

**I PIELIKUMS**  
**ZĀĻU APRAKSTS**

## 1. ZĀĻU NOSAUKUMS

BESPONSA 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai

## 2. KVALITATĪVAIS UN KVANTITATĪVAIS SASTĀVS

Katrs flakons satur 1 mg inotuzumaba ozogamicīna (*inotuzumab ozogamicin*).

Pēc sagatavošanas (skatīt 6.6. apakšpunktu) 1 ml šķīduma satur 0,25 mg inotuzumaba ozogamicīna.

Inotuzumaba ozogamicīns ir zāļu-antivielu konjugāts (*antibody-drug conjugate* – ADC), ko veido rekombinanta humanizēta IgG4 kapa CD22 virzīta monoklonāla antiViela (iegūst no Ķīnas kāmjū olnīcu šūnām, izmantojot rekombinanto DNS tehnoloģiju), kas ir kovalenti saistīta ar N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīdu.

Pilnu palīgvielu sarakstu skatīt 6.1. apakšpunktā.

## 3. ZĀĻU FORMA

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Balta vai gandrīz balta liofilizēta masa vai pulveris.

## 4. KLĪNISKĀ INFORMĀCIJA

### 4.1. Terapeitiskās indikācijas

BESPONSA ir indicēta kā monoterapija pieaugušo ar recidivējošu vai refraktāru CD22 pozitīvu B šūnu priekšteču akūtu limfoleikozi (ALL) ārstēšanai. Pieaugušiem pacientiem ar Filadelfijas hromosomas pozitīvu (Ph<sup>+</sup>) recidivējošu vai refraktāru B šūnu priekšteču ALL ir jābūt nesekmīgi ārstētiem ar vismaz 1 tirozīna kināzes inhibitoru (TKI).

### 4.2. Devas un lietošanas veids

BESPONSA jālieto tāda ārsta uzraudzībā, kuram ir pieredze vēža ārstēšanā, un vidē, kur nekavējoties ir pieejamas visas reanimācijas iekārtas. Apsverot BESPONSA lietošanu recidivējošas vai refraktāras B šūnu ALL ārstēšanā, pirms ārstēšanas jābūt noteiktai sākotnējai CD22 pozitivitātei > 0%, izmantojot apstiprinātu un jutīgu analīžu metodi (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Pacientiem ar cirkulējošiem limfoblastiem pirms pirmās devas saņemšanas ieteicama citoredukcija ar hidroksiurīnvielas, steroīdu un/vai vinkristīna kombināciju blastu skaita samazināšanai līdz  $\leq 10000/\text{mm}^3$  perifērajās asinīs.

Pirms devas saņemšanas ieteicama premedikācija ar kortikosteroīdiem, pretbrūža un antihistamīna līdzekļiem (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacientiem ar lielu audzēja slogu pirms devas saņemšanas ieteicama premedikācija, lai pazeminātu urīnskābes līmeni, un hidratācija (skatīt 4.4. apakšpunktu).

Pacienti infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc tās pabeigšanas ir jānovēro, vai nerodas ar infūziju saistītu reakciju simptomi (skatīt 4.4. apakšpunktu).

## Devas

BESPONSA jālieto 3 – 4 nedēļu ciklos.

Pacientiem, kuriem pēc tam tiek veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (ACŠT), ieteicamais terapijas ilgums ir 2 cikli. Trešā cikla nepieciešamību var apsvērt pacientiem, kuri nerasniedz pilnīgu remisiju (CR – *complete remission*) vai pilnīgu remisiju ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos (CRi – *complete remission with incomplete haematological recovery*) un kuriem nav minimālā atlieku slimība (*Minimal residual disease*- MRD) pēc 2 cikliem (skatīt 4.4. apakšpunktu). Pacientiem, kuriem vēlāk netiek veikta ACŠT, var nozīmēt maksimāli 6 ciklus. Katram pacientam, kurš nerasniedz CR/CRi 3 ciklu laikā, ārstēšana ir jāpārtrauc.

1. tabulā ir sniegtas ieteicamās dozēšanas shēmas.

Pirmajā ciklā ieteicamā kopējā BESPONSA deva visiem pacientiem ir 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadala 3 devās un ievada 1. dienā (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>). 1. cikla ilgums ir 3 nedēļas, bet to var pagarināt līdz 4 nedēļām, ja pacients sasniedz CR vai CRi un/vai, lai atveseļotos no toksicitātes.

Turpmākajos ciklos pacientiem, kas sasniedz CR/CRi, ieteicamā kopējā BESPONSA deva ir 1,5 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadala 3 devās un ievada 1. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>), vai pacientiem, kas nerasniedz CR/CRi, – 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadala 3 devās un ievada 1. dienā (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Turpmāko ciklu ilgums ir 4 nedēļas.

**1. tabula. 1. un nākamo ciklu dozēšanas shēma atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu**

	1. diena	8. diena <sup>a</sup>	15. diena <sup>a</sup>
1. cikla dozēšanas shēma			
Visi pacienti			
Deva (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Cikla ilgums	21 diena <sup>b</sup>		
Nākamo ciklu dozēšanas shēma atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu			
Pacienti, kuri sasniedz CR <sup>c</sup> vai CRi <sup>d</sup>			
Deva (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Cikla ilgums	28 dienas <sup>e</sup>		
Pacienti, kuri nerasniedz CR <sup>c</sup> vai CRi <sup>d</sup>			
Deva (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Cikla ilgums	28 dienas <sup>e</sup>		

Saīsinājumi: ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos.

<sup>a</sup> +/- 2 dienas (saglabāt vismaz 6 dienu intervālu starp devām).

<sup>b</sup> Pacientiem, kas sasniedz CR/CRi, un/vai, lai atveseļotos no toksicitātes, cikla ilgumu var pagarināt līdz 28 dienām (t.i., 7 dienu intervāls bez zāļu lietošanas, sākot ar 21. dienu).

<sup>c</sup> CR tiek definēta kā < 5% blastu kaulu smadzenēs un leukēmijas blastu neesamība perifērajās asinīs, pilnīga perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocīti  $\geq 100 \times 10^9/l$  un ANS  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) un jebkādas ekstramedulārās slimības izzušana.

<sup>d</sup> CRi tiek definēta kā < 5% blastu kaulu smadzenēs un leukēmijas blastu neesamība perifērajās asinīs, daļēja perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocīti  $< 100 \times 10^9/l$  un/vai ANS  $< 1 \times 10^9/l$ ) un jebkādas ekstramedulārās slimības izzušana.

<sup>e</sup> 7 dienu intervāls bez zāļu lietošanas, sākot ar 21. dienu.

## Devas pielāgošana

Pamatojoties uz individuālo lietošanas drošumu un panesamību, var būt nepieciešama BESPONSA devas pielāgošana (skatīt 4.4. apakšpunktu). Dažu nevēlamu blakusparādību ārstēšanai var būt nepieciešama īslaicīga devas ievadīšanas pārtraukšana un/vai samazināšana vai pilnīga BESPONSA

lietošanas pārtraukšana (skatīt 4.4. un 4.8. apakšpunktu). Ja deva tiek samazināta ar BESPONSA lietošanu saistītas toksicitātes dēļ, devu nedrīkst atkārtoti palielināt.

2. un 3. tabulā sniegti norādījumi par devas pielāgošanu attiecīgi hematoloģiskas un nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā. BESPONSA devas lietošana ārstēšanas ciklā (t.i., 8. un/vai 15. dienā) nav īslaicīgi jāpārtrauc neitropēnijas vai trombocitopēnijas dēļ, tomēr devas lietošanas pārtraukšana cikla laikā ir ieteicama nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā.

