeidimą (kreatinino klirensas ( $KL_{kr}$ ) atitinkamai 60–89 ml/min, 30–59 ml/min arba 15–29 ml/min), pradinės dozės koreguoti nereikia (žr. 5.2 skyrių). BESPONSA saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems galutinės stadijos inkstų liga, netirti.

#### *Vaikų populiacija*

Gydymo BESPONSA saugumas ir veiksmingumas vaikams (<18 metų) neištirti. Turimi duomenys pateikiami 4.8, 5.1 ir 5.2 skyriuose, tačiau dozavimo rekomendacijų pateikti negalima.

#### Vartojimo metodas

BESPONSA skirtas leisti į veną. Infuziją reikia atlikti per 1 valandą.

Negalima vartoti BESPONSA smūginės dozės arba boliuso į veną metodu.

Prieš vartojimą BESPONSA reikia ištirpinti ir praskiesti. BESPONSA ruošimo ir praskiedimo prieš vartojant instrukcija pateikiama 6.6 skyriuje.

### 4.3 Kontraindikacijos

- Padidėjęs jautrumas veikliajai arba bet kuriai 6.1 skyriuje nurodytai pagalbinei medžiagai.
- Pacientai, anksčiau patyrę patvirtintą sunkią arba turintys progresuojančią kepenų venų okliuzinę ligą (sinusoidinį obstrukcinį sindromą) (VOL (SOS)).

- Pacientai, sergantys sunkia progresuojančia kepenų liga (pvz., ciroze, mazgine regeneracine hiperplazija, aktyviuoju hepatitu).

#### 4.4 Specialūs įspėjimai ir atsargumo priemonės

##### Atsekamumas

Siekiant pagerinti biologinių vaistinių preparatų atsekamumą, paciento byloje reikia aiškiai užrašyti paskirto preparato pavadinimą ir serijos numerį.

##### Toksinis poveikis kepenims, įskaitant VOL (SOS)

Gauta pranešimų apie toksinį poveikį kepenims, įskaitant sunkius, pavojingus gyvybei ir kartais mirtimi pasibaigusius kepenų VOL (SOS) atvejus pacientams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia ŪLL ir vartojantiems BESPONSA (žr. 4.8 skyrių). Šios grupės pacientams BESPONSA reikšmingai padidino VOL (SOS) riziką, palyginti su pacientais, kuriems buvo taikomi standartiniai chemoterapijos režimai. Ta rizika ypač didelė buvo pacientams, kuriems vėliau buvo atliekama KKLТ.

Šiuose pogrupiuose VOL (SOS) dažnis po KKLТ, remiantis pranešimais, siekė  $\geq 50\%$ :

- pacientams, kuriems taikytas KKLТ paruošiamasis režimas skiriant 2 alkilinančiąsias medžiagas;
- $\geq 65$  metų pacientams ir
- pacientams, kurių bilirubino koncentracija serume prieš KKLТ buvo  $\geq \text{VNR}$ .

Reikia vengti KKLТ paruošiamųjų režimų, kuriuos taikant skiriamos 2 alkilinančiosios medžiagos. Būtina atidžiai įvertinti naudą ir riziką prieš skiriant BESPONSA pacientams, kuriems gali būti neįmanoma išvengti paruošiamųjų režimų prieš KKLТ, kai skiriamos 2 alkilinančiosios medžiagos.

Jeigu prieš KKLТ paciento bilirubino koncentracija serume  $\geq \text{VNR}$ , KKLТ po gydymo BESPONSA galima atlikti, tik atidžiai įvertinus naudą ir riziką. Jeigu tokiems pacientams nusprendžiama atlikti KKLТ, reikia atidžiai stebėti dėl VOL (SOS) požymių ir simptomų (žr. 4.2 skyrių).

Su padidėjusia VOL (SOS) po KKLТ rizika gali būti susiję ir kiti nuo paciento priklausomi veiksniai: anksčiau atlikta KKLТ,  $\geq 55$  metų, kepenų ligos anamnezė ir (arba) hepatitas prieš gydymą, po gydymo skirtas papildomas „gelbėjamasis“ (angl. *Salvage*) gydymas ir didesnis gydymo ciklų skaičius.

Prieš skiriant BESPONSA pacientams, turėjusiems KKLТ, būtina atlikti kruopštų vertinimą. Tarp atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergančių pacientų, vartojusių BESPONSA per klinikinius tyrimus, nebuvo tokių, kuriems KKLТ buvo atlikta per ankstesnius 4 mėnesius.

Pacientus, anksčiau sirgusius kepenų liga, reikia atidžiai įvertinti (pvz., ultragarsu, iširti dėl virusinio hepatito) prieš gydymą BESPONSA, kad būtų galima atmesti sunkios progresuojančios kepenų ligos galimybę (žr. 4.3 skyrių).

Dėl VOL (SOS) rizikos pacientams, kuriems paskui bus atliekama KKLТ, gydymą inotuzumabu ozogamicinu rekomenduojama tęsti 2 ciklus; pacientams, po 2 ciklų nepasiekusiems VR arba VRn ir neigiamos MLL, galima apsvarstyti trečiojo ciklo galimybę (žr. 4.2 skyrių).

Visus pacientus, ypač po KKLТ, reikia atidžiai stebėti dėl VOL (SOS) požymių ir simptomų. Tokie požymiai gali būti bendrojo bilirubino koncentracijos padidėjimas, hepatomegalija (kuri gali būti skausminga), staigus kūno masės padidėjimas ir ascitas. Stebint vien bendrąjį bilirubiną gali būti nustatyti ne visi pacientai, kuriems kyla VOL (SOS) rizika. Prieš skiriant kiekvieną BESPONSA dozę ir po to visiems pacientams reikia stebėti kepenų rodmenis, įskaitant ALT, AST, bendrąjį bilirubiną ir šarminę fosfatazę. Pacientams, kurių kepenų rodmenys sutriko, kepenų tyrimų rezultatus ir klinikinius toksinio poveikio kepenims požymius bei simptomus rekomenduojama stebėti dažniau. Pacientams, kuriems toliau atliekama KKLТ, reikia atidžiai stebėti kepenų tyrimų rodmenis per pirmąjį mėnesį po

KKLT, o paskui rečiau, atsižvelgiant į standartinę medicinos praktiką. Padidėjus kepenų tyrimų rodmenims gali reikėti sulaikyti vaistinio preparato skyrimą, sumažinti dozę arba visiškai nutraukti BESPONSA vartojimą (žr. 4.2 skyrių).

Visiškai nutraukti gydymą, jeigu išsivysto VOL (SOS) (žr. 4.2 skyrių). Jeigu išsivysto sunki VOL (SOS), gydyti taikant standartinius medicinos metodus.

#### Mielosupresija ir citopenijos

Gauta pranešimų apie pacientams vartojant inotuzumabą ozogamiciną pasireiškusią neutropeniją, trombocitopeniją, anemiją, leukopeniją, karštinę neutropeniją, limfopeniją ir pancitopeniją, kurios kartais buvo pavojingos gyvybei (žr. 4.8 skyrių).

Gauta pranešimų apie kai kuriems pacientams vartojant inotuzumabą ozogamiciną išsivysčiusias komplikacijas, susijusias su neutropenija ir trombocitopenija (atitinkamai infekcijas ir kraujavimo (hemoragijos) atvejus) (žr. 4.8 skyrių).

Prieš kiekvieną BESPONSA dozę reikia nustatyti visų kraujo ląstelių skaičių ir stebėti, ar nepasireiškia infekcijos gydymo metu ir po KKLT (žr. 5.1 skyrių), kraujavimo (hemoragijos) ir kitų mielosupresijos požymių gydymo metu. Jeigu reikia, profilaktiškai skirti antiinfekcinių vaistinių preparatų ir atlikti tiriamuosius testus gydymo metu ir po jo.

Valdant sunkią infekciją, kraujavimą (hemoragiją) ir kitus mielosupresijos reiškinius, įskaitant sunkią neutropeniją arba trombocitopeniją, gali reikėti sulaikyti vartojimą, sumažinti dozę, arba nutraukti gydymą (žr. 4.2 skyrių).

#### Su infuzija susijusios reakcijos

Gauta pranešimų apie pacientams vartojant inotuzumabą ozogamiciną pasireiškusias su infuzija susijusias reakcijas (žr. 4.8 skyrių).

Prieš skiriant vaistinio preparato patartina atlikti profilaktinį gydymą kortikosteroidu, antipiretiku ir antihistamininiu preparatu (žr. 4.2 skyrių).

Atidžiai stebėkite pacientus infuzijos metu ir bent 1 valandą po infuzijos pabaigos dėl su infuzija susijusių reakcijų apraiškų, įskaitant tokius simptomus kaip hipotenzija, karščio pylimas arba kvėpavimo sutrikimai. Pasireiškus su infuzija susijusiai reakcijai, sustabdyti infuziją ir imtis tinkamų medicininių būklės valdymo priemonių. Atsižvelgiant į su infuzija susijusios reakcijos sunkumą, reikia apsvarstyti infuzijos nutraukimo arba steroidų ir antihistamininių preparatų skyrimo galimybes (žr. 4.2 skyrių). Pasireiškus sunkių arba gyvybei pavojingų su infuzija susijusių reakcijų gydymą visiškai nutraukti (žr. 4.2 skyrių).

#### Navikų lizės sindromas (NLS)

Gauta pranešimų apie pacientams vartojant inotuzumabą ozogamiciną išsivysčiusį NLS, kuris gali būti pavojingas gyvybei arba mirtinas (žr. 4.8 skyrių).

Pacientams, turintiems didelę navikų masę, prieš skiriant vaistinio preparato patartina skirti medikamentinį gydymą šlapimo rūgšties koncentracijai sumažinti ir hidratacijai (žr. 4.2 skyrių).

Reikia stebėti dėl NLS požymių ir simptomų bei gydyti taikant standartinius medicinos metodus.

#### QT intervalo pailgėjimas

Gauta pranešimų apie pacientams vartojant inotuzumabą ozogamiciną pastebėtą QT intervalo pailgėjimą (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

BESPONSA reikia atsargiai skirti pacientams, turintiems QT intervalo pailgėjimo anamnezę arba predispoziciją, vartojantiems vaistinius preparatus, apie kuriuos žinoma, kad jie pailgina QT intervalą (žr. 4.5 skyrių), ir pacientams, turintiems elektrolitų sutrikimų. Prieš pradėdant gydymą reikia užrašyti EKG ir ištirti elektrolitus bei periodiškai stebėti šiuos parametrus gydymo metu (žr. 4.8 ir 5.2 skyrius).

#### Padidėjęs amilazės ir lipazės aktyvumas

Gauta pranešimų apie inotuzumabą ozogamiciną vartojusiems pacientams padidėjusį amilazės ir lipazės aktyvumą (žr. 4.8 skyrių).

Stebėkite, ar nepadaugėjo amilazės ir lipazės. Įvertinkite kepenų ir tulžies pūslės bei latakų ligos tikimybę ir gydykite standartiniais medicinos metodais.

#### Imunizacija

Imunizacijos su gyvomis virusinėmis vakcinomis BESPONSA terapijos eigoje ar po jos saugumas netirtas. Vakcinacija su gyvomis virusinėmis vakcinomis nerekomenduojama mažiausiai 2 savaites prieš pradėdant gydyti BESPONSA, gydymo metu ir po paskutinio gydymo ciklo tol, kol neatsistatys B limfocitai.

#### Pagalbinės medžiagos

##### *Natrio kiekis*

Šio vaistinio preparato 1 mg inotuzumabo ozogamicino yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t.y. jis beveik neturi reikšmės.

Šis vaistinis preparatas gali būti toliau ruošiamas vartojimui su tirpalais, kurių sudėtyje yra natrio (žr. 4.2 ir 6.6 skyrius). Į tai reikia atsižvelgti skaičiuojant bendrą natrio, kurį pacientas gauna iš visų šaltinių, kiekį.

#### **4.5 Sąveika su kitais vaistiniais preparatais ir kitokia sąveika**

Sąveikos tyrimų neatlikta (žr. 5.2 skyrių).

Remiantis *in vitro* duomenimis manoma, kad inotuzumabą ozogamiciną skiriant kartu su citochromo (CYP) P450 inhibitoriais arba induktoriais, arba uridindifosfato gliukuronoziltransferazės (UGT) vaistinį preparatą metabolizuojančiais fermentais N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido ekspozicijos pasikeitimas mažai tikėtinas. Be to, mažai tikėtina, kad inotuzumabas ozogamicinas ir N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas keičia CYP fermentų substratų ekspoziciją, ir mažai tikėtina, kad N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas keičia UGT fermentų substratų arba svarbių vaistinių preparatų nešiklių ekspoziciją.

Pacientams vartojant inotuzumabą ozogamiciną pastebėtas QT intervalo pailgėjimas (žr. 4.4 skyrių), todėl reikia atidžiai apsvarstyti inotuzumabo ozogamicino skyrimą kartu su vaistiniais preparatais, apie kuriuos žinoma, kad jie pailgina QT intervalą arba sukelia polimorfinę skilvelių tachikardiją (pranc. *Torsades de Pointes*). Skiriant tokių vaistinių preparatų derinius reikia stebėti QT intervalą (žr. 4.4, 4.8 ir 5.2 skyrius).

#### **4.6 Vaisingumas, nėštumo ir žindymo laikotarpis**

##### Vaisingos moterys bei vyrų ir moterų kontracepcija

Vaisingos moterys turi vengti pastoti BESPONSA vartojimo metu.



Vaisingos moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo BESPONSA metu ir bent 8 mėnesius po galutinės dozės. Vyrų, turintys vaisingų partnerių moterų, turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo BESPONSA metu ir bent 5 mėnesius po galutinės dozės.

### Nėštumas

Duomenų apie nėščiąsias, vartojančias inotuzumabą ozogamiciną, nėra. Remiantis ikiklinikiniais saugumo radiniais, inotuzumabas ozogamicinas gali pakenkti embrionui arba vaisiui, jeigu jo skiriama nėščiajai. Su gyvūnais atlikti tyrimai parodė toksinį poveikį reprodukcijai (žr. 5.3 skyrių).

BESPONSA nėštumo metu vartoti negalima, išskyrus atvejus, kai tikėtina nauda motinai didesnė už galimą žalą vaisiui. Nėščiąsias ar pastojusias inotuzumabo ozogamicino vartojimo metu arba nėščiųjų partnerius pacientus reikia informuoti apie galimą pavojų vaisiui.