**2. tabula. Devas pielāgošana hematoloģiskas toksicitātes gadījumā ārstēšanas cikla sākumā (1. dienā)**

Hematoloģiska toksicitāte	Toksicitāte un devas pielāgošana
Rādītāji pirms BESPONSA terapijas	
ANS bija $\geq 1 \times 10^9/l$	Ja ANS samazinās, nākamais terapijas cikls jāatliek, līdz ANS atjaunojas līdz $\geq 1 \times 10^9/l$
Trombocītu skaits bija $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Ja trombocītu skaits samazinās, nākamais terapijas cikls jāatliek, līdz trombocītu skaits atjaunojas līdz $\geq 50 \times 10^9/l^a$
ANS bija $< 1 \times 10^9/l$ un/vai trombocītu skaits bija $< 50 \times 10^9/l^a$	Ja ANS un/vai trombocītu skaits samazinās, nākamais terapijas cikls jāatliek, līdz ir sasniegts vismaz viens no šādiem apstākļiem: - ANS un trombocītu skaits atjaunojas vismaz līdz iepriekšējā cikla sākotnējā stāvokļa līmenim vai - ANS atjaunojas līdz $\geq 1 \times 10^9/l$ un trombocītu skaits atjaunojas līdz $\geq 50 \times 10^9/l^a$ , vai - tiek uzskatīts, ka stabils slimības stāvoklis vai tā uzlabošanās (ņemot vērā pēdējo kaulu smadzeņu novērtējumu), kā arī ANS un trombocītu skaita samazināšanās ir saistīta ar pamatslimību (netiek uzskatīts, ka tas ir saistīts ar BESPONSA izraisītu toksicitāti)

Saīsinājums: ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits.

<sup>a</sup> Devas noteikšanai izmantotais trombocītu skaits nedrīkst būt saistīts ar asins pārliešanu.

**3. tabula. Devas pielāgošana nehematoloģiskas toksicitātes gadījumā jebkurā ārstēšanas cikla brīdī**

Nehematoloģiska toksicitāte	Devas pielāgošana
VOS/SOS vai cita smaga aknu toksicitāte	Pilnīgi pārtraukt terapiju (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Kopējā bilirubīna līmenis $> 1,5 \times \text{NAR}$ un ASAT/ALAT līmenis $> 2,5 \times \text{NAR}$	Pārtraukt devas ievadīšanu, līdz kopējā bilirubīna līmenis pirms katras devas ievadīšanas ir atjaunojies līdz $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ un ASAT/ALAT līmenis līdz $\leq 2,5 \times \text{NAR}$ , ja vien rādītāji nav saistīti ar Žilbēra sindromu vai hemolīzi. Pilnīgi pārtraukt terapiju, ja kopējā bilirubīna līmenis nav atjaunojies līdz $\leq 1,5 \times \text{NAR}$ vai ASAT/ALAT līmenis nav atjaunojies līdz $\leq 2,5 \times \text{NAR}$ (skatīt 4.4. apakšpunktu)
Ar infūziju saistītas reakcijas	Pārtraukt infūziju un sākt atbilstošu medicīnisku ārstēšanu. Jāapsver infūzijas pilnīga pārtraukšana vai steroīdu un antihistamīna līdzekļu lietošana, ņemot vērā ar infūziju saistītās reakcijas smaguma pakāpi. Smagu vai dzīvībai bīstamu ar infūziju saistītu reakciju gadījumā terapiju pārtraukt pilnīgi (skatīt 4.4. apakšpunktu)
$\geq 2$ . smaguma pakāpes <sup>a</sup> nehematoloģiska toksicitāte (saistīta ar BESPONSA lietošanu)	Pārtraukt terapiju, līdz simptomi pirms katras devas ievadīšanas ir mazinājušies, sasniedzot 1. smaguma pakāpi vai pirms terapijas novēroto smaguma pakāpes līmeni

Saīsinājumi: ALAT = alanīnaminotransferāze; ASAT = aspartātamīnotransferāze; NAR = normas augšējā robeža; VOS/SOS = venookluzīva slimība/sinusoidālas obstrukcijas sindroms.

<sup>a</sup> Smaguma pakāpe noteikta saskaņā ar Nacionālā vēža institūta vispārējo blakusparādību terminoloģijas kritēriju (*National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events- NCI CTCAE*) versiju 3.0.

4. tabulā sniegti norādījumi par devas pielāgošanu, atkarībā no devas lietošanas pārtraukšanas ilguma toksicitātes dēļ.

**4. tabula. Devas pielāgošana, atkarībā no devas lietošanas pārtraukšanas ilguma toksicitātes dēļ**

Devas lietošanas pārtraukšanas ilgums toksicitātes dēļ	Devas pielāgošana
< 7 dienas (cikla laikā)	Atlikt nākamās devas ievadīšanu (saglabāt vismaz 6 dienu intervālu starp devām)
≥ 7 dienas	Izlaist nākamo cikla devu
≥ 14 dienas	Kad ir panākta pietiekama atveseļošanās, nākamajā ciklā samazināt kopējo devu par 25%. Ja ir nepieciešama papildu devas pielāgošana, nākamajos ciklos samazināt devu skaitu līdz 2 vienā ciklā. Ja ir kopējās devas samazināšanas par 25% un pēc tam devu skaita samazināšanas līdz 2 devām vienā ciklā nepanesība, terapija pilnīgi jāpārtrauc
> 28 dienas	Apsvērt pilnīgu BESPONSA lietošanas pārtraukšanu

Īpašas pacientu grupas

*Gados vecāki cilvēki*

Sākuma devas pielāgošana atkarībā no vecuma, nav nepieciešama (skatīt 5.2. apakšpunktu).

*Aknu darbības traucējumi*

Sākuma deva nav jāpielāgo pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, kas definēti kā kopējā bilirubīna līmenis  $\leq 1,5 \times$  normas augšējā robežas (NAR) un aspartātaminotransferāzes (ASAT)/alanīnaminotransferāzes (ALAT) līmenis  $\leq 2,5 \times$  NAR (skatīt 5.2. apakšpunktu). Dati par lietošanas drošumu pacientiem ar kopējā bilirubīna līmeni  $> 1,5 \times$  NAR un ASAT/ALAT  $> 2,5 \times$  NAR pirms devas lietošanas ir ierobežoti. Atlikt devas ievadīšanu, līdz kopējā bilirubīna līmenis pirms katras devas ievadīšanas ir atjaunojies līdz  $\leq 1,5 \times$  NAR un ASAT/ALAT līmenis ir atjaunojies līdz  $\leq 2,5 \times$  NAR, ja vien rādītāji nav saistīti ar Žilbēra sindromu vai hemolīzi. Pilnīgi jāpārtrauc terapija, ja kopējā bilirubīna līmenis neatjaunojas līdz  $\leq 1,5 \times$  NAR vai ASAT/ALAT līmenis neatjaunojas līdz  $\leq 2,5 \times$  NAR (skatīt 3. tabulu un 4.4. apakšpunktu).

*Nieru darbības traucējumi*

Sākuma deva nav jāpielāgo pacientiem ar viegliem, vidēji smagiem vai smagiem nieru darbības traucējumiem (kreatinīna klīrenss [ $CL_{cr}$ ] attiecīgi 60–89 ml/min, 30–59 ml/min vai 15–29 ml/min) (skatīt 5.2. apakšpunktu). BESPONSA lietošanas drošums un efektivitāte pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pētīta.

*Pediatriskā populācija*

BESPONSA lietošanas drošums un efektivitāte bērniem vecumā no 0 līdz < 18 gadiem nav noteikta. Pašlaik pieejamie dati ir aprakstīti 4.8., 5.1. un 5.2. apakšpunktā, taču ieteikumus par devām nevar sniegt.

Lietošanas veids

BESPONSA ir paredzēts intravenozai lietošanai. Infūzija jāievada 1 stundas laikā.

BESPONSA nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Pirms ievadīšanas BESPONSA jānogatavo un jāatšķaida. Norādījumus par BESPONSA sagatavošanu un atšķaidīšanu pirms ievadīšanas skatīt 6.6. apakšpunktā.

#### 4.3. Kontrindikācijas

- Paaugstināta jutība pret aktīvo vielu vai jebkuru no 6.1. apakšpunktā uzskaitītajām palīgvielām.
- Pacienti, kuriem ir iepriekš apstiprināta smaga vai esoša venookluzīva aknu slimība/sinusoidālas obstrukcijas sindroms (VOS/SOS).
- Pacienti, kuriem ir smaga aknu slimība (piemēram, ciroze, mezglveida reģeneratīva hiperplāzija, aktīvs hepatīts).

#### 4.4. Īpaši brīdinājumi un piesardzība lietošanā

##### Izsekojamība

Lai uzlabotu bioloģisko zāļu izsekojamību, ir skaidri jāreģistrē lietoto zāļu nosaukums un sērijas numurs.

##### Hepatotoksicitāte, tajā skaitā VOS/SOS

Pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri saņēma BESPONSA, ir ziņots par hepatotoksicitāti, tajā skaitā smagu, dzīvībai bīstamu un dažreiz letālu aknu VOS/SOS (skatīt 4.8. apakšpunktu). Salīdzinot ar standarta ķīmijterapijas shēmu, šai pacientu populācijai BESPONSA ievērojami paaugstināja VOS/SOS rašanās risku. Visaugstākais risks tika novērots pacientiem, kuriem tika veikta ACŠT.

Šādu apakšgrupu pacientiem ziņotais VOS/SOS biežums pēc ACŠT bija  $\geq 50\%$ :

- pacienti, kuri saņēma ACŠT sagatavojošo terapiju ar 2 alkilējošiem līdzekļiem;
- pacienti, kuru vecums bija  $\geq 65$  gadi; un
- pacienti, kuriem pirms ACŠT bilirubīna līmenis serumā bija  $\geq \text{NAR}$ .

ACŠT sagatavojošo terapiju shēmas, kas satur 2 alkilējošus līdzekļus, lietot nav vēlams. Pirms BESPONSA lietošanas rūpīgi jāapsver ieguvums un risks pacientiem, kuriem nākotnē varētu būt nepieciešama ACŠT sagatavošanās terapija ar 2 alkilējošiem līdzekļiem.

Pacientiem, kuriem bilirubīna līmenis serumā pirms ACŠT ir  $\geq \text{NAR}$ , ACŠT pēc BESPONSA terapijas jāveic tikai pēc rūpīgas ieguvuma un riska novērtēšanas. Ja šiem pacientiem tiek veikta ACŠT, rūpīgi jānovēro, vai nerodas VOS/SOS pazīmes un simptomi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Citi faktori, kas tiek saistīti ar paaugstinātu VOS/SOS risku pēc ACŠT, ietver iepriekš veiktu ACŠT, vecumu  $\geq 55$  gadiem, aknu slimību un/vai hepatītu anamnēzē, vēlāku glābšanas terapiju, kā arī lielāku ārstēšanas ciklu skaitu.

BESPONSA lietošana rūpīgi jāapsver pacientiem, kuriem iepriekš tika veikta ACŠT. Klīniskajos pētījumos nevienam no pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri tika ārstēti ar BESPONSA, iepriekšējos 4 mēnešos netika veikta ACŠT.

Pacientiem, kuriem anamnēzē ir aknu slimība, pirms BESPONSA lietošanas rūpīgi jāpārbauda (piemēram, jāveic ultraskaņas izmeklējums, vīrushepatīta analīzes), lai izslēgtu esošu nopietnu aknu slimību (skatīt 4.3. apakšpunktu).

Ņemot vērā VOS/SOS risku, tiem pacientiem, kuriem paredzēts veikt ACŠT, ieteicamais terapijas ilgums ar inotuzumaba ozogamicīnu ir 2 cikli; trešā cikla nepieciešamību var apsvērt tiem pacientiem,

kuri nesasniedz CR vai CRi un MRD negativitāti pēc 2 cikliem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Visi pacienti, jo īpaši pēc ACŠT, rūpīgi jānovēro, vai nerodas pazīmes un simptomi, kas liecina par VOS/SOS. Pazīmes var ietvert kopējā bilirubīna līmeņa paaugstināšanos, hepatomegāliju (kas var radīt sāpes), strauju ķermeņa masas palielināšanos un ascītu. Tikai kopējā bilirubīna līmeņa kontrole var nebūt pietiekama, lai noteiktu visus VOS/SOS attīstīšanās riskam pakļautos pacientus. Pirms un pēc katras BESPONSA devas ievadīšanas visiem pacientiem jānosaka aknu laboratoriskie rādītāji, tajā skaitā ALAT, ASAT, kopējā bilirubīna un sārmainās fosfatāzes līmenis. Pacientiem, kuriem rodas aknu funkcionālo testu rādītāju novirzes no normas, ieteicams biežāk kontrolēt aknu funkcionālo testu rādītājus un hepatotoksicitātes klīniskās pazīmes un simptomus. Pacientiem, kuriem tiek veikta ACŠT, pirmajā mēnesī pēc ACŠT un pēc tam retāk, saskaņā ar standarta medicīnisko praksi, rūpīgi jākontrolē aknu funkcionālo testu rādītāji. Aknu funkcionālo testu rādītāju paaugstināšanās dēļ var būt nepieciešams pārtraukt BESPONSA devas ievadīšanu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt tās ievadīšanu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Ja attīstās VOS/SOS, pilnīgi jāpārtrauc terapija (skatīt 4.2. apakšpunktu). Ja rodas smaga VOS/SOS, pacientu jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

#### Mielosupresija/citopēnijas

Pacientiem, kuri saņēma inotuzumaba ozogamicīnu, ziņots par neitropēniju, trombocitopēniju, anēmiju, leikopēniju, febrilu neitropēniju, limfopēniju un pancitopēniju, kuras dažos gadījumos bija dzīvībai bīstamas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Dažiem pacientiem, kuri saņēma inotuzumaba ozogamicīnu, ziņotas ar neitropēniju un trombocitopēniju saistītas komplikācijas (tajā skaitā attiecīgi infekcijas un asiņošanas/hemorāģiski gadījumi) (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms katras BESPONSA devas ievadīšanas jānosaka pilna asins aina, un terapijas laikā jānovēro, vai ACŠT terapijas laikā vai pēc tās (skatīt 5.1. apakšpunktu) nerodas infekcijas, asiņošanas/hemorāģijas un citas mielosupresijas ietekmes pazīmes un simptomi. Ja nepieciešams, terapijas laikā un pēc tās profilaktiski jāievada līdzekļi infekciju ārstēšanai un jāveic uzraudzības testi.

Smagas infekcijas, asiņošanas/hemorāģijas un citu mielosupresijas reakciju, tajā skaitā smagas neitropēnijas vai trombocitopēnijas, ārstēšanai var būt nepieciešams pārtraukt lietot devu, samazināt devu vai pilnīgi pārtraukt terapiju (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Ar infūziju saistītas reakcijas

Pacientiem, kuri saņēma inotuzumaba ozogamicīnu, ziņotas ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pirms devas saņemšanas ieteicama premedikācija ar kortikosteroīdiem, pretbrukšanas un antihistamīna līdzekļiem (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti rūpīgi jānovēro infūzijas laikā un vismaz 1 stundu pēc tās, vai viņiem nerodas ar infūziju saistītas reakcijas, tajā skaitā tādi simptomi kā hipotensija, karstuma viļņi vai elpošanas traucējumi. Ja rodas ar infūziju saistīta reakcija, infūzija jāpārtrauc un jāuzsāk atbilstoša medicīniska ārstēšana. Atkarībā no ar infūziju saistītas reakcijas smaguma pakāpes jāapsver infūzijas pārtraukšana vai steroīdu un antihistamīna līdzekļu lietošana (skatīt 4.2. apakšpunktu). Smagu vai dzīvībai bīstamu ar infūziju saistītu reakciju gadījumā terapija jāpārtrauc pilnīgi (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Audzēja sabrukšanas sindroms (*Tumor lysis syndrome – TLS*)

Pacientiem, kuri saņēma inotuzumaba ozogamicīnu, ziņots par TLS, kas var būt dzīvībai bīstams vai letāls (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacientiem ar lielu audzēja slogu pirms devas saņemšanas ieteicama premedikācija, lai pazeminātu urīnskābes līmeni, un hidratācija (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Pacienti jāuzrauga, vai nerodas audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes un simptomi, un jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

#### QT intervāla pagarināšanās

Pacientiem, kuri saņēma inotuzumaba ozogamicīnu, tika novērota QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

BESPONSA ar piesardzību jānozīmē pacientiem, kuriem ir bijusi vai ir nosliece uz QT intervāla pagarināšanos, kuri lieto zāles, par kurām ir zināms, ka tās izraisa QT intervāla pagarināšanos (skatīt 4.5. apakšpunktu), un pacientiem ar elektrolītu līdzsvara traucējumiem. Pirms terapijas uzsākšanas un periodiski ārstēšanas laikā jāveic EKG, un jānosaka elektrolītu līmenis (skatīt 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

#### Paaugstināts amilāzes un lipāzes līmenis

Pacientiem, kuri lieto inotuzumaba ozogamicīnu, ziņots par paaugstinātu amilāzes un lipāzes līmeni (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pacienti jānovēro, vai nepaaugstinās amilāzes un lipāzes līmenis. Jāizvērtē žultsceļu slimības rašanās iespējamība un jāārstē saskaņā ar standarta medicīnisko praksi.