### Žindymas

Nėra duomenų apie inotuzumabo ozogamicino arba jo metabolitų patekimą į motinos pieną, poveikį žindomam vaikui arba poveikį pieno gamybai. Dėl galimų nepageidaujamų reakcijų žindomiems vaikams, moterims negalima žindyti gydymo BESPONSA metu ir bent 2 mėnesius po paskutinės dozės (žr. 5.3 skyrių).

### Vaisingumas

Remiantis ikiklinikiniais radiniais, gydymas inotuzumabu ozogamicinu gali neigiamai paveikti vyrų ir moterų vaisingumą (žr. 5.3 skyrių). Informacijos apie poveikį pacientų vaisingumui nėra. Prieš gydymą ir vyrai, ir moterys turi kreiptis patarimo dėl vaisingumo išsaugojimo.

## **4.7 Poveikis gebėjimui vairuoti ir valdyti mechanizmus**

BESPONSA gali veikti gebėjimą vairuoti ir valdyti mechanizmus. Pacientai gydymo BESPONSA metu gali jausti nuovargį (žr. 4.8 skyrių), todėl vairuoti ar valdyti mechanizmus reikia atsargiai.

## **4.8 Nepageidaujamas poveikis**

### Saugumo duomenų santrauka

Dažniausios ( $\geq 20\%$ ) nepageidaujamos reakcijos buvo trombocitopenija (51 %), neutropenija (49 %), infekcija (48 %), anemija (36 %), leukopenija (35 %), nuovargis (35 %), hemoragija (33 %), pireksija (32 %), pykinimas (31 %), galvos skausmas (28 %), febrilinė neutropenija (26 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (26 %), pilvo skausmas (23 %), padidėjęs gama gliutamilttransferazės aktyvumas (21 %) ir hiperbilirubinemija (21 %).

Pacientams, vartojusiems BESPONSA, dažniausios ( $\geq 2\%$ ) sunkios nepageidaujamos reakcijos buvo infekcija (23 %), febrilinė neutropenija (11 %), hemoragija (5 %), pilvo skausmas (3 %), karščiavimas (3 %), VOL (SOS) (2 %) ir nuovargis (2 %).

### Nepageidaujamų reakcijų sąrašas lentelėje

5 lentelėje remiantis gautais pranešimais pateiktos nepageidaujamos reakcijos, pasireiškusios atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems BESPONSA.

Nepageidaujamos reakcijos pateiktos pagal organų sistemų klasę (OSK) ir dažnio kategorijas, apibūdinamas šiomis sutartinėmis sąvokomis: labai dažnos ( $\geq 1/10$ ), dažnos (nuo  $\geq 1/100$  iki  $< 1/10$ ), nedažnos (nuo  $\geq 1/1000$  iki  $< 1/100$ ), retos (nuo  $\geq 1/10000$  iki  $< 1/1000$ ), labai retos ( $< 1/10000$ ), dažnis nežinomas (negali būti įvertintas pagal turimus duomenis). Kiekvienoje dažnio grupėje nepageidaujamos reakcijos pateikiamos mažėjančio sunkumo tvarka.

**5 lentelė. Nepageidaujamos reakcijos, remiantis pranešimais pasireiškusios atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių ŪLL sergantiems pacientams, vartojusiems BESPONSĄ**

<b>MedDRA organų sistemų klasė</b>	<b>Labai dažni</b>	<b>Dažni</b>
Infekcijos ir infestacijos	Infekcija (48 %) <sup>a</sup> (įskaitant sepsį ir bakteriemiją [17 %], grybelinę infekciją [9 %], apatinių kvėpavimo takų infekciją [12 %], viršutinių kvėpavimo takų infekciją [12 %], bakterinę infekciją [1 %], virusinę infekciją [7 %], skrandžio ir (arba) žarnyno infekciją [4 %], odos infekciją [4 %])	
Kraujo ir limfinės sistemos sutrikimai	Febrilinė neutropenija (26 %) Neutropenija (49 %) Trombocitopenija (51 %) Leukopenija (35 %) Limfopenija (18 %) Anemija (36 %)	Pancitopenija <sup>b</sup> (2 %)
Imuninės sistemos sutrikimai		Padidėjęs jautrumas (1 %)
Metabolizmo ir mitybos sutrikimai	Sumažėjęs apetitas (12 %)	Navikų lizės sindromas (2 %) Hiperurikemija (4 %)
Nervų sistemos sutrikimai	Galvos skausmas (28 %)	
Kraujagyslių sutrikimai	Hemoragija (33 %) <sup>c</sup> (įskaitant centrinės nervų sistemos hemoragiją [1 %], viršutinės virškinimo trakto dalies hemoragiją [6 %], apatinės virškinimo trakto dalies hemoragiją [4 %], kraujavimą iš nosies [15 %])	
Virškinimo trakto sutrikimai	Pilvo skausmas (23 %) Vėmimas (15 %) Viduriavimas (17 %) Pykinimas (31 %) Stomatitas (13 %) Vidurių užkietėjimas (17 %)	Ascitas (4 %) Pilvo pūtimas (6 %)
Kepenų, tulžies pūslės ir latakų sutrikimai	Hiperbilirubinemija (21 %) Padidėjęs transaminazių aktyvumas (26 %) Padidėjęs GGT aktyvumas (21 %)	VOL (SOS) (3 % (prieš KKL) <sup>d</sup> )
Bendrieji sutrikimai ir vartojimo vietos pažeidimai	Pireksija (32 %) Nuovargis (35 %) Šaltkrėtis (11 %)	
Tyrimai	Padidėjęs šarminės fosfatazės aktyvumas (13 %)	QT intervalo pailgėjimas EKG (1 %) Padidėjęs amilazės aktyvumas (5 %) Padidėjęs lipazės aktyvumas (9 %)
Sužalojimai, apsinuodijimai ir procedūrų komplikacijos	Su infuzija susijusi reakcija (10 %)	

Kaip nepageidaujamos reakcijos įtraukti tokie skiriant gydymą pasireiškę įvairių priežasčių sukelti reiškiniai, kurie pastebėti per 1-ojo ciklo 1-ąją parą arba po to per 42 paras po galutinės BESPONSA dozės, bet prieš naujo gydymo nuo vėžio (įskaitant KKLТ) pradžią.

Standartinė terminija vartota pagal 19.1 versijos Medicinos terminų žodyną, skirtą vaistinių preparatų reguliavimo veiklai (angl. MedDRA).

Santrumpos: ŪLL = ūminė limfoblastinė leukemija; VOL (SOS) = kepenų venų okliuzinė liga (sinusoidinis obstrukcinis sindromas); EKG = elektrokardiograma; GGT = gama gliutamiltransferazė; KKLТ = kamieninių kraujodaros ląstelių persodinimas.

- <sup>a</sup> Infekcija taip pat apima kitų rūšių infekcijas (11 %). Pastaba: pacientai gali sirgti >1 rūšies infekcija.
- <sup>b</sup> Pancytopenija apima šiuos standartinius terminus: kaulų čiulpų nepakankamumą, febrilinę kaulų čiulpų aplaziją ir pancitopeniją.
- <sup>c</sup> Hemoragija taip pat apima kitų rūšių hemoragijas (17 %). Pastaba: pacientai gali turėti >1 rūšies hemoragiją.
- <sup>d</sup> Į VOL (SOS) skaičių įtrauktas 1 papildomas pacientas, kuriam VOL pasireiškė 56-ąją parą neatliekant KKLТ. Apie VOL (SOS) pranešta 18 pacientų, kuriems toliau buvo atliekama KKLТ.

### Išskirtinių nepageidaujamų reakcijų apibūdinimas

#### *Toksinis poveikis kepenims, įskaitant VOL (SOS)*

Pagrindinio klinikinio tyrimo (N = 164) metu pranešta apie išsivysčiusią VOL (SOS), kuri pasireiškė 23 (14 %) pacientams, įskaitant 5 (3 %) pacientus tiriamojo gydymo metu arba stebėjimo laikotarpiu, kai toliau KKLТ atliekama nebuvo. Iš 79 pacientų, kuriems toliau buvo atliekama KKLТ (8 iš jų po gydymo BESPONSA prieš atliekant KKLТ buvo skirtas papildomas gelbėjamasis gydymas), apie VOL (SOS) pranešta 18 (23 %) pacientų. Penki iš 18 VOL (SOS) atvejų, pasireiškusių po KKLТ, baigėsi mirtimi (žr. 5.1 skyrių).

Pagal pranešimus VOL (SOS) pasireiškė per iki 56 parų laikotarpį po galutinės inotuzumabo ozogamicino dozės, kai toliau KKLТ atliekama nebuvo. Trukmės mediana nuo KKLТ iki VOL (SOS) išsivystymo buvo 15 parų (diapazonas: nuo 3 iki 57 parų). 2 iš 5 pacientų, patyrusių VOL (SOS) gydymo inotuzumabu ozogamicinu metu, bet kuriems nebuvo toliau atliekama KKLТ, KKLТ buvo atlikta prieš gydymą BESPONSA.

Iš pacientų, kuriems po gydymo BESPONSA toliau buvo atliekama KKLТ, apie VOL (SOS) pranešta 5 iš 11 (46 %) pacientų, kuriems KKLТ atlikta ir prieš, ir po gydymo BESPONSA, ir 13 iš 68 (19 %) pacientų, kuriems KKLТ atlikta tik po gydymo BESPONSA.

Atsižvelgiant į kitus rizikos veiksnius, pranešta, kad VOL (SOS) pasireiškė 6 iš 11 (55 %) pacientų, kuriems taikytas KKLТ paruošiamasis režimas skiriant 2 alkilinančiąsias medžiagas, ir 9 iš 53 (17 %) pacientų, kuriems taikytas KKLТ paruošiamasis režimas skiriant 1 alkilinančiąją medžiagą, 7 iš 17 (41 %) pacientų, kuriems buvo ≥55 metai, 11 iš 62 (18 %) pacientų, kuriems buvo <55 metai, 7 iš 12 (58 %) pacientų, kurių bilirubino koncentracija serume prieš KKLТ buvo ≥VNR, ir 11 iš 67 (16 %) pacientų, kurių bilirubino koncentracija serume prieš KKLТ buvo < VNR.

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta, kad hiperbilirubinemija pasireiškė 35 (21 %), o transaminazių aktyvumas padidėjo 43 (26 %) pacientams. Pranešta, kad ≥3 laipsnio hiperbilirubinemija pasireiškė 9 (6 %) pacientams, o transaminazių aktyvumas padidėjo 11 (7 %) pacientų. Laikotarpio iki hiperbilirubinemijos ir transaminazių aktyvumo padidėjimo pradžios mediana buvo atitinkamai 73 ir 29 paras.

Dėl toksinio poveikio kepenims, įskaitant VOL (SOS), klinikinio valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Mielosupresija ir citopenijos*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta apie trombocitopeniją, pasireiškusią 83 (51 %) pacientams, ir apie neutropeniją, pasireiškusią 81 (49 %) pacientui. Pranešta, kad 3 laipsnio trombocitopenija pasireiškė 23 (14 %), o to paties laipsnio neutropenija – 33 (20 %) pacientams. Pranešta, kad 4 laipsnio trombocitopenija pasireiškė 46 (28 %), o to paties laipsnio neutropenija –

45 (27 %) pacientams. Febrilinė neutropenija, kuri gali būti pavojinga gyvybei, pagal pranešimus pasireiškė 43 (26 %) pacientams.

Dėl mielosupresijos ir citopenijų klinikinio valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Infekcijos*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu, remiantis pranešimais, 79 (48 %) pacientams pasireiškė infekcijos, įskaitant sunkias, kurių kai kurios buvo pavojingos gyvybei arba baigėsi mirtimi. Konkrečios infekcijos pasireiškė šiuo dažniu: sepsis ir bakteriemija (17 %), apatinių kvėpavimo takų infekcija (12 %), viršutinių kvėpavimo takų infekcija (12 %), grybelinė infekcija (9 %), virusinė infekcija (7 %), skrandžio ir (arba) žarnyno infekcija (4 %), odos infekcija (4 %) ir bakterinė infekcija (1 %). Pranešta, kad mirtimi pasibaigusios infekcijos, įskaitant plaučių uždegimą, neutropeninį sepsį, sepsį, sepsinį šoką ir pseudomoninį sepsį, pasireiškė 8 (5 %) pacientams.

Dėl infekcijų klinikinio valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Kraujavimas (hemoragija)*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta apie kraujavimo (hemoragijos) atvejus, kurie dažniausiai buvo lengvi ir pasireiškė 54 (33 %) pacientams. Konkretūs kraujavimo (hemoragijos) atvejai pasireiškė šiuo dažniu: kraujavimas iš nosies (15 %), viršutinės virškinimo trakto dalies hemoragija (6 %), apatinės virškinimo trakto dalies hemoragija (4 %) ir centrinės nervų sistemos (CNS) hemoragija (1 %). 3 arba 4 laipsnio kraujavimo (hemoragijos) atvejų pagal pranešimus pasireiškė 8 iš 164 (5 %) pacientų. Pranešta apie vieną 5 laipsnio kraujavimo (hemoragijos) atvejį (kraujavimas į pilvo ertmę).

Dėl kraujavimo (hemoragijos) atvejų klinikinio valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Su infuzija susijusios reakcijos*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta apie su infuzija susijusias reakcijas, pasireiškusias 17 (10 %) pacientų. Visi atvejai buvo  $\leq 2$  sunkumo laipsnio. Su infuzija susijusių reakcijų paprastai pasireiškėdavo per 1-ąjį ciklą, greitai po inotuzumabo ozogamicino infuzijos pabaigos, ir sutrikimai praeidavo savaime arba taikant medicinos priemones.

Dėl su infuzija susijusių reakcijų klinikinio valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *Navikų lizės sindromas (NLS)*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta apie NLS, kuris gali būti pavojingas gyvybei arba baigtis mirtimi, pasireiškusių 4 iš 164 (2 %) pacientų. 3 arba 4 laipsnio NLS pagal pranešimus pasireiškė 3 (2 %) pacientams. NLS išsivystydavo greitai po inotuzumabo ozogamicino infuzijos pabaigos ir praeidavo taikant medicinos priemones.

Dėl NLS klinikinio valdymo žr. 4.4 skyrių.