#### Vakcinācija

Vakcinācijas drošums ar dzīvām vīrusu vakcīnām BESPONSA terapijas laikā vai pēc tās nav pētīts. Vakcinācija ar dzīvām vīrusu vakcīnām nav ieteicama vismaz 2 nedēļas pirms BESPONSA terapijas uzsākšanas, terapijas laikā un līdz brīdim, kad atjaunojās B limfocītu skaits pēc pēdējā terapijas cikla.

#### Palīgvielas

##### *Nātrija daudzums*

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 1 mg inotuzumaba ozogamicīna devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

Šīs zāles var tikt turpmāk sagatavotas ievadīšanai ar nātriju saturošiem šķīdumiem (skatīt 4.2. un 6.6. apakšpunktu), un tas ir jāņem vērā, nosakot no visiem avotiem iegūto kopējo nātrija daudzumu, kas tiks ievadīts pacientam.

#### **4.5. Mijiedarbība ar citām zālēm un citi mijiedarbības veidi**

Mijiedarbības pētījumi nav veikti (skatīt 5.2. apakšpunktu).

Ņemot vērā *in vitro* datus, maz ticams, ka vienlaicīga inotuzumaba ozogamicīna un citohroma P450 (CYP) inhibitoru vai induktoru, vai uridīna difosfāta glikuronoziltransferāzes (UGT) zāļu metabolizējošo enzīmu lietošana var mainīt N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda iedarbību. Turklāt maz ticams, ka inotuzumaba ozogamicīns un N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds var izmainīt CYP enzīmu substrāta iedarbību, kā arī maz ticams, ka N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds var izmainīt UGT enzīmu substrātu vai nozīmīgu zāļu transportolbaltumvielu iedarbību.

Pacientiem, kuri saņēma inotuzumaba ozogamicīnu, tika novērota QT intervāla pagarināšanās (skatīt 4.4. apakšpunktu). Tādēļ rūpīgi jāapsver inotuzumaba ozogamicīna vienlaicīga lietošana ar zālēm, par



kurām ir zināms, ka tās izraisa QT intervāla pagarināšanos vai *Torsades de pointes*. Ja vienlaicīgi tiek lietotas šādas zāles, jākontrolē QT intervāls (skatīt 4.4., 4.8. un 5.2. apakšpunktu).

#### **4.6. Fertilitāte, grūtniecība un barošana ar krūti**

##### Sievietes reproduktīvā vecumā/kontracepcija vīriešiem un sievietēm

Sievietēm reproduktīvā vecumā jāizvairās no grūtniecības iestāšanās BESPONSA saņemšanas laikā.

Sievietēm BESPONSA terapijas laikā un vismaz 8 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem, kuru partneres ir reproduktīvā vecumā, BESPONSA terapijas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

##### Grūtniecība

Dati par inotuzumaba ozogamicīna lietošana grūtniecēm nav pieejami. Neklīniskie dati par lietošanas drošumu liecina, ka inotuzumaba ozogamicīna lietošana grūtniecēm var kaitīgi ietekmēt embrija/augļa attīstību. Pētījumos ar dzīvniekiem iegūtie dati liecina par reproduktīvo toksicitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

BESPONSA nedrīkst lietot grūtniecības laikā, izņemot gadījumus, kad iespējamais ieguvums mātei ir lielāks par iespējamo risku auglim. Grūtnieces vai pacientes, kurām inotuzumaba ozogamicīna lietošanas laikā iestājas grūtniecība, vai vīrieši, kuru partneres ir grūtnieces, ir jāinformē par iespējamo risku auglim.

##### Barošana ar krūti

Dati par inotuzumaba ozogamicīna vai tā metabolītu klātbūtni cilvēka pienā, ietekmi uz bērniem, kuri tiek baroti ar krūti, vai ietekmi uz piena veidošanos nav pieejami. Tā kā ar krūti barotiem bērniem var rasties nevēlamas blakusparādības, sievietes BESPONSA terapijas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc pēdējās devas saņemšanas nedrīkst barot bērnu ar krūti (skatīt 5.3. apakšpunktu).

##### Fertilitāte

Neklīniskie dati liecina, ka inotuzumaba ozogamicīna terapija var negatīvi ietekmēt vīriešu un sieviešu fertilitāti (skatīt 5.3. apakšpunktu). Informācija par fertilitāti pacientiem nav pieejama. Gan vīriešiem, gan sievietēm pirms terapijas ir jāsaņem konsultācija par fertilitātes saglabāšanu.

#### **4.7. Ietekme uz spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus**

BESPONSA mēreni ietekmē spēju vadīt transportlīdzekļus un apkalpot mehānismus. Pacienti BESPONSA terapijas laikā var just nogurumu (skatīt 4.8. apakšpunktu). Tāpēc, vadot transportlīdzekļus un apkalpojot mehānismus, jāievēro piesardzība.

#### **4.8. Nevēlamās blakusparādības**

##### Drošuma profila kopsavilkums

Visbiežāk novērotās ( $\geq 20\%$ ) nevēlamās blakusparādības bija trombocitopēnija (51%), neitropēnija (49%), infekcija (48%), anēmija (36%), leukopēnija (35%), nogurums (35%), asiņošana (33%), drudzis (32%), slikta dūša (31%), galvassāpes (28%), febrila neitropēnija (26%), paaugstināts transamināžu līmenis (26%), sāpes vēderā (23%), paaugstināts gamma glutamiltransferāzes līmenis (21%) un hiperbilirubinēmija (21%).

Pacientiem, kuri saņēma BESPONSA, visbiežāk novērotās ( $\geq 2\%$ ) nopietnās blakusparādības bija infekcija (23%), febrila neitropēnija (11%), asiņošana (5%), sāpes vēderā (3%), drudzis (3%), VOS/SOS (2%) un nespēks (2%).

#### Nevēlamo blakusparādību saraksts tabulas veidā

5. tabulā apkopotas nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri saņēma BESPONSA.

Nevēlamās blakusparādības ir norādītas atbilstoši orgānu sistēmu klasifikācijai un pēc sastopamības biežuma, izmantojot šādu iedalījumu: ļoti bieži ( $\geq 1/10$ ), bieži ( $\geq 1/100$  līdz  $< 1/10$ ), retāk ( $\geq 1/1000$  līdz  $< 1/100$ ), reti ( $\geq 1/10000$  līdz  $< 1/1000$ ), ļoti reti ( $< 1/10000$ ), nav zināmi (nevar noteikt pēc pieejamiem datiem). Katrā sastopamības biežuma grupā nevēlamās blakusparādības ir sakārtotas to nopietnības samazināšanās secībā.

#### **5. tabula. Nevēlamās blakusparādības, kas novērotas pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu priekšteču ALL, kuri saņēma BESPONSA**

<b>MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija</b>	<b>Ļoti bieži</b>	<b>Bieži</b>
Infekcijas un infestācijas	Infekcija (48%) <sup>a</sup> (tajā skaitā sepse un bakterēmija [17%], sēnīšu infekcija [9%], apakšējo elpceļu infekcija [12%], augšējo elpceļu infekcija [12%], bakteriāla infekcija [1%], vīrusu infekcija [7%], kuņģa-zarnu trakta infekcija [4%], ādas infekcija [4%])	
Asins un limfātiskās sistēmas traucējumi	Febrila neitropēnija (26%) Neitropēnija (49%) Trombocitopēnija (51%) Leikopēnija (35%) Limfopēnija (18%) Anēmija (36%)	Pancitopēnija <sup>b</sup> (2%)
Imūnās sistēmas traucējumi		Paaugstināta jutība (1%)
Vielmaiņas un uztures traucējumi	Samazināta ēstgriba (12%)	Audzēja sabrukšanas sindroms (2%) Hiperurikēmija (4%)
Nervu sistēmas traucējumi	Galvassāpes (28%)	
Asinsvadu sistēmas traucējumi	Asiņošana <sup>c</sup> (33%) (tajā skaitā asiņošana centrālajā nervu sistēmā [1%], asiņošana kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā [6%], asiņošana kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā [4%], deguna asiņošana [15%])	
Kuņģa-zarnu trakta traucējumi	Sāpes vēderā (23%) Vemšana (15%) Caureja (17%) Slikta dūša (31%) Stomatīts (13%) Aizcietējums (17%)	Ascīts (4%) Vēdera uzpūšanās (6%)
Aknu un/vai žults izvades sistēmas traucējumi	Hiperbilirubinēmija (21%) Paaugstināts transamināžu līmenis (26%) Paaugstināts GGT līmenis (21%)	VOS/SOS (3% [pirms ACŠT] <sup>d</sup> )

MedDRA orgānu sistēmu klasifikācija	Ļoti bieži	Bieži
Vispārēji traucējumi un reakcijas ievadīšanas vietā	Pireksija (32%) Nogurums (35%) Drebuļi (11%)	
Izmeklējumi	Paaugstināts sārmainās fosfatāzes līmenis (13%)	Pagarināts QT intervāls EKG (1%) Paaugstināts amilāzes līmenis (5%) Paaugstināts lipāzes līmenis (9%)
Traumas, saindēšanās un ar manipulācijām saistītas komplikācijas	Ar infūziju saistītas reakcijas (10%)	

Blakusparādības ietvēra ar terapiju saistītus jebkura cēloņa notikumus, kas radušies BESPONSA lietošanas 1. cikla 1. dienā vai pēc tam 42 dienu laikā pēc pēdējās devas lietošanas, bet pirms jaunas pretvēža terapijas (tajā skaitā ACŠT) uzsākšanas.

Ieteicamie termini tika iegūti, izmantojot Normatīvām darbībām paredzētās medicīniskās vārdnīcas (*Medical Dictionary for Regulatory Activities – MedDRA*) versiju 19.1.

Saīsinājumi: ALL = akūta limfoleikoze, VOS/SOS = venookluzīva aknu slimība/sinusoidālas obstrukcijas sindroms; EKG = elektrokardiogramma; GGT = gamma-glutamīltransferāze; ACŠT = asinsrades cilmes šūnu transplantācija.

- <sup>a</sup> Infekcija iekļauj arī citus infekciju veidus (11%). Piezīme: pacientiem varēja būt > 1 veida infekcija.
- <sup>b</sup> Pancitopēnija ietver šādus ziņojumus iekļautos ieteicamos terminus: kaulu smadzeņu mazspēja, febrila kaula smadzeņu aplāzija un pancitopēnija.
- <sup>c</sup> Asiņošana iekļauj arī citus asiņošanas veidus (17%). Piezīme: pacientiem varēja būt > 1 veida asiņošana.
- <sup>d</sup> VOS/SOS iekļauj 1 papildu pacientu ar VOS, kas radās 56. dienā bez ACŠT veikšanas. VOS/SOS tika konstatēta arī 18 pacientiem pēc turpmākās ACŠT.

#### Atsevišķu nevēlamo blakusparādību apraksts

##### *Hepatotoksicitāte, tajā skaitā VOS/SOS*

Pivotālā klīniskā pētījumā (N=164) par VOS/SOS ziņots 23 (14%) pacientiem, tajā skaitā 5 (3%) pacientiem pētījuma terapijas laikā vai novērošanas periodā bez ACŠT. No 79 pacientiem, kuriem pēc tam tika veikta ACŠT (8 pacienti pēc ārstēšanas ar BESPONSA, pirms ACŠT sākšanas saņēma papildu glābšanas terapiju), par VOS/SOS tika ziņots 18 (23%) pacientiem. No 18 VOS/SOS gadījumiem, kas radušies pēc ACŠT, pieci bija letāli (skatīt 5.1. apakšpunktu).

Bez ACŠT veikšanas par VOS/SOS ziņots līdz pat 56 dienām pēc pēdējās inotuzumaba ozogamicīna devas saņemšanas. Laika mediāna no ACŠT līdz VOS/SOS sākumam bija 15 dienas (diapazons: 3–57 dienas). No 5 pacientiem, kuriem ārstēšanas ar inotuzumaba ozogamicīnu laikā radās VOS/SOS, bet netika veikta ACŠT, 2 pacientiem bija veikta ACŠT arī pirms BESPONSA terapijas.

No pacientiem, kuriem pēc BESPONSA terapijas tika veikta ACŠT, par VOS/SOS ziņots 5/11 (46%) pacientiem, kuriem tika veikta ACŠT gan pirms, gan pēc BESPONSA terapijas, 13/68 (19%) pacientiem, kuriem ACŠT tika veikta tikai pēc BESPONSA terapijas.

Attiecībā uz citiem riska faktoriem par VOS/SOS tika ziņots 6/11 (55%) pacientiem, kuri saņēma ACŠT sagatavošanās terapiju ar 2 alkilējošiem līdzekļiem, 9/53 (17%) pacientiem, kuri saņēma ACŠT sagatavošanās terapiju ar 1 alkilējošu līdzekli, 7/17 (41%) pacientiem, sākot no 55 gadu vecuma, 11/62 (18%) pacientiem līdz 55 gadu vecumam, 7/12 (58%) pacientiem, kuriem pirms ACŠT bilirubīna līmenis serumā bija  $\geq$  NAR, un 11/67 (16%) pacientiem, kuriem pirms ACŠT bilirubīna līmenis serumā bija < NAR.

Pivotālā pētījumā (N=164) par hiperbilirubinēmiju un paaugstinātu transamināžu līmeni attiecīgi ziņots 35 (21%) un 43 (26%) pacientiem.  $\geq 3$ . smaguma pakāpes hiperbilirubinēmija un transamināžu līmeņa paaugstināšanās tika ziņota attiecīgi 9 (6%) un 11 (7%) pacientu. Laika mediāna līdz

hiperbilirubinēmijas un paaugstināta transamināžu līmeņa sākumam bija attiecīgi 73 dienas un 29 dienas.

Norādījumus par hepatotoksicitātes, tajā skaitā VOS/SOS, klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Mielosupresija/citopēnija*

Pivotālā klīniskajā pētījumā (N=164) par trombocitopēniju un neitropēniju attiecīgi ziņots 83 (51%) un 81 (49%) pacientam. Par 3. smaguma pakāpes trombocitopēniju un neitropēniju ziņots attiecīgi 23 (14%) un 33 (20%) pacientiem. Par 4. smaguma pakāpes trombocitopēniju un neitropēniju ziņots attiecīgi 46 (28%) un 45 (27%) pacientiem. Par febrilu neitropēniju, kas varēja būt dzīvībai bīstama, ziņots 43 (26%) pacientiem.

Norādījumus par mielosupresijas/citopēnijas klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Infekcijas*

Pivotālā pētījumā (N=164) par infekcijām, tajā skaitā nopietnām infekcijām, no kurām dažas bija dzīvībai bīstamas vai letālas, ziņots 79 (48%) pacientiem. Attiecīgo infekciju biežums: sepse un bakterēmija (17%), apakšējo elpceļu infekcija (12%), augšējo elpceļu infekcija (12%), sēnīšu infekcija (9%), vīrusu infekcija (7%), kuņģa-zarnu trakta infekcija (4%), ādas infekcija (4%) un bakteriālā infekcija (1%). Par letālām infekcijām, tajā skaitā pneimoniju, neitropēnisku sepsi, sepsi, septisku šoku un pseidomonu sepsi, ziņots 8 (5%) pacientiem.

Norādījumus par infekciju klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Asiņošana/hemorāģija*

Pivotālā klīniskajā pētījumā (N=164) par asiņošanu/hemorāģiju, pārsvarā vieglu, ziņots 54 (33%) pacientiem. Specifisku asiņošanas gadījumu biežums: deguna asiņošana (15%), asiņošana kuņģa-zarnu trakta augšējā daļā (6%), asiņošana kuņģa-zarnu trakta apakšējā daļā (4%) un asiņošana centrālajā nervu sistēmā (CNS) (1%). Par 3./4. smaguma pakāpes asiņošanas/hemorāģijas gadījumiem ziņots 8/164 (5%) pacientiem. Ziņots par vienu 5. smaguma pakāpes asiņošanas/hemorāģijas (intraabdominālas asiņošanas) gadījumu.