#### *QT intervalo pailgėjimas*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta apie maksimalų QT intervalo, koreguoto pagal širdies susitraukimų dažnį taikant L. S. Fridericia formulę (QTcF), pailgėjimą  $\geq 30$  msek. ir  $\geq 60$  msek. (palyginti su pradiniu vertinimu), išmatuotą 30 iš 162 (19 %) ir 4 iš 162 (3 %) pacientų atitinkamai. 26 iš 162 (16 %) pacientų pastebėtas iki  $>450$  msek. QTcF intervalo pailgėjimas. Nė vienam pacientui nenustatyti iki  $> 500$  msek. QTcF intervalo pailgėjimai. 2 laipsnio QT intervalo pailgėjimas pagal pranešimus pasireiškė 2 iš 164 (1 %) pacientų. Apie  $\geq 3$  laipsnio QT intervalo pailgėjimą arba polimorfines skilvelių tachikardijas (*Torsades de Pointes*) atvejus pranešimų negauta.

Dėl periodinio EKG ir elektrolitų pusiausvyros stebėjimo žr. 4.4 skyrių.

#### *Padidėjęs amilazės ir lipazės aktyvumas*

Pagrindinio tyrimo (N = 164) metu pranešta, kad amilazės aktyvumas padidėjo 8 (5 %) pacientams, o lipazės aktyvumas – 15 (9 %) pacientų. Pranešta, kad  $\geq 3$  laipsnio amilazės aktyvumo padidėjimas pasireiškė 3 (2 %), o to paties laipsnio lipazės aktyvumo padidėjimas – 7 (4 %) pacientams.

Dėl amilazės ir lipazės aktyvumo padidėjimo periodinio stebėjimo žr. 4.4 skyrių.

#### Imunogeniškumas

Klinikiniuose inotuzumabo ozogamicino tyrimuose su atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergančiais suaugusiais pacientais 7 iš 236 (3 %) pacientų nustatyta antikūnų prieš inotuzumabą ozogamiciną (APV [antikūnai prieš vaistą]). Neutralizuojančių APV pacientams nenustatyta. Pacientams, kuriems rasta APV, poveikio BESPONSE klirensui, remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, nenustatyta. APV turinčių pacientų skaičius buvo per mažas, kad būtų galima įvertinti APV poveikį veiksmingumui ir saugumui.

Atliekant klinikinį tyrimą ITCC-059, kurio metu inotuzumabas ozogamicinas buvo skiriamas vaikams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia ŪLL (N = 51), APV prieš inotuzumabą ozogamiciną dažnis buvo 0 %.

#### Vaikų populiacija

Atliekant tyrimą ITCC-059, BESPONSE buvo vertinamas 53 vaikams, kurių amžius nuo  $\geq 1$  iki  $< 18$  metų, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių CD22 teigiama ŪLL (žr. 5.1 skyrių).

Dažniausios nepageidaujamos reakcijos ( $> 30$  %) vaikų tyrimo ITCC-059 metu buvo trombocitopenija (60 %), pireksija (52 %), anemija (48 %), vėmimas (48 %), neutropenija (44 %), infekcija (44 %), hemoragija (40 %), febrilinė neutropenija (32 %), pykinimas (32 %), pilvo skausmas (32 %) 1 fazės kohortoje ir pireksija (46 %), trombocitopenija (43 %), anemija (43 %), vėmimas (43 %), neutropenija (36 %), leukopenija (36 %), pykinimas (32 %), infekcija (32 %), padidėjęs transaminazių aktyvumas (32 %) ir hemoragija (32 %) 2 fazės kohortoje.

1 fazės kohortoje 2 iš 25 (8,0 %) pacientų sirgo VOL (nė vienam iš jų nebuvo atlikta transplantacija); 2 fazės kohortoje 6 iš 28 (21,4 %) pacientų sirgo VOL, o VOL po KKLТ dažnis buvo 5 iš 18 (27,8 % [95 % PI: 9,69–53,48]). 1 fazės kohortoje 8 iš 25 pacientų (32 %) ir 2 fazės kohortoje 18 iš 28 (64 %) pacientų buvo atlikta pavėlinta KKLТ. Mirtingumas po KKLТ, nesusijęs su atkryčiu, buvo 2 iš 8 (25 %) ir 5 iš 18 (28 %) atitinkamai 1 fazės kohortoje ir 2 fazės kohortoje.

#### Pranešimas apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas

Svarbu pranešti apie įtariamas nepageidaujamas reakcijas po vaistinio preparato registracijos, nes tai leidžia nuolat stebėti vaistinio preparato naudos ir rizikos santykį. Sveikatos priežiūros specialistai turi pranešti apie bet kokias įtariamas nepageidaujamas reakcijas naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema.

## **4.9 Perdozavimas**

Klinikiniuose tyrimuose su atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergančiais pacientais maksimalios pavienės ir dauginės inotuzumabo ozogamicino dozės atitinkamai buvo 0,8 mg/m<sup>2</sup> ir 1,8 mg/m<sup>2</sup> vieno ciklo metu, padalijus į 3 dozes, vartojamas 1-ąją (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis (žr. 4.2 skyrių). Perdozavus gali pasireikšti nepageidaujamos reakcijos, pastebėtos vartojant terapines dozes (žr. 4.8 skyrių).

Perdozavus reikia laikinai sustabdyti infuziją ir stebėti pacientus dėl toksinio poveikio kepenims ir kraujui (žr. 4.2 skyrių). Galima apsvarstyti galimybę vėl pradėti koreguotos terapinės BESPONSA dozės vartojimą praėjus visoms su toksiniu poveikiu susijusioms reakcijoms.

## 5. FARMAKOLOGINĖS SAVYBĖS

### 5.1 Farmakodinaminės savybės

Farmakoterapinė grupė – antineoplazinės ir imunomoduliuojančios medžiagos, monokloniniai antikūnai ir antikūnų vaistų konjugatai, CD22 (22 diferenciacijos grupės) inhibitoriai, ATC kodas: L01FB01.

#### Veikimo mechanizmas

Inotuzumabas ozogamicinas – tai AVK, kurį sudaro į CD22 nukreiptas monokloninis antikūnas, kovalentiškai sujungtas su N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidu. Inotuzumabas – tai humanizuotas G klasės 4 potipio imunoglobulino (IgG4) antikūnas, savituoju būdu atpažįstantis žmogaus CD22. Maža molekulė N-acetil-gama-kalicheamicinas yra citotoksinė medžiaga.

N-acetil-gama-kalicheamicinas kovalentiškai prijungtas prie antikūno rūgštinėje terpėje skylančiu rišikliu. Ikiklinikiniai tyrimai rodo, kad BESPONSA veikimas prieš vėžį gali būti susijęs su AVK prijungimu prie CD22 ekspresuojančių naviko ląstelių, po kurio seka AVK-CD22 komplekso patekimas į ląstelę (internalizavimas) ir viduląstelinis N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido atpalaidavimas rišklio hidrolizinio skaidymo būdu. Suaktyvintas N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas sukelia dvigrandės DNR trūkius, blokuojančius ląstelės ciklą ir sukeliančius apoptozinę ląstelės žūtį.

#### Klinikinis veiksmingumas ir saugumas

*Atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergantys pacientai, kuriems buvo skirtas 1 arba 2 ankstesni ŪLL gydymo kursai. 1 tyrimas*

BESPONSA saugumas ir veiksmingumas pacientams, sergantiems atsinaujinusia arba atsparia CD22 teigiama ŪLL, vertintas atliekant atvirąjį tarptautinį daugiacentrį 3-iosios fazės tyrimą (1 tyrimą), kuriame pacientai atsitiktinių imčių būdu atrinkti vartoti BESPONSA (N = 164 [buvo gydyti 164] arba tyrėjo nuožiūra skirtus chemoterapinius vaistinius preparatus (N = 162 [143 buvo gydyti]), t. y. fludarabiną plius citarabiną plius granulocitų kolonijas stimuliuojantį faktorių (FLAG) (N = 102 [buvo gydyti 93]), mitoksantroną ir citarabiną (MXN / Ara-C) (N = 38 [buvo gydyti 33]) arba didelę citarabino dozę (HIDAC) (N = 22 [buvo gydyti 17]).

Dalyvauti tyrime atrinkti  $\geq 18$  metų pacientai, sergantys atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių CD22 teigiama ŪLL nesant Filadelfijos translokacijos chromosomoje (Ph<sup>-</sup>) arba esant Ph<sup>+</sup>.

CD22 raiška vertinta srovės citometrijos būdu tiriant kaulų čiulpų aspiratą. Pacientams, kurių kaulų čiulpų aspirato mėginys buvo netinkamas, tirtas periferinio kraujo mėginys. Alternatyviu imunohistocheminiu metodu CD22 raiška vertinta pacientams, kurių kaulų čiulpų aspirato mėginys buvo netinkamas ir kraujyje cirkuliavo per mažai blastų.

Tam tikrų klinikiniam tyrimo dalyvavusių centrų vietoje naudojamų testų jautrumas buvo mažesnis nei centrinės laboratorijos testo, todėl galima naudoti tik patikrintus testus, kuriems patvirtintas didelis jautrumas.

Reikalauta, kad visi pacientai turėtų  $\geq 5$  % blastų kaulų čiulpuose ir būtų anksčiau gydyti nuo ŪLL taikant 1 arba 2 ankstesnius chemoterapijos režimus. Pacientai, turintys B ląstelių pirmtakių ŪLL esant Ph<sup>+</sup>, turėjo būti patyrę nesėkmingą gydymą bent 1 TKI ir taikant standartinę chemoterapiją. 1 lentelėje (žr. 4.2 skyrių) parodyti dozavimo režimai, taikyti gydant pacientus.

Dauginės pagrindinės vertinamosios baigtys buvo VR / VRn, įvertintos nepriklausomo vertinamosios baigties pripažinimo komiteto (angl. EAC), ir bendrasis išgyvenamumas (BI). Papildomos vertinamosios baigtys buvo neigiama MLL, remisijos trukmė (RT), KKLТ dažnis ir išgyvenamumas be ligos progresavimo (IbLP).

Pradinė VR / VRn ir neigiamos MLL analizė iš pradžių atlikta su 218 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų duomenimis, o BI, IbLP ir KKLТ dažnio analizė – su visų 326 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų duomenimis.

Iš visų 326 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų (KGP), 215 (66 %) pacientų anksčiau buvo taikytas 1 gydymo kursas, o 108 (33 %) pacientams – 2 ankstesni ŪLL gydymo kursai. Amžiaus mediana buvo 47 metai (diapazonas: nuo 18 iki 79 metų), 206 (63 %) pacientų pirmoji remisija truko < 12 mėnesių, o 55 (17 %) pacientams atlikta KKLТ prieš vartojant BESPONSA arba taikant tyrėjo nuožiūra skirtą chemoterapiją. 2 gydymo grupės iš esmės sudarytos taip, kad demografiniai ir ligos savybių duomenys pradinio vertinimo metu būtų panašūs. Iš viso 276 (85 %) pacientai sirgo ŪLL, kai Ph<sup>-</sup>. 4 iš 49 (15 %) pacientų, sergančių ŪLL esant Ph<sup>+</sup>, anksčiau nebuvo vartoję TKI, 28 pacientai anksčiau buvo vartoję 1 TKI, o 17 pacientų anksčiau buvo vartoję 2 TKI. Dažniausiai buvo vartota TKI dasatinibo (42 pacientai) arba imatinibo (24 pacientai).

Pirmųjų atsitiktinių imčių būdu atrinktų 218 pacientų pradinio vertinimo rezultatai buvo panašūs.

253 iš 326 pacientų (KGP) mėginiai tiko CD22 vertinimo tyrimui ir vietos, ir centrinėje laboratorijoje. Atlikus tyrimus centrinėje ir vietos laboratorijose, atitinkamai 231 iš 253 (91,3 %) pacientų ir 130 iš 253 (51,4 %) pacientų turėjo ≥70 % CD22 atžvilgiu teigiamų leukeminių blastų pradinio vertinimo metu.

Šio tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 6 lentelėje.

**6 lentelė. 1 tyrimas. Veiksmingumo rezultatai ≥18 metų atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių ŪLL sergantiems pacientams, kuriems jau buvo taikytas 1 arba 2 ankstesni gydymai nuo ŪLL**

	<b>BESPONSA (N = 109)</b>	<b>HIDAC, FLAG arba MXN/Ara-C (N = 109)</b>
VR <sup>a</sup> / VRn <sup>b</sup> ; n (%) [95 % PI]	88 (80,7 %) [72,1 % – 87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0 % – 38,8 %]
Dvipusio kriterijaus p vertė < 0,0001		
VR <sup>a</sup> ; n (%) [95 % PI]	39 (35,8 %) [26,8 % – 45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 % – 25,9 %]
Dvipusio kriterijaus p vertė = 0,0022		
VRn <sup>b</sup> ; n (%) [95 % PI]	49 (45,0 %) [35,4 % – 54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 % – 19,5 %]
Dvipusio kriterijaus p vertė < 0,0001		
Neigiama MLL <sup>c</sup> pacientams, pasiekusiems VR / VRn; rodiklis <sup>d</sup> (%) [95 % PI]	69/88 (78,4 %) [68,4 % – 86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 % – 46,7 %]
Dvipusio kriterijaus p vertė < 0,0001		

	<b>BESPONSA (N = 164)</b>	<b>HIDAC, FLAG arba MXN / Ara-C (N = 162)</b>
BI mediana mėnesiais [95 % PI]	7,7 [nuo 6,0 iki 9,2]	6,2 [nuo 4,7 iki 8,3]
	Santykinė rizika [95 % PI] = 0,751 [0,588–0,959] Dvipusio kriterijaus p vertė = 0,0210	
IbLP <sup>e, f</sup> mediana mėnesiais [95 % PI]	5,0 [nuo 3,9 iki 5,8]	1,7 [nuo 1,4 iki 2,1]
	Santykinė rizika [95 % PI] = 0,450 [0,348–0,581] Dvipusio kriterijaus p vertė < 0,0001	
RT <sup>g</sup> mediana mėnesiais [95 % PI]	3,7 [nuo 2,8 iki 4,6]	0,0 [-,- mėn.]
	Santykinė rizika [95 % PI] = 0,471 [0,366–0,606] Dvipusio kriterijaus p vertė < 0,0001	

Santrumpos: ŪLL = ūminė limfoblastinė leukemija; ANS = absoliutūs neutrofilų skaičius; Ara-C = citarabinas; PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; VRn = visiška remisija esant nevisiškam kraujo parametru atsistatymui; RT = remisijos trukmė; EAC = angl. *Endpoint Adjudication Committee*, vertinamosios baigties pripažinimo komitetas; FLAG = fludarabinas + citarabinas + granulocitų kolonijas stimuliuojantis faktorius; HIDAC = angl. *High dose cytarabine*, didelės citarabino dozės; KKLТ = kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija; KGP = ketinama gydyti populiacija; MLL = minimali liktinė liga; MXN = mitoksantronas; N / n = pacientų skaičius; BI = bendrasis išgyvenamumas; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