Norādījumus par asiņošanas/hemorāģijas gadījumu klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Ar infūziju saistītas reakcijas*

Pivotālā pētījumā (N=164) ar infūziju saistītas reakcijas ziņotas 17 (10%) pacientiem. Visi bija  $\leq 2$ . smaguma pakāpes gadījumi. Ar infūziju saistītas reakcijas parasti radās 1. cikla laikā un īsu brīdi pēc inotuzumaba ozogamicīna infūzijas pabeigšanas, un tās izzuda spontāni vai ar medicīnisku ārstēšanu.

Norādījumus par ar infūziju saistītu reakciju klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

#### *Audzēja sabrukšanas sindroms (TLS)*

Pivotālā pētījumā (N=164) par audzēja sabrukšanas sindromu, kas varēja būt dzīvībai bīstams vai letāls, ziņots 4/164 (2%) pacientiem. Par 3./4. smaguma pakāpes audzēja sabrukšanas sindromu ziņots 3 (2%) pacientiem. Audzēja sabrukšanas sindroms radās īsu brīdi pēc inotuzumaba ozogamicīna infūzijas pabeigšanas, un tas izzuda pēc medicīniskas ārstēšanas.

Norādījumus par TLS klīnisku ārstēšanu skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *QT intervāla pagarināšanās*

Pivotālā pētījumā (N=164) pēc sirdsdarbības ātruma korigēts maksimāli pagarināts QT intervāls  $\geq 30$  ms un  $\geq 60$  ms no sākotnējā stāvokļa, izmantojot Fridericia korekcijas formulu (QTcF), tika izmērīts 30/162 (19%) un 4/162 (3%) pacientiem. Pagarināts QTcF intervāls  $> 450$  ms tika novērots 26/162 (16%) pacientiem. Nevienam no pacientiem nebija pagarināts QTcF intervāls  $> 500$  ms. Par 2. smaguma pakāpes QT intervāla pagarināšanos ziņots 2/164 (1%) pacientiem. Netika ziņots par  $\geq 3$ . smaguma pakāpes QT intervāla pagarināšanos vai *Torsades de pointes* gadījumiem.

Norādījumus par regulāru EKG rādītāju un elektrolītu līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā.

### *Paaugstināts amilāzes un lipāzes līmenis*

Pivotālā pētījumā (N=164) par paaugstinātu amilāzes un lipāzes līmeni ziņots attiecīgi 8 (5%) un 15 (9%) pacientiem. Par  $\geq 3$ . smaguma pakāpes paaugstinātu amilāzes un lipāzes līmeni ziņots attiecīgi 3 (2%) un 7 (4%) pacientiem.

Norādījumus par regulāru paaugstināta amilāzes un lipāzes līmeņa kontroli skatīt 4.4. apakšpunktā.

### Imūngenitāte

Klīniskajos pētījumos par inotuzumaba ozogamicīna lietošanu pieaugušiem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL 7/236 (3%) pacientiem bija pozitīva reakcija pret anti-inotuzumaba ozogamicīna antivielām (ADA). Nevienam pacientam nebija pozitīvas reakcijas pret neitralizējošām ADA. Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem, kuriem bija pozitīva reakcija pret ADA, netika konstatēta ietekme uz BESPONSA klīrensu. Pacientu skaits ar pozitīvu reakciju pret ADA bija pārāk mazs, lai varētu novērtēt ADA ietekmi uz efektivitāti un drošumu.

Klīniskajā pētījumā ITCC-059 par inotuzumaba ozogamicīna lietošanu pediatriem pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL (N=51) 0% pacientu bija ADA pret inotuzumaba ozogamicīnu.

### Pediatrikā populācija

Pētījumā ITCC-059 BESPONSA lietošana tika novērtēta 53 pediatriem pacientiem vecumā no  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem ar recidivējošu vai refraktāru CD22 pozitīvu B šūnu priekšteču ALL (skatīt 5.1. apakšpunktu).

ITCC-059 pētījumā ar pediatriem pacientiem visbiežāk novērotās nevēlamās blakusparādības ( $> 30\%$ ) bija trombocitopēnija (60%), drudzis (52%), anēmija (48%), vemšana (48%), neitropēnija (44%), infekcija (44%), asiņošana (40%), febrila neitropēnija (32%), slikta dūša (32%), sāpes vēderā (32%) 1. fāzes grupā un drudzis (46%), trombocitopēnija (43%), anēmija (43%), vemšana (43%), neitropēnija (36%), leukopēnija (36%), slikta dūša (32%), infekcija (32%), paaugstināts transamināžu līmenis (32%) un asiņošana (32%) 2. fāzes grupā.

1. fāzes grupā 2/25 (8,0%) pacientiem bija VOS (neviens nesaņēma transplantātu) un 2. fāzes grupā 6/28 (21,4%) pacientiem bija VOS, bet pēc ACŠT VOS bija 5/18 pacientiem (27,8% [95% TI: 9,69; 53,48]). 1. fāzes grupā 8/25 (32%) pacientiem un 2. fāzes grupā 18/28 (64%) pacientiem vēlāk tika veikta ACŠT. Ar recidīvu nesaistītās mirstības rādītājs pēc ACŠT attiecīgi bija 2/8 (25%) un 5/18 (28%) 1. un 2. fāzes grupā.

### Ziņošana par iespējamām nevēlamām blakusparādībām

Ir svarīgi ziņot par iespējamām nevēlamām blakusparādībām pēc zāļu reģistrācijas. Tādējādi zāļu ieguvuma/riska attiecība tiek nepārtraukti uzraudzīta. Veselības aprūpes speciālisti tiek lūgti ziņot par jebkādam iespējamām nevēlamām blakusparādībām, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas kontaktinformāciju.

## 4.9. Pārdozēšana

Klīniskajos pētījumos pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL maksimālā viena un vairākas inotuzumaba ozogamicīna devas attiecīgi bija 0,8 mg/m<sup>2</sup> un 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadalīja 3 devās un ievadīja 1. dienā (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Pārdozēšana var izraisīt nevēlamas blakusparādības, kuras atbilst tām, kas novērotas, lietojot ieteicamās terapeitiskās devas (skatīt 4.8. apakšpunktu).

Pārdozēšanas gadījumā infūzija uz laiku jāpārtrauc un pacienti jānovēro, vai nerodas aknu un hematoloģiskas toksicitātes pazīmes (skatīt 4.2. apakšpunktu). BESPONSA terapijas atsākšana, lietojot atbilstošo terapeitisko devu, jāapsver, kad ir izzudušas visas toksicitātes pazīmes.

## 5. FARMAKOLOĢISKĀS ĪPAŠĪBAS

### 5.1. Farmakodinamiskās īpašības

Farmakoterapeitiskā grupa: pretaudzēju un imūnmodulējošie līdzekļi, monoklonālas antivielas un zāļu antivielu konjugāti, CD22 (diferenciācijas klasteris 22) inhibitori, ATĶ kods: L01FB01.

#### Darbības mehānisms

Inotuzumaba ozogamicīns ir ADC, ko veido CD22 virzīta monoklonāla antiViela, kas ir kovalenti saistīta ar N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīdu. Inotuzumabs ir humanizēta imūnglobulīna G klases 4. apakštipa (IgG4) antiViela, kas specifiski atpazīst cilvēka CD22. Mazas molekulas N-acetil-gamma-kaliheamicīns ir citotoksisks līdzeklis.

N-acetil-gamma-kaliheamicīns ar skābi sašķelamu savienotājposmu ir kovalenti saistīts ar antiVielu. Neklīniskie dati liecina, ka BESPONSA pretvēža iedarbību rada ADC saistīšanās ar CD22 ekspresējošām audzēja šūnām, kurai seko ADC-CD22 kompleksa internalizācija un N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda intracelulāra atbrīvošana hidrolītiskas savienotājposma sašķelšanas ceļā. N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda aktivizācija ierosina DNS dubultspirāles pārraušanu, kas pēc tam savukārt ierosina šūnas dzīves cikla pārtraukšanu un apoptotisku šūnu bojāeju.

#### Klīniskā efektivitāte un drošums

*Pacienti ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri saņēma 1 vai 2 ALL ārstēšanas shēmas, – 1. pētījums*

BESPONSA drošums un efektivitāte pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru, CD22 pozitīvu ALL tika novērtēti atklātā, starptautiskā, daudzcentru 3. fāzes pētījumā (1. pētījums), kurā pacienti tika randomizēti, lai saņemtu BESPONSA (N=164 [164 saņēma ārstēšanu]) vai pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju (N=162 [143 saņēma ārstēšanu]), īpaši fludarabīns plus citarabīns plus granulocītu koloniju stimulējošais faktors (FLAG) (N=102 [93 saņēma ārstēšanu]), mitoksantrons/citarabīns (MXN/Ara-C) (N=38 [33 saņēma ārstēšanu]) vai lielu citarabīna devu (LCD) (N=22 [17 saņēma ārstēšanu]).

Par pētījumam piemērotiem tika atzīti  $\geq 18$  gadus veci pacienti ar Filadelfijas hromosomas negatīvu Ph- vai Ph+ recidivējošu vai refraktāru B šūnu CD22 pozitīvu priekšteču ALL.

CD22 ekspresija tika novērtēta, izmantojot plūsmas citometriju, pamatojoties uz kaulu smadzeņu aspirātu. Pacientiem, kuriem kaulu smadzeņu aspirāta paraugs nebija pietiekams, tika veikta perifēro asiņu parauga analīze. Pacientiem ar nepietiekamu kaulu smadzeņu aspirāta paraugu un nepietiekamu cirkulējošo blastu šūnu skaitu CD22 ekspresija tika novērtēta, izmantojot imūnhistoķīmiju.

Klīniskajā pētījumā daļa lokālo testu uzrādīja zemāku jutīgumu nekā centrālajā laboratorijā veiktie testi. Tādēļ jāizmanto tikai apstiprināti testi, kas uzrāda augstu jutību.

Prasība visiem pacientiem bija  $\geq 5\%$  kaulu smadzeņu blastu un iepriekš saņemtas 1 vai 2 indukcijas ķīmijterapijas shēmas ALL ārstēšanai. Prasība pacientiem ar  $Ph^+$  B šūnu priekšteču ALL bija neveiksmīga terapija ar vismaz 1 otrās vai trešās paaudzes TKI un standarta ķīmijterapiju. 1. tabulā (skatīt 4.2. apakšpunktu) ir sniegta pacientu ārstēšanai izmantotā dozēšanas shēma.

Koprimārie efektivitātes mērķa kritēriji bija CR/CRi, ko novērtēja maskēta, neatkarīga efektivitātes mērķa kritēriju izvērtēšanas komiteja (EAC), un kopējā dzīvildze (*Overall survival* – OS). Sekundārie efektivitātes mērķa kritēriji bija MRD negativitāte, remisijas ilgums (*duration of remission* – DoR), ACŠT rādītājs un dzīvildze bez slimības progresēšanas (*Progression-free survival* – PFS). Primārā CR/CRi un MRD negativitātes analīze tika veikta sākotnēji randomizētiem 218 pacientiem, savukārt OS, PFS, RI un ACŠT rādītāja analīze tika veikta visiem randomizētajiem 326 pacientiem.

No visiem 326 randomizētajiem pacientiem (ITT populācija) 215 pacienti (66%) iepriekš saņēma 1 ALL ārstēšanas shēmu un 108 pacienti (33%) iepriekš saņēma 2 ALL ārstēšanas shēmas. Vecuma mediāna bija 47 gadi (diapazons: 18–79 gadi), 206 pacientiem (63%) pirmās remisijas ilgums bija  $< 12$  mēneši un 55 pacientiem (17%) pirms BESPONSA saņemšanas tika veikta ACŠT vai bija saņēmuši pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju. Šīs 2 ārstēšanas grupas kopumā bija līdzsvarotas pēc sākotnējā stāvokļa demogrāfiskajiem un slimību raksturojošajiem rādītājiem. Kopā 276 pacientiem (85%) bija  $Ph^-$  ALL. No 49 pacientiem (15%) ar  $Ph^+$  ALL, 4 pacienti nesaņēma iepriekšēju TKI, 28 pacienti saņēma 1 iepriekšēju TKI un 17 pacienti saņēma 2 iepriekšējus TKI. Visbiežāk saņemtais TKI bija dasatinibs (42 pacientiem) un imatinibs (24 pacienti).

Sākotnēji randomizētajiem 218 pacientiem sākotnējā stāvokļa rādītāji bija līdzīgi.

No 326 pacientiem (ITT populācija) vietējās un centrālajā laboratorijā tika novērtēti 253 pacientu paraugi, veicot CD22 testus. Saskaņā ar vietējās un centrālajā laboratorijā veikto testu rezultātiem, attiecīgi 231/253 (91,3%) pacientam un 130/253 (51,4%) pacientiem uzrādīja  $\geq 70\%$  CD22 pozitīvus leukēmijas blastus sākotnējā stāvoklī.

6. tabulā ir apkopoti šī pētījuma efektivitātes rezultāti.

**6. tabula. 1. pētījums. Efektivitātes rezultāti pacientiem ( $\geq 18$  gadi) ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu priekšteču ALL, kuri iepriekš bija saņēmuši 1 vai 2 terapijas shēmas ALL ārstēšanai**

	<b>BESPONSA (N=109)</b>	<b>HIDAC, FLAG vai MXN/Ara-C (N=109)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% TI]	88 (80,7%) [72,1–87,7%]	32 (29,4%) [21,0–38,8%]
Divpusēja p vērtība $< 0,0001$		
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% TI]	39 (35,8%) [26,8–45,5%]	19 (17,4%) [10,8–25,9%]
Divpusēja p vērtība = 0,0022		
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% TI]	49 (45,0%) [35,4–54,8%]	13 (11,9%) [6,5–19,5%]
Divpusēja p vērtība $< 0,0001$		
MRD negativitāte <sup>c</sup> pacientiem, kuri sasniedza CR/CRi; rādītājs <sup>d</sup> (%) [95% TI]	69/88 (78,4%) [68,4–86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7–46,7%]
Divpusēja p vērtība $< 0,0001$		

	<b>BESPONSA (N=164)</b>	<b>HIDAC, FLAG vai MXN/Ara-C (N=162)</b>
OS mediāna; mēneši [95% TI]	7,7 [6,0–9,2]	6,2 [4,7–8,3]
	Riska attiecība [95% TI] = 0,751 [0,588–0,959] Divpusēja p vērtība = 0,0210	
PFS <sup>e,f</sup> mediāna; mēneši [95% TI]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
	Riska attiecība [95% TI] = 0,450 [0,348–0,581] Divpusēja p vērtība < 0,0001	
DoR <sup>g</sup> mediāna; mēneši [95% TI]	3,7 [2,8–4,6]	0,0 [-,-]
	Riska attiecība [95% TI] = 0,471 [0,366–0,606] Divpusēja p vērtība < 0,0001	

Saīsinājumi: ALL = akūta limfoleikoze; ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; Ara-C = citarabīns; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos; DoR = remisijas ilgums; EAC = Efektivitāts mērķa kritēriju izvērtēšanas komiteja (*Endpoint Adjudication Committee*); FLAG = fludarabīns + citarabīns + granulocītu kolonijas stimulējošs faktors; HIDAC = augstas devas citarabīns; ACŠT = asinsrades cilmes šūnu transplantācija; ITT = terapijai paredzēto pacientu populācija (*Intent-to-treat*); MRD = minimāla atlieku slimība (*Minimal residual disease*); MXN = mitoksantrons; N/n = pacientu skaits; OS = kopējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