- <sup>a</sup> VR pagal EAC laikyta, kai kaulų čiulpuose randama <5 % blastų, o periferiniame kraujyje leukeminių blastų nerandama bei visiškai atsistato periferinio kraujo ląstelių skaičius (trombocitų  $\geq 100 \times 10^9/l$  ir ANS  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) ir išnyksta bet kokia už kaulų čiulpų ribų išplitusi liga.
- <sup>b</sup> VRn pagal EAC laikyta, kai kaulų čiulpuose randama <5 % blastų, o periferiniame kraujyje leukeminių blastų nerandama bei iš dalies atsistato periferinio kraujo ląstelių skaičius (trombocitų  $< 100 \times 10^9/l$  ir (arba) ANS  $< 1 \times 10^9/l$ ) ir išnyksta bet kokia už kaulų čiulpų ribų išplitusi liga.
- <sup>c</sup> Neigiama MLL laikyta, kai tėkmės citometrijos būdu nustatoma, kad leukeminių ląstelių yra  $< 1 \times 10^{-4}$  (<0,01 %) kaulų čiulpų ląstelėse, turinčiose branduolį.
- <sup>d</sup> Rodiklis pagal EAC nustatytas pacientų, kuriems nenustatyta MLL, skaičių padalijus iš visų pacientų, pasiekusių VR / VRn, skaičiaus.
- <sup>e</sup> IbLP laikytas laikas nuo randomizacijos datos iki artimiausio iš šių įvykių datos: mirties, ligos progresavimo (įskaitant objektyvų progresavimą, VR / VRn atkrytį, gydymo nutraukimą dėl bendrosios sveikatos būklės pablogėjimo) ir naujo įvadinio gydymo arba po gydymo atliekamos KKLТ dėl nepasiektos VR / VRn.
- <sup>f</sup> Pagal standartinę apibrėžtį, kur IbLP laikomas laikas nuo randomizacijos iki artimiausio iš šių įvykių: ligos progresavimo (įskaitant objektyvų progresavimą ir atkrytį iš VR / VRn), SR siekė 0,568 (dvipusio kriterijaus p vertė = 0,0002), IbLP mediana BESPONSA grupėje buvo 5,6 mėn., o tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupėje – 3,7 mėn.
- <sup>g</sup> Remisijos trukmė laikytas laikas nuo pirmojo su VR<sup>a</sup> arba VRn<sup>b</sup> susijusio atsako, įvertinto tyrėjo, iki IbLP įvykio arba vertinimo datos, jeigu IbLP įvykis nedokumentuotas. Analizė buvo pagrįsta KGP duomenimis pacientams, nepasiekusiems remisijos, skiriant nulinę trukmę ir laikant įvykio buvimu.

Iš 218 iš pradžių atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų, BESPONSA grupėje 64 iš 88 (73 %) pacientų, kuriems nustatytas atsakas pagal EAC, pasiekė VR / VRn per 1-ąjį ciklą, o 21 iš 88 (24 %) – per 2-ąjį ciklą. Po 3-iojo ciklo BESPONSA grupėje daugiau pacientų VR / VRn nepasiekė.

VR / VRn ir neigiamos MLL radiniai pagal iš pradžių atsitiktinių imčių būdu atrinktų 218 pacientų duomenis atitiko nustatytus visiems 326 atsitiktinių imčių būdu atrinktiems pacientams.

Visų 326 atsitiktinių imčių būdu atrinktų pacientų tikimybė išgyventi 24 mėnesius siekė 22,8 % BESPONSA grupėje ir 10 % tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupėje.

Iš viso 79 iš 164 (48,2 %) BESPONSA grupės pacientų ir 36 iš 162 (22,2 %) tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupės pacientų atlikta pavėlinta KKLТ. Iškart po gydymo KKLТ atlikta 70 BESPONSA grupės pacientų ir 18 tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupės pacientų. Pacientų, kuriems iškart atlikta KKLТ, trukmės tarp galutinės inotuzumabo ozogamicino dozės ir



KKLT mediana siekė 4,8 savaičių (diapazonas: 1–19 savaičių). Iš pacientų, kuriems atlikta KKL, BESPONSA grupėje BI buvo geresnis nei tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupėje. BESPONSA grupėje ankstyvų mirčių po KKL (100-ąją parą) dažnis buvo didesnis, tačiau buvo įrodymų, kad vėlyvojo išgyvenamumo rodikliai BESPONSA grupėje geresni. Iš pacientų, kuriems atlikta pavėlinta KKL, BI mediana siekė 11,9 mėnesių (95 % PI: 9,2; 20,6) BESPONSA grupėje, palyginti su 19,8 mėnesių (95 % PI: 14,6; 26,7) tyrėjo nuožiūra parinktos chemoterapijos grupėje. 24-ąjį mėnesį išgyvenimo tikimybė buvo 38,0 % (95 % PI: 27,4; 48,5), palyginti su 35,5 % (95 % PI: 20,1; 51,3) atitinkamai BESPONSA grupėje ir tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupėje. Be to, 24-ąjį mėnesį BESPONSA grupėje pacientams, kuriems atlikta pavėlinta KKL, išgyvenamumo tikimybė siekė 38,0 % (95 % PI: 27,4; 48,5), palyginti su 8,0 % (95 % PI: 3,3; 15,3) pacientams, kuriems nebuvo atlikta pavėlinta KKL.

BESPONSA grupėje BI rodiklis buvo geresnis, palyginti su tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupe, vertinant visus stratifikavimo veiksnius, įskaitant pirmosios remisijos trukmę  $\geq 12$  mėnesių, 1 papildomo „gelbėjamojo“ gydymo būklę ir  $< 55$  metų randomizacijos metu. BESPONSA grupėje nustatyta ir geresnio BI rodiklio tendencija pacientams, turintiems kitokių prognozės veiksnių (Ph<sup>-</sup>, anksčiau neatlikta KKL,  $\geq 90$  % leukeminių blastų pradinio vertinimo metu nustatytas CD22 žymuo, pradinio vertinimo metu periferijoje nenustatyta blastų ir pradinio vertinimo metu hemoglobino koncentracija buvo  $\geq 10$  g/dl, vertinant pagal tiriamąsias analizes). Pacientams, turintiems mišraus fenotipo leukemijos (angl. *Mixed-Lineage Leukaemia, MLL*) geno translokacijų (įskaitant t(4;11)), kurioms esant prieš gydymą iš esmės nustatoma silpnesnė CD22 raiška, po gydymo BESPONSA arba tyrėjo nuožiūra skirtais chemoterapiniais vaistiniais preparatais nustatyta blogesnė BI baigtis.

Vertinant baigtis pagal pacientų pranešimus, dauguma funkcionavimo ir simptomų rodiklių buvo geresni BESPONSA grupėje, palyginti su tyrėjo nuožiūra skirta chemoterapija. Baigtys pagal pacientų pranešimus, įvertintus pagal pagrindinį Europos vėžio mokslinių tyrimų ir gydymo organizacijos gyvenimo kokybės klausimyną (angl. *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire, EORTC QLQ-C30*), buvo reikšmingai geresnės BESPONSA grupėje, palyginti su tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupe, atsižvelgiant į vidutinius vertinimus po pradinio vertinimo pagal šiuos kriterijus (atitinkamai BESPONSA ir tyrėjo nuožiūra skirta chemoterapija): pagal vaidmens funkciją (64,7 plg. su 53,4; mažo laipsnio pagerėjimas), fizinę funkciją (75,0 plg. su 68,1; mažo laipsnio pagerėjimas), socialinę funkciją (68,1 plg. su 59,8; vidutinio laipsnio pagerėjimas) ir apetito praradimą (17,6 plg. su 26,3; mažo laipsnio pagerėjimas). Nustatyta BESPONSA gydymo naudos tendencija (mažo laipsnio pagerėjimas) vertinant apskaičiuotuosius vidutinius po pradinio vertinimo nustatytus rodiklius (atitinkamai BESPONSA, palyginti su gydymu chemoterapija tyrėjo nuožiūra): bendroji sveikatos būklė / gyvenimo kokybė (angl. QoL) (62,1 plg. 57,8), pažintinė funkcija (85,3 plg. 82,5), dispnėja (14,7 plg. 19,4), viduriavimas (5,9 plg. 8,9), nuovargis (35,0 plg. 39,4). Nustatyta BESPONSA gydymo naudos tendencija vertinant apskaičiuotuosius po pradinio vertinimo nustatytus vidutinius rodiklius pagal Europos gyvenimo kokybės 5 matų (angl. *EuroQoL 5 Dimension, EQ-5D*) klausimyną (atitinkamai BESPONSA, palyginti su tyrėjo nuožiūra skirta chemoterapija): EQ-5D indeksas (0,80 plg. 0,76; minimaliai svarbus skirtumas vėžio atžvilgiu = 0,06).

*Atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergantys pacientai, kuriems jau buvo skirta 2 arba daugiau ankstesnių ŪLL gydymo kursų. 2 tyrimas*

BESPONSA saugumas ir veiksmingumas vertintas atliekant vienos grupės atvirąjį daugiacentrį 1/2 fazių tyrimą (2 tyrimą). Dalyvauti tyrime atrinkti  $\geq 18$  metų pacientai, sergantys atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių ŪLL.

72 iš 93 atrankoje dalyvavusių pacientų paskirti į tiriamojo vaistinio preparato grupę ir gydyti BESPONSA. Amžiaus mediana buvo 45 metai (diapazonas: 20–79 metai); 76,4 % skirti  $\geq 2$  „gelbėjamieji“ gydymai; 31,9 % anksčiau atlikta KKL, o 22,2 % turėjo Ph<sup>+</sup>. Dažniausios gydymo nutraukimo priežastys buvo: ligos progresavimas (atkrytis) (30 [41,7 %]), gydymui atspari liga (4 [5,6 %]); KKL (18 [25,0 %]) ir nepageidaujamas poveikis (13 [18,1 %]).

1 fazės tyrimo dalyje 37 pacientai vartojo 1,2 mg/m<sup>2</sup> (N = 3); 1,6 mg/m<sup>2</sup> (N = 12) arba 1,8 mg/m<sup>2</sup> (N = 22) bendrąją BESPONSA dozę. Nustatyta rekomenduojamoji 1,8 mg/m<sup>2</sup> per ciklą BESPONSA dozė, skiriama padalijus į 0,8 mg/m<sup>2</sup> dozę, skiriamą 1-ąją parą, ir 0,5 mg/m<sup>2</sup> dozes 8-ąją ir 15-ąją 28 parų ciklo paromis, dozę mažinant pasiekus VR / VRn.

2 fazės tyrimo dalyje pacientai turėjo būti baigę bent 2 ankstesnius ŪLL gydymo kursus, o pacientai, sergantys ŪLL esant Ph<sup>+</sup> B ląstelėse, turėjo būti nesėkmingai gydyti bent 1 TKI. Iš 9 pacientų, sergančių ŪLL esant Ph<sup>+</sup> B ląstelėse, 1 pacientas anksčiau buvo vartojęs 1 TKI ir 1 pacientas anksčiau TKI vartojęs nebuvo.

Šio tyrimo veiksmingumo rezultatai pateikti 7 lentelėje.

**7 lentelė. 2 tyrimas. ≥18 metų pacientų, sergančių atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių ŪLL ir anksčiau gavusių 2 arba daugiau gydymų nuo ŪLL, veiksmingumo rezultatai.**

	<b>BESPONSA (N = 35)</b>
VR <sup>a</sup> / VRn <sup>b</sup> ; n (%) [95 % PI]	24 (68,6 %) [50,7 % – 83,2 %]
VR <sup>a</sup> ; n (%) [95 % PI]	10 (28,6 %) [14,6 % – 46,3 %]
VRn <sup>b</sup> ; n (%) [95 % PI]	14 (40,0 %) [23,9 % – 57,9 %]
RT <sup>f</sup> mediana mėnesiais [95 % PI]	2,2 [nuo 1,0 iki 3,8]
Neigiamos MLL <sup>c</sup> pacientams, pasiekusiems VR / VRn; santykis <sup>d</sup> (%) [95 % PI]	18/24 (75 %) [53,3 % – 90,2 %]
IbLP <sup>e</sup> mediana mėnesiais [95 % PI]	3,7 [nuo 2,6 iki 4,7]
IB mediana mėnesiais [95 % PI]	6,4 [nuo 4,5 iki 7,9]

Santrumpos: ŪLL = ūminė limfoblastinė leukemija; ANS = absoliutūs neutrofilų skaičius; PI = pasikliautinis intervalas; VR = visiška remisija; VRn = visiška remisija esant nevysiškam kraujo parametru atsistatymui; RT = remisijos trukmė; KKLТ = kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija; MLL = minimali liktinė liga; N / n = pacientų skaičius; BI = bendrasis išgyvenamumas; IbLP = išgyvenamumas be ligos progresavimo.

<sup>a, b, c, d, e, f</sup> Apibrėžtis žr. 6 lentelėje (išskyrus tai, kad VR / VRn 2-jame tyrime nebuvo apibrėžta EAC)

2 fazės tyrimo dalyje 8 iš 35 (22,9 %) pacientų atlikta pavėlinta KKLТ.

### Vaikų populiacija

Tyrimas ITCC-059 buvo atliktas pagal patvirtintą pediatriinių tyrimų planą (žr. 4.2 skyrių, kuriame pateikiama informacija apie vartojimą vaikams).

Tyrimas ITCC-059 buvo 1/2 fazės, daugiacentris, vienos grupės, atviras tyrimas, atliktas su 53 vaikais, kurių amžius nuo ≥ 1 iki < 18 metų, sergančiais atsinaujinusia arba atsparia B ląstelių pirmtakių CD22 teigiama ŪLL, siekiant nustatyti rekomenduojamą 2 fazės dozę (1 fazė) ir išsamiau įvertinti pasirinktos BESPONSA dozės, kaip monoterapinio vaistinio preparato, veiksmingumą, saugumą ir toleravimą (2 fazė). Tyrimo metu taip pat buvo vertinamos BESPONSA monoterapijos farmakokinetika ir farmakodinamika (žr. 5.2 skyrių).

1 fazės kohortoje (N = 25) buvo tiriamos dvi dozės (pradinė 1,4 mg/m<sup>2</sup> dozė per ciklą ir pradinė 1,8 mg/m<sup>2</sup> dozė per ciklą). 2 fazės kohortoje (N = 28) pacientai buvo gydomi pradine 1,8 mg/m<sup>2</sup> doze per ciklą (0,8 mg/m<sup>2</sup> 1-ąją parą, 0,5 mg/m<sup>2</sup> 8-ąją ir 15-ąją paromis), o paskui pacientams, kuriems pasireiškė remisija, dozė buvo mažinama iki 1,5 mg/m<sup>2</sup> per ciklą. Abiejose kohortose pacientų gydymo ciklų mediana buvo 2 ciklai (diapazonas: nuo 1 iki 4 ciklų). 1 fazės kohortos pacientų

amžiaus mediana buvo 11 metų (diapazonas: 1–16 metų), o 52 % pacientų sirgo antrą ar daugiau kartų atsinaujinusia B ląstelių pirmtakių ŪLL. 2 fazės kohortos pacientų amžiaus mediana buvo 7,5 metų (diapazonas: 1–17 metų), o 57 % pacientų sirgo antrą ar daugiau kartų atsinaujinusia B ląstelių pirmtakių ŪLL.

Veiksmingumas buvo vertinamas pagal objektyvaus atsako dažnį (OAD), kuris apibrėžiamas kaip skaičius pacientų, kuriems buvo VR+VRp+VRn. 1 fazės kohortoje 20 iš 25 (80 %) pacientų pasireiškė VR, OAD buvo 80 % (95 % PI: 59,3–93,2), o atsako trukmės (AT) mediana buvo 8,0 mėnesio (95 % PI: 3,9–13,9). 2 fazės kohortoje 18 iš 28 (64 %) pacientų pasireiškė VR, OAD buvo 79 % (95 % PI: 59,0–91,7), o AT buvo 7,6 mėnesio (95 % PI: 3,3–NĮ). 1 fazės kohortoje 8 iš 25 pacientų (32 %) ir 2 fazės kohortoje 18 iš 28 (64 %) pacientų buvo atlikta pavėlinta KKLt.

## 5.2 Farmakokinetinės savybės

Atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergantiems pacientams, gydytiems inotuzumabo ozogamicino rekomenduojamomis 1,8 mg/m<sup>2</sup> per ciklą pradinėmis dozėmis (žr. 4.2 skyrių), pusiausvrosios būsenos ekspozicija pasiekta 4-ąjį ciklą. Inotuzumabo ozogamicino vidutinė (SN) maksimali koncentracija serume (C<sub>max</sub>) buvo 308 ng/ml (362). Vidutinis (SN) modeliuojamas bendras plotas po koncentracijos ir laiko kreive (AUC), esant pusiausvirajai būsenai ciklo metu, buvo 100 mcg•h/ml (32,9).

### Pasiskirstymas

*In vitro* maždaug 97 % N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido jungėsi su žmogaus plazmos baltymais. *In vitro* N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas yra P glikoproteino (P-gp) substratas. Bendrasis inotuzumabo ozogamicino pasiskirstymo tūris žmonėms siekė maždaug 12 l.

### Biotransformacija

*In vitro* daugiausiai N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido buvo metabolizuota nefermentinės redukcijos būdu. N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazido koncentracija žmonių serume paprastai buvo žemiau nustatomo kiekio ribos (50 pg/ml), tačiau pavieniais atvejais tam tikriems pacientams nustatyta išmatuojama ne didesnė kaip 276 pg/ml nekonjuguoto kalicheamicino koncentracija.

### Eliminacija

Inotuzumabo ozogamicino farmakokinetiką gerai apibūdino 2 kamerų modelis su tiesinio ir nuo laiko priklausomo klirenso komponentais. 234 atsinaujinusia arba atsparia ŪLL sergančių pacientų inotuzumabo ozogamicino klirensas esant pusiausvirajai būsenai siekė 0,0333 l/h, o galutinės eliminacijos pusperiodis (t<sub>1/2</sub>) 4-ojo ciklo pabaigoje – maždaug 12,3 parų. Skiriant daugines dozes, laikotarpiu tarp 1-ojo ir 4-ojo ciklą nustatytas 5,3 kartų didesnis inotuzumabo ozogamicino kaupimasis.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta su 765 pacientų duomenimis, inotuzumabo ozogamicino dispozicijai reikšmingos įtakos turi kūno paviršiaus plotas. Inotuzumabo ozogamicino dozė nustatoma atsižvelgiant į kūno paviršiaus plotą (žr. 4.2 skyrių).

Farmakokinetika ypatingų grupių asmenims arba pacientams

### Amžius, rasė ir lytis

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, amžius, rasė ir lytis inotuzumabo ozogamicino dispozicijai reikšmingos įtakos neturi.

### Sutrikusi kepenų funkcija

Formalių inotuzumabo ozogamicino farmakokinetikos tyrimų su pacientais, turinčiais kepenų

pažeidimų, neatlikta.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta su 765 pacientų duomenimis, inotuzumabo ozogamicino klirensas pacientams, turintiems B1 (bendrasis bilirubinas  $\leq$  VNR ir AST  $>$  VNR; N = 133) arba B2 (bendrasis bilirubinas  $>$  1,0-1,5  $\times$  VNR ir bet kokio lygio AST; N = 17) kategorijos kepenų pažeidimą, nustatyta pagal JAV nacionalinio vėžio instituto organų disfunkcijos darbo grupės (angl. *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) kriterijus, buvo panašus kaip pacientų, turinčių normalią kepenų funkciją (bendrasis bilirubinas / AST  $\leq$  VNR; N = 611) (žr. 4.2 skyrių). 3 pacientams, kurių kepenų pažeidimas pagal NCI ODWG buvo C kategorijos (bendrasis bilirubinas  $>$  1,5-3  $\times$  VNR ir bet kokio lygio AST), ir 1 pacientui, kurio kepenų pažeidimas pagal NCI ODWG buvo D kategorijos (bendrasis bilirubinas  $>$  3  $\times$  VNR ir bet kokio lygio AST), inotuzumabo ozogamicino klirensas neatrodė sumažėjęs.

### Sutrikusi inkstų funkcija

Formalių inotuzumabo ozogamicino farmakokinetikos tyrimų su pacientais, turinčiais inkstų pažeidimų, neatlikta.

Remiantis populiacijos farmakokinetikos analize, atlikta su 765 pacientų duomenimis, inotuzumabo ozogamicino klirensas pacientams, turintiems lengvą inkstų pažeidimą ( $KL_{kr}$  60–89 ml/min; N = 237), vidutinį inkstų pažeidimą ( $KL_{kr}$  30–59 ml/min; N = 122) arba sunkų inkstų pažeidimą ( $KL_{kr}$  15–29 ml/min; N = 4), buvo panašus kaip pacientų, turinčių normalią inkstų funkciją ( $KL_{kr} \geq 90$  ml/min; N = 402) (žr. 4.2 skyrių). Inotuzumabas ozogamicinas netirtas su pacientais, turinčiais galutinės stadijos inkstų ligą (žr. 4.2 skyrių).

### Vaikų populiacija

Vartojant suaugusiesiems rekomenduojamą dozę, ekspozicijos mediana ŪLL sergantiems vaikams (nuo  $\geq 1$  iki  $< 18$  metų amžiaus) buvo 25 % didesnė nei suaugusiesiems. Klinikinė tokios didesnės ekspozicijos reikšmė nežinoma.

### Širdies elektrofiziologija

Populiacijos farmakokinetikos ir farmakodinamikos vertinimas parodė galimą ryšį tarp inotuzumabo ozogamicino koncentracijos serume didėjimo ir QTc intervalų pailgėjimo pacientams, sergantiems ŪLL ir ne-Hodžkino limfoma (NHL). QTcF pokyčio mediana (viršutinė 95 % PI riba) esant didesnei už terapinę  $C_{max}$  koncentracijai buvo 3,87 msek. (7,54 msek.).

Atsitiktinių imčių atnaujintos arba atsparios ŪLL klinikinio tyrimo (1 tyrimas) metu maksimalus QTcF padidėjimas  $\geq 30$  msek. ir  $\geq 60$  msek., palyginti su pradiniu vertinimu, išmatuotas atitinkamai 30 iš 162 (19 %) ir 4 iš 162 (3 %) pacientų inotuzumabo ozogamicino grupėje bei atitinkamai 18 iš 124 (15 %) pacientų ir 3 iš 124 (2 %) pacientų tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupėje. QTcF intervalo padidėjimas iki  $>450$  msek. ir iki  $>500$  msek. nustatytas atitinkamai 26 iš 162 (16 %) pacientų ir nenustatytas nė vienam pacientui inotuzumabo ozogamicino grupėje ir nustatytas atitinkamai 12 iš 124 (10 %) bei 1 iš 124 (1 %) pacientų tyrėjo nuožiūra skirtos chemoterapijos grupėje (žr. 4.8 skyrių).

## **5.3 Ikiklinikinių saugumo tyrimų duomenys**

### Kartotinių dozių toksiškumas

Tiriant gyvūnus pagrindiniai organai taikiniai buvo kepenys, kaulų čiulpai ir limfoidiniai organai su susijusiais hematologiniais pokyčiais, inkstai ir nervų sistema. Kiti pastebėti pokyčiai buvo susiję su poveikiu patinų ir patelių dauginimosi organams (žr. toliau) ir preneoplazinėmis bei neoplazinėmis kepenų pažaidomis (žr. toliau). Poveikis daugiausiai buvo grįžtamas arba iš dalies grįžtamas, išskyrus poveikį kepenims ir nervų sistemai. Negrįžtamo poveikio, nustatyto gyvūnams, svarba žmonėms neaiški.

## Genotoksiškumas

Inotuzumabas ozogamicinas turėjo klastogeninį poveikį *in vivo* pelių patinų kaulų čiulpuose. Tai atitinka žinomą DNR trūkimo sukėlimo skiriant kalicheamiciną. N-acetil-gama-kalicheamicino dimetilhidrazidas (iš inotuzumabo ozogamicino išskiriama citotoksinė medžiaga) turėjo mutageninį poveikį atliekant *in vitro* bakterijų grįžtamųjų mutacijų (Ames) tyrimą.

## Kancerogeniškumo potencialas

Formalių inotuzumabo ozogamicino kancerogeniškumo tyrimų neatlikta. Toksinio poveikio tyrimuose žiurkėms išsivystė ovaliųjų ląstelių hiperplazija, pakitusių kepenų ląstelių židinių ir hepatoceliulinių adenomų kepenyse, esant maždaug 0,3 daliai ekspozicijos, atitinkančios klinikinę ekspoziciją žmonėms pagal AUC. Baigiantis 26 savaitių dozavimo periodui 1 beždžionei pakitusių kepenų ląstelių židynys nustatytas esant maždaug 3,1 kartų didesnei ekspozicijai nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC. Šių radinių gyvūnams svarba žmonėms neaiški.

## Toksinis poveikis reprodukcijai

Skiriant toksiškas inotuzumabo ozogamicino dozes vaikingoms žiurkių patelėms (maždaug 2,3 kartų didesnes nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) prieš poravimąsi ir pirmąją gestacijos savaitę, nustatytas toksinis poveikis embrionui ir vaisiui, įskaitant embrionų rezorbcijos ir sumažėjusio jų gyvybingumo atvejų padažnėjimą. Vaikingai patelei toksiška dozė (maždaug 2,3 kartų didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC) taip pat sukėlė vaisiaus augimo atsilikimą, vaisiaus kūno masės sumažėjimą ir skeleto kaulėjimo uždelsimą. Nedidelis vaisiaus augimo atsilikimas nustatytas žiurkėms ir esant maždaug 0,4 daliai ekspozicijos, atitinkančios klinikinę ekspoziciją žmonėms pagal AUC (žr. 4.6 skyrių).

Remiantis ikiklinikiniais tyrimais manoma, kad inotuzumabas ozogamicinas gali turėti neigiamą poveikį vyrų ir moterų reprodukcinėi funkcijai ir vaisingumui (žr. 4.6 skyrių). Kartotinių dozių toksiškumo tyrimais su žiurkėmis ir beždžionėmis nustatytas neigiamas poveikis patelių dauginimosi sistemai, įskaitant kiaušidžių, gimdos, makšties ir pieno liaukų atrofiją. Poveikio patelių reprodukcijos organams atžvilgiu, pastebimo nepageidaujamo poveikio neturinti koncentracija (PNPNK) žiurkėms ir beždžionėms buvo atitinkamai maždaug 2,2 ir 3,1 kartų didesnė nei klinikinė ekspozicija žmonėms pagal AUC. Kartotinių dozių toksiškumo tyrimais su žiurkėmis nustatytas neigiamas poveikis patinų reprodukcijos sistemai, įskaitant sėklidžių degeneraciją, susijusią su hipospermija, ir prostatos bei sėklinių pūslelių atrofiją. Poveikio patinų reprodukcijos organams atžvilgiu, PNPKN nustatyta nebuvo, nes poveikis pastebėtas esant maždaug 0,3 daliai ekspozicijos, atitinkančiai klinikinę ekspoziciją žmonėms pagal AUC. (Žr. 4.6 skyrių).

## **6. FARMACINĖ INFORMACIJA**

### **6.1 Pagalbinių medžiagų sąrašas**

Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Natrio chloridas  
Trometaminas

### **6.2 Nesuderinamumas**

Suderinamumo tyrimų neatlikta, todėl šio vaistinio preparato negalima maišyti su kitais, išskyrus nurodytus 6.6 skyriuje.

### 6.3 Tinkamumo laikas

#### Neatidaryti flakonai

5 metai.

#### Paruoštas tirpalas

BESPONSA sudėtyje nėra bakteriostatinių konservantų. Paruoštą tirpalą reikia naudoti nedelsiant. Jeigu paruošto tirpalo iškart naudoti negalima, jį galima ne ilgiau kaip 4 valandas laikyti šaldytuve ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Apsaugoti nuo šviesos ir neužšaldyti.

#### Praskiestas tirpalas

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant arba laikyti kambario temperatūroje ( $20\text{ }^{\circ}\text{C} - 25\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) arba šaldytuve ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ). Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti  $\leq 8$  valandos, įskaitant  $\leq 4$  valandas nuo paruošimo iki skiedimo. Apsaugoti nuo šviesos ir neužšaldyti.

### 6.4 Specialios laikymo sąlygos

Laikyti šaldytuve ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ).

Negalima užšaldyti.

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistinis preparatas būtų apsaugotas nuo šviesos.

Paruošto ir praskiesto vaistinio preparato laikymo sąlygos pateikiamos 6.3 skyriuje.

### 6.5 Talpyklės pobūdis ir jos turinys

I tipo gintaro spalvos stiklinis flakonas su chlorbutilo gumos kamščiu ir užspaustu gaubteliu su nuplėšiamu dangteliu. Flakone yra 1 mg miltelių.

Vienoje kartoninėje dėžutėje yra 1 flakonas.

### 6.6 Specialūs reikalavimai atliekoms tvarkyti ir vaistiniam preparatui ruošti

#### Ruošimo, skiedimo ir vartojimo instrukcijos

Atlikdami ruošimo ir praskiedimo procedūras naudokite aseptinius metodus. Inotuzumabas ozogamicinas (kurio tankis  $20\text{ }^{\circ}\text{C}$  temperatūroje siekia  $1,02\text{ g/ml}$ ) jautrus šviesai, todėl ruošiant, skiedžiant ir suleidžiant jį reikia apsaugoti nuo ultravioletinės šviesos.

Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti  $\leq 8$  valandos, įskaitant  $\leq 4$  valandas nuo paruošimo iki praskiedimo.

#### *Ruošimas*

- Apskaičiuokite dozę (mg) ir kiek BESPONSA flakonų reikės.
- Paruoškite kiekvieną 1 mg flakoną su 4 ml injekcinio vandens, kad gautumėte  $0,25\text{ mg/ml}$  vienkartinio vartojimo BESPONSA tirpalą.
- Atsargiai pasukiokite flakoną, kad greičiau tirptų milteliai. Nekratykite.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar nėra dalelių ir ar nepakito spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba silpnai drumstas, bespalvis ir jame iš esmės neturi matytis svetimkūnių. Pastebėjus dalelių ar spalvos pakitimų šio tirpalo naudoti negalima.
- BESPONSA sudėtyje nėra bakteriostatinių konservantų. Paruoštą tirpalą reikia naudoti nedelsiant. Jeigu paruošto tirpalo iškart naudoti negalima, jį galima laikyti šaldytuve ( $2\text{ }^{\circ}\text{C} - 8\text{ }^{\circ}\text{C}$ ) ne ilgiau kaip 4 valandas. Apsaugoti nuo šviesos ir neužšaldyti.

## Skiedimas

- Apskaičiuokite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, kad gautumėte tinkamą paciento kūno paviršiaus plotui dozę. Ištraukite šį kiekį iš flakono (-ų) švirkštu. Apsaugokite nuo šviesos. Išmeskite nepanaudotą paruoštą tirpalą, jeigu jo liko flakone.
- Suleiskite paruoštą tirpalą į infuzinę talpyklę su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad susidarytų bendras 50 ml tūris. Galutinė koncentracija turi būti nuo 0,01 iki 0,1 mg/ml. Apsaugokite nuo šviesos. Rekomenduojama naudoti infuzinę talpyklę, pagamintą iš polivinilchlorido (PVC) (su di(2-etilheksil)ftalatu [DEHP] arba be DEHP), poliolefino (polipropileno ir (arba) polietileno) arba etilenvinilacetato (EVA).
- Atsargiai pavartykite infuzinę talpyklę, kad susimaišytų praskiestas tirpalas. Nekratykite.
- Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant, laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Maksimali trukmė nuo tirpalo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti ≤8 valandos, įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki skiedimo. Apsaugoti nuo šviesos ir neužšaldyti.

## Vartojimas

- Jeigu praskiestas tirpalas laikytas šaldytuve (2 °C – 8 °C), prieš suleidimą maždaug 1 valandą reikia leisti jam sušilti iki kambario temperatūros (20 °C – 25 °C).
- Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia, tačiau jeigu praskiestas tirpalas bus filtruojamas, patartina naudoti polietersulfono (PES), polivinilidenfluorido (PVDF) arba hidrofilinius polisulfono (HPS) filtrus. Nenaudokite filtrų, pagamintų iš nailono arba mišriojo celiuliozės esterio (MCE).
- Infuzijos metu uždenkite į veną leidžiamo skysčio maišelį nuo šviesos ultravioletinius spindulius blokuojančiu apdangalu (pvz., gintaro, tamsiai rudos ar žalios spalvos maišeliais arba aliuminio folija). Infuzijos vamzdelio nuo šviesos uždengti nereikia.
- Atlikite praskiesto tirpalo infuziją per 1 valandą 50 ml/h greičiu kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C). Apsaugokite nuo šviesos. Rekomenduojama naudoti infuzinius vamzdelius, pagamintus iš PVC (su DEHP arba be DEHP), poliolefino (polipropileno ir (arba) polietileno) arba polibutadieno.

Nemaišykite BESPONSA ar neleiskite kartu su kitais vaistiniais preparatais.

8 lentelėje nurodyta BESPONSA laikymo trukmė ir ruošimo, skiedimo bei vartojimo sąlygos.

**8 lentelė. BESPONSA tirpalo laikymo trukmė ir ruošimo, skiedimo bei vartojimo sąlygos**

← Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo pabaigos ≤8 valandos <sup>a</sup> →		
Paruoštas tirpalas	Praskiestas tirpalas	
	Nuo skiedimo pradžios	Vartojimas
Paruoštą tirpalą naudoti nedelsiant arba palaikius šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Apsaugokite nuo šviesos. Negalima užšaldyti.	Praskiestą tirpalą vartoti nedelsiant arba palaikius kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti ≤8 valandos, įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki praskiedimo. Apsaugokite nuo šviesos. Negalima užšaldyti.	Jeigu praskiestas tirpalas laikytas šaldytuve (2 °C – 8 °C), prieš suleidžiant maždaug 1 valandą leisti sušilti iki kambario temperatūros (20 °C – 25 °C). Suleiskite praskiestą tirpalą 1 valandos trukmės infuzijos metu 50 ml/h greičiu kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C). Apsaugokite nuo šviesos.

<sup>a</sup> Įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki skiedimo.

## Atliekų tvarkymas

BESPONSA skirtas vartoti tik vieną kartą.

Nesuvartotą vaistinį preparatą ar atliekas reikia tvarkyti laikantis vietinių reikalavimų.

## **7. REGISTRUOTOJAS**

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

## **8. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1200/001

## **9. REGISTRAVIMO / PERREGISTRAVIMO DATA**

Registravimo data 2017 m. birželio 29 d.  
Paskutinio perregistravimo data 2022 m. vasario 16 d.

## **10. TEKSTO PERŽIŪROS DATA**

Išsami informacija apie šį vaistinį preparatą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PRIEDAS**

- A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS, ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**
- B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**
- C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**
- D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, SKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

**A. BIOLOGINĖS VEIKLIOSIOS MEDŽIAGOS GAMINTOJAS IR GAMINTOJAS,  
ATSAKINGAS UŽ SERIJŲ IŠLEIDIMĄ**

Biologinės veikliosios medžiagos gamintojo pavadinimas ir adresas

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,  
401 North Middletown Road,  
Pearl River, New York (NY) 10965  
Jungtinės Amerikos Valstijos (JAV)

Gamintojo, atsakingo už serijų išleidimą, pavadinimas ir adresas

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

**B. TIEKIMO IR VARTOJIMO SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI**

Riboto išrašymo receptinis vaistinis preparatas (žr. I priedo [preparato charakteristikų santraukos] 4.2 skyrių).

**C. KITOS SĄLYGOS IR REIKALAVIMAI REGISTRUOTOJUI**

• **Periodiškai atnaujinami saugumo protokolai (PASP)**

Šio vaistinio preparato PASP pateikimo reikalavimai išdėstyti Direktyvos 2001/83/EB 107c straipsnio 7 dalyje numatytame Sąjungos referencinių datų sąrašė (*EURD* sąrašė), kuris skelbiamas Europos vaistų tinklalapyje.

**D. SĄLYGOS AR APRIBOJIMAI, ŠKIRTI SAUGIAM IR VEIKSMINGAM VAISTINIO  
PREPARATO VARTOJIMUI UŽTIKRINTI**

• **Rizikos valdymo planas (RVP)**

Registruotojas atlieka reikalaujamą farmakologinio budrumo veiklą ir veiksmus, kurie išsamiai aprašyti registracijos bylos 1.8.2 modulyje pateiktame RVP ir suderintose tolesnėse jo versijose.

Atnaujintas rizikos valdymo planas turi būti pateiktas:

- pareikalavus Europos vaistų agentūrai
- kai keičiama rizikos valdymo sistema, ypač gavus naujos informacijos, kuri gali lemti didelį naudos ir rizikos santykio pokytį arba pasiekus svarbų (farmakologinio budrumo ar rizikos mažinimo) etapą.

**III PRIEDAS**  
**ŽENKLINIMAS IR PAKUOTĖS LAPELIS**

## **A. ŽENKLINIMAS**

**INFORMACIJA ANT IŠORINĖS PAKUOTĖS**

**IŠORINĖ KARTONINĖ DĖŽUTĖ**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS**

BESPONSA 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
inotuzumabas ozogamicinas

**2. VEIKLIOJI (-IOS) MEDŽIAGA (-OS) IR JOS (-Ų) KIEKIS (-IAI)**

Kiekviename flakone yra 1 mg inotuzumabo ozogamicino.  
Paruošus kiekviename flakone yra 0,25 mg/ml inotuzumabo ozogamicino.

**3. PAGALBINIŲ MEDŽIAGŲ SĄRAŠAS**

Sacharozė  
Polisorbatas 80  
Natrio chloridas  
Trometaminas

**4. FARMACINĖ FORMA IR KIEKIS PAKUOTĖJE**

Milteliai infuzinio tirpalo koncentratui  
1 flakonas  
1 mg

**5. VARTOJIMO METODAS IR BŪDAS (-AI)**

Prieš vartojimą perskaitykite pakuotės lapelį.  
**Leisti į veną paruošus ir praskiedus.**  
Tik vienkartiniam vartojimui.

**6. SPECIALUS ĮSPĖJIMAS, KAD VAISTINIŲ PREPARATŲ BŪTINA LAIKYTI  
VAIKAMS NEPASTEBIMOJE IR NEPASIEKIAMOJE VIETOJE**

Laikyti vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

**7. KITAS (-I) SPECIALUS (-ŪS) ĮSPĖJIMAS (-AI) (JEI REIKIA)**

**8. TINKAMUMO LAIKAS**

Tinka iki

**9. SPECIALIOS LAIKYMO SĄLYGOS**

Laikyti šaldytuve.

**Negalima užšaldyti.**

Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.

**10. SPECIALIOS ATSARGUMO PRIEMONĖS DĖL NESUVARTOTO VAISTINIO PREPARATO AR JO ATLIEKŲ TVARKYMO (JEI REIKIA)**

**11. REGISTRUOTOJO PAVADINIMAS IR ADRESAS**

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

**12. REGISTRACIJOS PAŽYMĖJIMO NUMERIS (-IAI)**

EU/1/17/1200/001

**13. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**14. PARDAVIMO (IŠDAVIMO) TVARKA**

**15. VARTOJIMO INSTRUKCIJA**

**16. INFORMACIJA BRAILIO RAŠTU**

Priimtas pagrindimas informacijos Brailio raštu nepateikti.

**17. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – 2D BRŪKŠNINIS KODAS**

2D brūkšninis kodas su nurodytu unikaliu identifikatoriumi.

**18. UNIKALUS IDENTIFIKATORIUS – ŽMONĖMS SUPRANTAMI DUOMENYS**

PC  
SN  
NN

**MINIMALI INFORMACIJA ANT MAŽŲ VIDINIŲ PAKUOČIŲ**

**FLAKONAS**

**1. VAISTINIO PREPARATO PAVADINIMAS IR VARTOJIMO BŪDAS**

BESPONSA 1 mg milteliai koncentratui  
inotuzumabas ozogamicinas  
**Leisti į veną paruošus ir praskiedus.**

**2. VARTOJIMO METODAS**

Tik vienkartiniam vartojimui.

**3. TINKAMUMO LAIKAS**

EXP

**4. SERIJOS NUMERIS**

Serijs

**5. KIEKIS (MASĖ, TŪRIS ARBA VIENETAI)**

**6. KITA**

## **B. PAKUOTĒS LAPELIS**



## **Pakuotės lapelis: informacija vartotojui**

### **BESPONSA 1 mg milteliai infuzinio tirpalo koncentratui** inotuzumabas ozogamicinas

**Atidžiai perskaitykite visą šį lapelį, prieš pradėdami vartoti vaistą, nes jame pateikiama Jums svarbi informacija.**

- Neišmeskite šio lapelio, nes vėl gali prireikti jį perskaityti.
- Jeigu kiltų daugiau klausimų, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.
- Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis (net jeigu jis šiame lapelyje nenurodytas), kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją. Žr. 4 skyrių.

#### **Apie ką rašoma šiame lapelyje?**

1. Kas yra BESPONSA ir kam jis vartojamas
2. Kas žinotina prieš vartojant BESPONSA
3. Kaip skiriama BESPONSA
4. Galimas šalutinis poveikis
5. Kaip laikyti BESPONSA
6. Pakuotės turinys ir kita informacija

#### **1. Kas yra BESPONSA ir kam jis vartojamas**

Veiklioji BESPONSA medžiaga yra inotuzumabas ozogamicinas. Jis priklauso vaistų, kurių taikinytis – vėžinės ląstelės, grupei. Šie vaistai vadinami antineoplazinėmis medžiagomis.

BESPONSA skirtas suaugusiems, sergantiems ūmine limfoblastine leukemija, gydyti. Ūminė limfoblastinė leukemija – tai kraujo vėžys, kuriam būdingas per didelis baltųjų kraujo kūnelių skaičius. BESPONSA skirtas gydyti ūminę limfoblastinę leukemiją suaugusiems pacientams, kuriems jau taikyti kitokie gydymai, tačiau tais būdais jų pagydyti nepavyko.

BESPONSA veikia prisijungdamas prie ląstelių, turinčių baltymą, vadinamą CD22. Šį baltymą turi limfoblastinės leukemijos pažeistos ląstelės. Prisijungęs prie limfoblastinės leukemijos pažeistų ląstelių vaistas perduoda į jas medžiagą, trikdančią ląstelių DNR, ir galiausiai sunaikinančią jas.

#### **2. Kas žinotina prieš vartojant BESPONSA**

##### **BESPONSA vartoti draudžiama**

- jeigu yra alergija inotuzumabui ozogamicinui arba bet kuriai pagalbinei šio vaisto medžiagai (jos išvardytos 6 skyriuje);
- jeigu anksčiau esate sirgę sunkia venų okliuzine liga (tai būklė, kai kraujo krešuliai pažeidžia ir užkemša kepenų kraujagysles), kuri buvo patvirtinta, arba sergate progresuojančia venų okliuzine liga;
- jeigu sergate sunkia progresuojančia kepenų liga, pvz., ciroze (tai būklė, kai kepenys prastai veikia dėl ilgalaikės pažaidos), mazgine regeneracine hiperplazija (tai būklė, kuriai būdingi vartų venos hipertenzijos požymiai ir simptomai, kuriuos gali sukelti ilgalaikis vaistų vartojimas), aktyviuoju hepatitu (tai liga, kuriai būdingas kepenų uždegimas).

##### **Įspėjimai ir atsargumo priemonės**

Pasitarkite su gydytoju, vaistininku arba slaugytoju prieš Jums skiriant BESPONSA, jeigu:

- esate turėję kepenų sutrikimų ar kepenų ligų, arba turite sunkios būklės, vadinamos kepenų venų okliuzine liga, požymių ir simptomų. Tai būklė, kuriai esant pažeidžiamos ir krešuliais blokuojamos kepenų kraujagyslės. Venų okliuzinė liga gali baigtis mirtimi ir yra susijusi su

staigiū kūno masės didėjimu, skausmu viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje, kepenų dydžio padidėjimu, skysčių kaupimusi, dėl kurio tinsta pilvas, ir bilirubino ir (arba) kepenų fermentų koncentracijos padidėjimu kraujo tyrimuose (dėl to gali pagelsti oda arba akys). Šis sutrikimas gali išsivystyti gydymo BESPONSA metu arba po toliau atliekamo kamieninių ląstelių persodinimo. Kamieninių ląstelių persodinimas – tai procedūra, kai į kraują suleidžiamos kito asmens kamieninės ląstelės (ląstelės, iš kurių gali išsivystyti naujos kraujo ląstelės). Ši procedūra gali būti atliekama, jeigu Jūsų liga visiškai pasiduoda gydymui;

- turite požymių arba simptomų, susijusių su mažu kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais (kartais kartu su karščiavimu), raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių, limfocitų skaičiumi arba mažu kraujo dalelių, vadinamų kraujo plokštelėmis (trombocitais), skaičiumi; tokie požymiai ir simptomai gali būti imlumas infekcijoms, greitas sukarščiavimas arba kraujosruvų atsiradimas, dažnas kraujavimas iš nosies;
- turite su infuzijomis susijusių reakcijų požymių ir simptomų, pvz., karščiavimą ir šaltkrėtį BESPONSA infuzijos metu arba greitai po to;
- turite navikų lizės sindromo(NLS) požymių ir simptomų, kurie gali būti susiję su skrandžio ir žarnyno sutrikimais (pvz., pykinimu, vėmimu, viduriavimu), širdies sutrikimais (pvz., ritmo pokyčiais), inkstų sutrikimais (pvz., sumažėjusiu šlapimo išsiskyrimu, krauju šlapime) ir nervų sistemos bei raumenų sutrikimais (pvz., raumenų traukuliais, silpnumu, mėšlungiu), pasireiškiančiais BESPONSA infuzijos metu arba greitai po to.
- anksčiau turėjote arba turite polinkį į QT intervalo pailgėjimą (tai elektrinio širdies aktyvumo pokytis, galintis sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus), vartojate vaistus, apie kurių poveikį ilginti QT intervalą žinoma, ir (arba) turite elektrolitų (pvz., kalcio, magnio, kalio) koncentracijos sutrikimų;
- padidėjęs fermentų amilazės arba lipazės aktyvumas, kas gali rodyti kasos, kepenų ir tulžies pūslės arba tulžies latakų sutrikimus.

**Nedelsdami pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui**, jeigu pastojote BESPONSA gydymo laikotarpiu ir per 8 mėnesius po gydymo pabaigos.

Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraujo kūnelių skaičius BESPONSA gydymo kurso metu. Žr. 4 skyrių.

Gydymo kurso metu, ypač per pirmąsias kelias paras po gydymo pradžios, gali stipriai sumažėti baltųjų kraujo kūnelių skaičius (neutropenija), dėl ko taip pat gali pakilti kūno temperatūra (febrilinė neutropenija).

Gydymo metu, ypač per pirmąsias kelias dienas po gydymo pradžios, gali padidėti kepenų aktyvumas koncentracija. Gydytojas reguliariai tirs Jūsų kraują, kad galėtų stebėti kepenų fermentų aktyvumą BESPONSA gydymo kurso metu.

Gydymas BESPONSA gali prailginti QT intervalą (tai elektrinio širdies aktyvumo pokytis, galintis sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus). Jūsų gydytojas padarys elektrokardiogramą (EKG) ir kraujo tyrimus elektrolitų (pvz., kalcio, magnio, kalio) koncentracijai nustatyti prieš skirdamas pirmą BESPONSA dozę ir kartos šiuos tyrimus gydymo eigoje. Žr. 4 skyrių.

Jūsų gydytojas taip pat stebės navikų lizės sindromo požymius ir simptomus, kai jums bus paskirtas gydymas BESPONSA. Žr. 4 skyrių.

### **Vaikams ir paaugliams**

BESPONSA negalima vartoti jaunesniems kaip 18 metų vaikams ir paaugliams, nes skyrimo šios amžiaus grupės pacientams duomenų yra nedaug.

### **Kiti vaistai ir BESPONSA**

Jeigu vartojate ar neseniai vartojote kitų vaistų arba dėl to nesate tikri, apie tai pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui, net jeigu tie vaistai nereceptiniai arba vaistažoliniai preparatai.

## **Nėštumas, žindymo laikotarpis ir vaisingumas**

Jeigu esate nėščia, žindote kūdikį, manote, kad galbūt esate nėščia arba planuojate pastoti, tai prieš vartodama šį vaistą pasitarkite su gydytoju arba slaugytoju.

### Kontracepcija

Turite vengti pastoti arba pradėti kūdikį. Moterys turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo kurso metu ir bent 8 mėnesius po galutinės vaisto dozės. Vyrai turi naudoti veiksmingą kontracepcijos metodą gydymo kurso metu ir bent 5 mėnesius po galutinės vaisto dozės.

### Nėštumas

BESPONSA poveikis nėščiosioms nežinomas, tačiau atsižvelgiant į šio vaisto veikimo pobūdį, BESPONSA gali pakenkti negimusiam kūdikiui. Jums negalima vartoti BESPONSA nėštumo metu, nebent gydytojas mano, kad tai geriausias vaistas Jums.

Jeigu gydymo šiuo vaistu laikotarpiu pastojote arba pastojote Jūsų partnerė, nedelsdami praneškite gydytojui.

### Vaisingumas

Vyrai ir moterys turi kreiptis patarimo dėl vaisingumo išsaugojimo prieš gydymą.

### Žindymas

Jeigu turite gydytis BESPONSA, turite nutraukti žindymą gydymo kurso metu ir bent 2 mėnesius po gydymo. Pasitarkite su gydytoju.

## **Vairavimas ir mechanizmų valdymas**

Jeigu jaučiatės neįprastai pavargę (tai labai dažnas šalutinis BESPONSA poveikis), turite nevairuoti ir nevaldyti mechanizmų.

## **BESPONSA sudėtyje yra natrio**

Šio vaisto 1 mg inotuzumabo ozogamicino yra mažiau kaip 1 mmol (23 mg) natrio, t. y. jis beveik neturi reikšmės.

## **3. Kaip skiriama BESPONSA**

Visada vartokite šį vaistą tiksliai, kaip nurodė gydytojas, vaistininkas arba slaugytojas. Jeigu abejojate, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

### **Kokiu būdu skiriamas BESPONSA**

- Reikiamą dozę nustatys gydytojas.
- Gydytojas arba slaugytojas suleis Jums BESPONSA per lašinę į veną, t. y. atliks intraveninę infuziją, kuri truks 1 valandą.
- Kiekviena dozė skiriama kas savaitę, o kiekvieną gydymo ciklą sudaro 3 dozės.
- Jeigu vaistas veikia gerai ir ruošiatės kamieninių ląstelių persodinimui (žr. 2 skyrių), Jums galima atlikti 2 arba ne daugiau kaip 3 gydymo ciklą kursą.
- Jeigu vaistas veikia gerai, tačiau nesiruošiate kamieninių ląstelių persodinimui (žr. 2 skyrių), Jums galima atlikti ne daugiau kaip 6 gydymo ciklą kursą.
- Jeigu atsako į vaistą nenustatoma per 3 ciklus, gydymas bus sustabdytas.

- Gydytojas gali pakeisti Jūsų dozę, sustabdyti arba visiškai nutraukti gydymą BESPONSA, jeigu pasireiškia tam tikras šalutinis poveikis.
- Gydytojas gali sumažinti dozę atsižvelgdamas į Jūsų organizmo atsaką į gydymą.
- Gydytojas tirs Jūsų kraują gydymo kurso metu, kad patikrintų dėl šalutinio poveikio ir organizmo atsako į gydymą.

Jeigu kiltų daugiau klausimų dėl šio vaisto vartojimo, kreipkitės į gydytoją, vaistininką arba slaugytoją.

#### **Vaistai, skiriami prieš kiekvieną BESPONSA ciklą**

Prieš gydymą BESPONSA Jums skirs kitų vaistų (profilaktinį gydymą), kad sumažėtų su infuzija susijusių reakcijų ir kitas galimas šalutinis poveikis. Tie vaistai gali būti kortikosteroidai (pvz., deksametazonas), antipiretikai (vaistai nuo karščiavimo) ir antihistamininiai preparatai (vaistai nuo alergijos).

Prieš gydymą BESPONSA Jums gali duoti vaistų ir padidinti skysčių kiekį audiniuose (hidruoti), kad būtų išvengta NLS išsivystymo. NLS susijęs su įvairiais skrandžio ir žarnyno sutrikimais (pvz., pykinimu, vėmimu, viduriavimu), širdies sutrikimais (pvz., ritmo pokyčiais), inkstų sutrikimais (pvz., sumažėjusiu šlapimo išsiskyrimu, krauju šlapime) ir nervų sistemos bei raumenų sutrikimais (pvz., raumenų traukuliais, silpnumu, mėšlungiu).

#### **4. Galimas šalutinis poveikis**

Šis vaistas, kaip ir visi kiti, gali sukelti šalutinį poveikį, nors jis pasireiškia ne visiems žmonėms. Kartais šalutinis poveikis gali būti sunkus.

Patyrę bet kokio toliau nurodyto sunkaus šalutinio poveikio požymių arba simptomų, **nedelsdami pasakykite gydytojui:**

- su infuzija susijusių reakcijų (žr. 2 skyrių); požymiai ir simptomai gali būti karščiavimas ir šaltkrėtis arba kvėpavimo sutrikimai BESPONSA infuzijos metu arba greitai po to;
- kepenų venų okliuzinės ligos (žr. 2 skyrių); požymiai ir simptomai gali būti staigus kūno masės didėjimas, skausmas viršutinėje dešiniojoje pilvo dalyje, kepenų padidėjimas, skysčių kaupimasis, dėl kurio tinsta pilvas, ir bilirubino ir (arba) kepenų fermentų koncentracijos padidėjimas (dėl to gali pagelsti oda arba akys);
- mažo kraujo ląstelių, vadinamų neutrofilais, skaičiaus (kartais kartu su karščiavimu), mažo raudonųjų kraujo kūnelių, baltųjų kraujo kūnelių, limfocitų arba kraujo dalelių, vadinamų kraujo plokštelėmis (trombocitais), skaičiaus (žr. 2 skyrių); požymiai ir simptomai gali būti imlumas infekcijoms, greitas sukarščiavimas arba kraujosruvų atsiradimas, reguliarus kraujavimas iš nosies;
- navikų lizės sindromo (žr. 2 skyrių); jis gali būti susijęs su įvairiais skrandžio ir žarnyno sutrikimais (pvz., pykinimu, vėmimu, viduriavimu), širdies sutrikimais (pvz., ritmo pokyčiais), inkstų sutrikimais (pvz., sumažėjusiu šlapimo išsiskyrimu, krauju šlapime) ir nervų sistemos bei raumenų sutrikimais (pvz., raumenų traukuliais, silpnumu, mėšlungiu);
- QT intervalo pailgėjimo (žr. 2 skyrių); požymiai ir simptomai gali būti elektrinio širdies aktyvumo pokytis, galintis sukelti sunkius širdies ritmo sutrikimus. Pasakykite savo gydytojui jei jaučiate tokius simptomus kaip galvos svaigimas, silpnumas ar alpulys.

Gali pasireikšti kiti šalutiniai reiškiniai:

**Labai dažni:** gali pasireikšti ne rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- infekcijos;
- baltųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, galintis sukelti bendrąjį nusilpimą ir polinkį sirgti infekcinėmis ligomis;

- limfocitų (baltųjų kraujo kūnelių rūšies) skaičiaus sumažėjimas, galintis padidinti polinkį sirgti infekcinėmis ligomis;
- raudonųjų kraujo kūnelių skaičiaus sumažėjimas, galintis sukelti nuovargį ir kvėpavimo sutrikimus;
- sumažėjęs apetitas;
- galvos skausmas;
- kraujavimas;
- pilvo skausmas;
- vėmimas;
- viduriavimas;
- pykinimas;
- burnos ertmės uždegimas;
- vidurių užkietėjimas;
- bilirubino koncentracijos padidėjimas, dėl ko gali pagelsti oda, akys ir kiti audiniai;
- karščiavimas;
- šaltkrėtis;
- nuovargis;
- didelis kepenų fermentų aktyvumas (tai gali rodyti kepenų pažeidimą) kraujyje.

**Dažni:** gali pasireikšti rečiau kaip 1 iš 10 asmenų

- įvairių rūšių kraujo ląstelių skaičiaus sumažėjimas;
- šlapimo rūgšties perteklius kraujyje;
- skysčių kaupimasis pilvo ertmėje;
- pilvo tinimas;
- širdies ritmo pokyčiai (gali būti matomi elektrokardiogramoje);
- nenormaliai didelis amilazės (fermento, būtino virškinimui skaidant krakmolą į cukrų) aktyvumas kraujyje;
- nenormaliai didelis lipazės (fermento, reikiamo apdoroti su maistu gautus riebalus) aktyvumas kraujyje;
- padidėjęs jautrumas.

### **Pranešimas apie šalutinį poveikį**

Jeigu pasireiškė šalutinis poveikis, įskaitant šiame lapelyje nenurodytą, pasakykite gydytojui, vaistininkui arba slaugytojui. Apie šalutinį poveikį taip pat galite pranešti tiesiogiai naudodamiesi [V priede](#) nurodyta nacionaline pranešimo sistema. Pranešdami apie šalutinį poveikį galite mums padėti gauti daugiau informacijos apie šio vaisto saugumą.

## **5. Kaip laikyti BESPONSA**

Šį vaistą laikykite vaikams nepastebimoje ir nepasiekiamoje vietoje.

Ant flakono etiketės po „EXP“ ir ant dėžutės po „Tinka iki“ nurodytam tinkamumo laikui pasibaigus, šio vaisto vartoti negalima. Vaistas tinkamas vartoti iki paskutinės nurodyto mėnesio dienos.

### Neatidaryti flakonai

- Laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C).
- Laikyti gamintojo dėžutėje, kad vaistas būtų apsaugotas nuo šviesos.
- Negalima užšaldyti.

### Paruoštas tirpalas

- Sunaudoti nedelsiant arba laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 4 valandas.
- Apsaugoti nuo šviesos.

- Negalima užšaldyti.

#### Praskiestas tirpalas

- Suvartoti nedelsiant arba laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti ≤8 valandos, įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki praskiedimo.
- Apsaugoti nuo šviesos.
- Negalima užšaldyti.

Prieš suleidimą reikia apžiūrėti, ar vaiste nėra dalelių, ar nepakitusi jo spalva. Pastebėjus dalelių ar spalvos pakitimų vaisto vartoti negalima.

Vaistų negalima išmesti į kanalizaciją arba su buitinėmis atliekomis. Kaip išmesti nereikalingus vaistus, klauskite gydytojo. Šios priemonės padės apsaugoti aplinką.

## **6. Pakuotės turinys ir kita informacija**

### **BESPONSA sudėtis**

- Veiklioji medžiaga yra inotuzumabas ozogamicinas. Kiekviename flakone yra 1 mg inotuzumabo ozogamicino. Paruošus tirpalą 1 ml tirpalo yra 0,25 mg inotuzumabo ozogamicino.
- Pagalbinės medžiagos yra sacharozė, polisorbatas 80, natrio chloridas ir trometaminas (see section 2).

### **BESPONSA išvaizda ir kiekis pakuotėje**

BESPONSA – tai milteliai infuzinio tirpalo koncentratui (milteliai koncentratui).

Kiekvienos BESPONSA pakuotės turinys:

- 1 stiklinis flakonas, kuriame yra baltas arba baltasvvas liofilizatas arba milteliai.

### **Registruotojas**

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

### **Gamintojas**

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

Jeigu apie šį vaistą norite sužinoti daugiau, kreipkitės į vietinį registruotojo atstovą:

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

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

**България**

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

**Česká republika**

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

**Danmark**

Pfizer ApS  
Tlf: +45 44 20 11 00

**Deutschland**

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

**Eesti**

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal  
Tel: +372 666 7500

**Ελλάδα**

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

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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

**Slovenská republika**

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

**Suomi/Finland**

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

**Sverige**

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

**United Kingdom (Northern Ireland)**

Pfizer Limited  
Tel: +44 (0) 1304 616161

## Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

### Šis pakuotės lapelis paskutinį kartą peržiūrėtas

#### Kiti informacijos šaltiniai

Išsami informacija apie šį vaistą pateikiama Europos vaistų agentūros tinklalapyje <http://www.ema.europa.eu>. Joje taip pat rasite nuorodas į kitus tinklalapius apie retas ligas ir jų gydymą.

Šis lapelis pateikiamas Europos vaistų agentūros tinklalapyje visomis ES/EEE kalbomis.

---

Toliau pateikta informacija skirta tik sveikatos priežiūros specialistams. Išsamią dozavimo ir dozės keitimo informaciją žr. „Preparato charakteristikų santraukoje“.

#### Vartojimo metodas

BESPONSA skirtas leisti į veną. Infuziją reikia atlikti per 1 valandą.

Negalima vartoti BESPONSA smūginės dozės arba boliuso į veną metodu.

Prieš vartojimą BESPONSA paruošti ir praskiesti.

BESPONSA reikia vartoti 3–4 savaitių trukmės ciklais.

Pacientams, kuriems toliau bus atliekama kamieninių kraujodaros ląstelių transplantacija (KKLT), rekomenduojama gydymo trukmė – 2 ciklai. Pacientams, po 2 ciklų nepasiekusiems VR arba VRn ir MLL, galima apsvarstyti trečiojo ciklo skyrimo galimybę. Pacientams, kuriems toliau nebus atliekama KKLT, galima skirti maksimaliai 6 ciklus. Visiems pacientams, nepasiekusiems VR / VRn per 3 ciklus, gydymą reikia nutraukti. (Žr. preparato charakteristikų santraukos 4.2 skyrių).

Rekomenduojami dozavimo režimai pateikti lentelėje toliau.

Pirmojo ciklo metu visiems pacientams rekomenduojama skirti 1,8 mg/m<sup>2</sup> bendrąją BESPONSA ciklo dozę, padalytą į 3 dozes, skiriamas 1-ąją (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis. 1-asis ciklas trunka 3 savaites, bet gali užsitęsti 4 savaites, jeigu pacientas pasiekia VR arba VRn ir (arba) reikia daugiau laiko atsistatyti nuo toksinio poveikio.

Per tolesnius ciklus pacientams, pasiekusiems VR / VRn, rekomenduojama skirti 1,5 mg/m<sup>2</sup> bendrąją ciklo dozę, padalytą į 3 dozes, skiriamas 1-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis, o pacientams, nepasiekusiems VR / VRn – 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklo dozę, padalytą į 3 dozes, vartojamas 1-ąją (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) ir 15-ąją (0,5 mg/m<sup>2</sup>) paromis. Tolesni ciklai trunka 4 savaites.



**1-ojo ciklo ir tolesnių ciklų dozavimo režimas, atsižvelgiant į atsaką į gydymą**

	1-oji para	8-oji para <sup>a</sup>	15-oji para <sup>a</sup>
<b>1-ojo ciklo dozavimo režimas</b>			
<b>Visi pacientai:</b>			
Dozė (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Ciklo trukmė	21 para <sup>b</sup>		
<b>Tolesnių ciklų dozavimo režimas, atsižvelgiant į atsaką į gydymą</b>			
<b>Pacientai, pasiekę VR arba VRn:</b>			
Dozė (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Ciklo trukmė	28 paros <sup>c</sup>		
<b>Pacientai, nepasiekę VR arba VRn:</b>			
Dozė (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Ciklo trukmė	28 paros <sup>c</sup>		

Santrumpos: ANS = absoliutusias neutrofilų skaičius; VR = visiška remisija; VRn = visiška remisija esant nevisiškam kraujo parametru atsistatymui.

<sup>a</sup> ±2 paros (palaikant ne trumpesnes kaip 6 parų pertraukas tarp dozių).

<sup>b</sup> Pacientams, pasiekusiems VR / VRn, ir (arba) norint leisti atsistatyti nuo toksinio poveikio, ciklą galima pailginti iki 28 parų (t. y. po 21-osios paros daryti 7 parų gydymo pertrauką).

<sup>c</sup> VR laikoma, kai kaulų čiulpuose randama <5 % blastų, o periferiniame kraujyje leukeminių blastų nerandama bei visiškai atsistato periferinio kraujo ląstelių skaičius (kraujo plokštelių  $\geq 100 \times 10^9/l$  ir ANS  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) ir išnyksta bet kokia už kaulų čiulpų ribų išplitusi liga.

<sup>d</sup> VRn laikoma, kai kaulų čiulpuose randama <5 % blastų, o periferiniame kraujyje leukeminių blastų nerandama, bet nevisiškai atsistato periferinio kraujo ląstelių skaičius (kraujo plokštelių  $< 100 \times 10^9/l$  ir (arba) ANS  $< 1 \times 10^9/l$ ) ir išnyksta bet kokia už kaulų čiulpų ribų išplitusi liga.

<sup>e</sup> 7 parų pertraukos tarp gydymo seansų pradedant nuo 21-osios paros.

Ruošimo, skiedimo ir vartojimo instrukcijos

Atlikdami ruošimo ir praskiedimo procedūras naudokite aseptinius metodus. Inotuzumabas ozogamicinas (kurio tankis 20 °C temperatūroje siekia 1,02 g/ml) jautrus šviesai, todėl ruošiant, skiedžiant ir leidžiant jį reikia apsaugoti nuo ultravioletinės šviesos.

Maksimali trukmė nuo tirpalo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti  $\leq 8$  valandos, įskaitant  $\leq 4$  valandas nuo paruošimo iki praskiedimo.

*Ruošimas*

- Apskaičiuokite dozę (mg) ir kiek BESPONSA flakonų reikės.
- Paruoškite kiekvieną 1 mg flakoną su 4 ml injekcinio vandens, kad gautumėte 0,25 mg/ml vienkartinio vartojimo BESPONSA tirpalą.
- Atsargiai pasukiokite flakoną, kad greičiau tirptų milteliai. Nekratykite.
- Apžiūrėkite paruoštą tirpalą, ar nėra dalelių ir nepakito spalva. Paruoštas tirpalas turi būti skaidrus arba silpnai drumstas, bespalvis ir jame iš esmės neturi matytis svetimkūnių. Jei matosi dalelių arba spalvos pasikeitimai, šio tirpalo nenaudokite,
- BESPONSA sudėtyje nėra bakteriostatinių konservantų. Paruoštą tirpalą reikia naudoti nedelsiant. Jeigu paruošto tirpalo iškart naudoti negalima, jį galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Apsaugokite nuo šviesos ir neužšaldykite.

*Skiedimas*

- Apskaičiuokite reikiamą paruošto tirpalo kiekį, kad gautumėte tinkamą paciento kūno paviršiaus plotui dozę. Ištraukite šį kiekį iš flakono (-ų) švirkštu. Apsaugokite nuo šviesos. Išmeskite nepanaudotą paruoštą tirpalą, jeigu jo liko flakone.
- Suleiskite paruoštą tirpalą į infuzinę talpyklę su 9 mg/ml (0,9 %) natrio chlorido injekciniu tirpalu, kad susidarytų bendras 50 ml tūris. Galutinė koncentracija turi būti nuo 0,01 iki 0,1 mg/ml. Apsaugokite nuo šviesos. Rekomenduojama naudoti infuzinę talpyklę, pagamintą

iš polivinilchlorido (PVC) (su di(2-etilheksil)ftalatu [DEHP]- arba be DEHP), poliolefino (polipropileno ir (arba) polietileno) arba etilenvinilacetato (EVA).

- Atsargiai pavartykite infuzinę talpyklę, kad susimaišytų praskiestas tirpalas. Nekratykite.
- Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant, laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Maksimali trukmė nuo tirpalo paruošimo iki vartojimo turi būti ≤8 valandos, įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki praskiedimo. Apsaugokite nuo šviesos ir neužšaldykite.

#### Vartojimas

- Jeigu praskiestas tirpalas laikytas šaldytuve (2 °C – 8 °C), prieš suleidžiant maždaug 1 valandą reikia leisti jam sušilti iki kambario temperatūros (20 °C – 25 °C).
- Praskiesto tirpalo filtruoti nereikia, tačiau jeigu praskiestas tirpalas bus filtruojamas, patartina naudoti polietersulfono (PES), polivinilidenfluorido (PVDF) arba hidrofilinius polisulfono (HPS) filtrus. Nenaudokite filtrų, pagamintų iš nailono arba mišriojo celiuliozės esterio (MCE).
- Infuzijos metu uždenkite į veną leidžiamo skysčio maišelį nuo šviesos ultravioletinius spindulius blokuojančiu apdangalu (pvz., gintaro, tamsiai rudos ar žalios spalvos maišeliais arba aliuminio folija). Infuzijos vamzdelio nuo šviesos uždengti nereikia.
- Atlikite praskiesto tirpalo infuziją per 1 valandą 50 ml/h greičiu kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C). Apsaugokite nuo šviesos. Rekomenduojama naudoti infuzinius vamzdelius, pagamintus iš PVC (su DEHP arba be DEHP), poliolefino (polipropileno ir (arba) polietileno) arba polibutadieno.

Nemaišykite BESPONSA ar neleiskite su kitais vaistiniais preparatais.

BESPONSA laikymo trukmė ir ruošimo, skiedimo bei vartojimo sąlygos pateiktos toliau.

#### BESPONSA tirpalo laikymo trukmė ir ruošimo, skiedimo bei vartojimo sąlygos

← Maksimali trukmė nuo paruošimo iki skyrimo pabaigos ≤8 val. <sup>a</sup> →		
Paruoštas tirpalas	Praskiestas tirpalas	
	Nuo skiedimo pradžios	Skyrimas
Paruoštą tirpalą naudoti nedelsiant arba palaikius šaldytuve (2 °C – 8 °C) ne ilgiau kaip 4 valandas. Apsaugokite nuo šviesos. Negalima užšaldyti.	Praskiestą tirpalą naudoti nedelsiant arba palaikius kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo pabaigos turi būti ≤8 valandos, įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki praskiedimo. Apsaugokite nuo šviesos. Negalima užšaldyti.	Jeigu praskiestas tirpalas laikytas šaldytuve (2 °C – 8 °C), prieš suleidžiant maždaug 1 valandą leisti sušilti iki kambario temperatūros (20 °C – 25 °C). Suleisti praskiestą tirpalą 1 valandos trukmės infuzijos metu 50 ml/h greičiu kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C). Apsaugokite nuo šviesos.

<sup>a</sup> Įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki praskiedimo.

#### Laikymo sąlygos ir tinkamumo laikas

##### Neatidaryti flakonai

5 metai.

##### Paruoštas tirpalas

BESPONSA sudėtyje nėra bakteriostatinių konservantų. Paruoštą tirpalą reikia naudoti nedelsiant. Jeigu paruošto tirpalo iškart naudoti negalima, jį galima laikyti šaldytuve (2 °C – 8 °C) iki 4 valandų.

Apsaugoti nuo šviesos ir neužšaldyti.

*Praskiestas tirpalas*

Praskiestą tirpalą reikia vartoti nedelsiant arba laikyti kambario temperatūroje (20 °C – 25 °C) arba šaldytuve (2 °C – 8 °C). Maksimali trukmė nuo paruošimo iki vartojimo turi būti ≤8 valandos, įskaitant ≤4 valandas nuo paruošimo iki praskiedimo. Apsaugoti nuo šviesos ir neužšaldyti.