- Saskaņā ar EAC kritērijiem, CR tiek definēta kā < 5% blastu kaulu smadzenēs un leukēmisko blastu neesamība perifērajās asinīs, pilnīga perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocītu skaits  $\geq 100 \times 10^9/l$  un ANS  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) un jebkuras ekstramedulāras slimības izzušana.
- Saskaņā ar EAC kritērijiem, CRi tiek definēta kā < 5% blastu kaulu smadzenēs un leukēmisko blastu neesamība perifērajās asinīs, nepilnīga perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocītu skaits  $< 100 \times 10^9/l$  un ANS  $< 1 \times 10^9/l$ ) un jebkuras ekstramedulāras slimības izzušana.
- MRD negativitāte tika noteikta, izmantojot plūsmas citometriju, kā leikoze šūnas, kas satur  $< 1 \times 10^{-4}$  ( $< 0,01\%$ ) kodolainās kaulu smadzeņu šūnas.
- Rādītājs tika noteikts kā to pacientu skaits, kas sasniedza stāvokli bez MRD, dalīts ar kopējo to pacientu skaitu, kas saskaņā ar EAC kritērijiem sasniedza CR/CRi.
- PFS tika definēta kā laiks no randomizācijas līdz pirmajam datumam, kad ir radušies šādi notikumi: nāve, slimības progresēšana (tajā skaitā objektīva progresēšana, CR/CRi recidīvs, pilnīga ārstēšanas pārtraukšana vispārējā veselības stāvokļa pasliktināšanās dēļ), un jaunas indukcijas terapijas sākšana vai ACŠT pēc terapijas, nesasniedzot CR/CRi.
- Standarta PFS definīcijā, kas noteikts kā laika posms no randomizācijas datuma līdz agrākajam turpmāko notikumu datumam: nāve, progresējoša slimība (tajā skaitā objektīva CR/CRi progresija un recidīvs), riska attiecība bija 0,568 (divpusējā p vērtība = 0,0002) un PFS mediāna attiecīgi bija 5,6 mēneši pacientiem BESPONSA grupā un 3,7 mēneši pacientiem pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas grupā.
- Remisijas ilgums tika definēts kā laiks no pirmās PR<sup>a</sup> vai PRn<sup>b</sup> atbildes reakcijas pēc pētnieka novērtējuma līdz PFS notikuma datumam vai cenzēšanas datumam, ja neviens PFS notikums nav dokumentēts. Analīzē tika izmantoti tādas ITT populācijas dati, ko veido pacienti bez remisijas, piešķirot tai nulles ilgumu un uzskatot to par notikumu.

No sākotnēji randomizētajiem 218 pacientiem BESPONSA grupā 64/88 (73%) un 21/88 (24%) pacienti, kuriem bija atbildes reakcija uz terapiju, saskaņā ar EAC kritērijiem sasniedza CR/CRi attiecīgi 1. un 2. ciklā. Pēc 3. cikla neviens papildu pacients BESPONSA grupā CR/CRi nesasniedza.

Sākotnēji randomizēto 218 pacientu CR/CRi un MRD negativitātes rādītāji bija līdzīgi visu 326 randomizēto pacientu rezultātiem.

No visiem randomizētajiem 326 pacientiem dzīvildzes varbūtība pēc 24 mēnešiem bija 22,8% BESPONSA grupā un 10% pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas grupā.

Kopā 79/164 (48,2%) pacientiem BESPONSA grupā un 36/162 (22,2%) pacientiem pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas grupā vēlāk tika veikta ACŠT, attiecīgi 70 un 18 pacientiem BESPONSA un pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas grupā, kuriem ACŠT tika nozīmēta nekavējoties. Pacientiem, kuriem ACŠT tika nozīmēta nekavējoties, perioda mediāna starp pēdējo inotuzumaba ozogamicīna devu un ACŠT



bija 4,8 nedēļas (diapazons: 1–19 nedēļas). Pacienti, kuriem tika veikta ACŠT tika novērota OS pagarināšanās tiem pacientiem, kuri bija saņēmuši BESPONSA, salīdzinot ar pacientiem, kuri bija saņēmuši pētnieka izvēlētu ķīmijterapiju. Lai arī BESPONSA grupā pēc ACŠT tika novērots lielāks pāragras nāves biežums (100. dienā), tomēr BESPONSA grupā tika novērots arī vēlins dzīvildzes ieguvums. Pacienti, kuriem vēlāk tika veikta ACŠT, OS mediāna bija 11,9 mēneši (95% TI: 9,2; 20,6) BESPONSA grupā, salīdzinot ar 19,8 mēnešiem (95% TI: 14,6; 26,7) pētnieka izvēlētās ķīmijterapijas grupā. Dzīvildzes varbūtība 24. mēnesī bija 38,0% (95% TI: 27,4; 48,5), salīdzinot ar 35,5% (95% TI: 20,1; 51,3) attiecīgi BESPONSA un pētnieka izvēlētās ķīmijterapijas grupā. Turklāt 24. mēnesī dzīvildzes varbūtība BESPONSA grupā bija 38,0% (95% TI: 27,4; 48,5) pacientiem, kuriem vēlāk tika veikta ACŠT, salīdzinot ar 8,0% (95% TI: 3,3; 15,3) pacientiem, kuriem vēlāk netika veikta ACŠT.

BESPONSA uzlaboja OS salīdzinājumā ar pētnieka izvēlēto ķīmijterapiju pēc visiem stratifikācijas faktoriem, tajā skaitā pirmās remisijas ilguma  $\geq 12$  mēneši, 1 glābšanas terapijas, vecuma  $< 55$  gadi randomizācijas laikā. Pacienti ar citiem prognostiskajiem faktoriem (Ph-, iepriekš neveikta ACŠT,  $\geq 90\%$  leikēmisko blastu CD22 pozitīvs rezultāts sākotnējā stāvoklī, blastu neesamība perifērajās asinīs sākotnējā stāvoklī un hemoglobīna līmenis  $\geq 10$  g/dl sākotnējā stāvoklī, pamatojoties uz izpētes analīzes datiem) novēroja OS uzlabošanās tendenci. Pacienti ar jauktu tipa izcelsmes leikozes (*mixed-lineage leukaemia* – MLL) gēnu pārkārtošanos, tajā skaitā t(4; 11), kurās parasti ir zemāka CD22 ekspresija pirms ārstēšanas, bija sliktāks kopējās dzīvildzes rezultāts pēc ārstēšanas ar BESPONSA vai pētnieka izvēlētās ķīmijterapijas.

Pacientu ziņotajos iznākumos lielākā daļa funkcionālo un simptomu rādītāju bija labāki BESPONSA grupā, salīdzinot ar pētnieka izvēlētās ķīmijterapijas grupu. Pacientu ziņotajos iznākumos, kas tika izvērtēti, izmantojot Eiropas Vēža izpētes un ārstēšanas organizācijas vēža pacientu dzīves kvalitātes novērtēšanas galveno anketu (EORTC QLQ-C30 – *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*), BESPONSA grupā bija ievērojami labāki pēc sākotnējā stāvokļa novērtētie (attiecīgi BESPONSA un pētnieka izvēlētās ķīmijterapijas grupā) lomas funkcionēšanas (64,7, salīdzinot ar 53,4; maza uzlabošanas pakāpe), fiziskās funkcionēšanas (75,0, salīdzinot ar 68,1; maza uzlabošanas pakāpe), sociālās funkcionēšanas (68,1, salīdzinot ar 59,8; vidēja uzlabošanas pakāpe) un ēstgribas zuduma (17,6, salīdzinot ar 26,3; maza uzlabošanas pakāpe) vidējie rādītāji.

BESPONSA bija labāki pēc sākotnējā stāvokļa novērtētie (attiecīgi BESPONSA un pētnieka izvēlēti) vispārējā veselības stāvokļa/dzīves kvalitātes (*Quality of Life-QoL*) (62,1, salīdzinot ar 57,8), kognitīvās funkcionēšanas (85,3, salīdzinot ar 82,5), aizdusas (14,7, salīdzinot ar 19,4), caurejas (5,9, salīdzinot ar 8,9), noguruma (35,0, salīdzinot ar 39,4) vidējie rādītāji ar mazu uzlabošanās pakāpi. BESPONSA bija labāks pēc sākotnējā stāvokļa novērtētie (attiecīgi BESPONSA un pētnieka izvēlēti) vidējais EuroQoL 5 dimensiju (EQ-5D) aptaujas novērtējuma punktu skaits novērtētie (attiecīgi BESPONSA un pētnieka izvēlētās ķīmijterapijas grupā) EQ-5D indeksā (0,80, salīdzinot ar 0,76; minimāli nozīmīga atšķirība vēža pacientiem=0,06).

*Pacienti ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri saņēma 2 vai vairākas iepriekšējas ALL ārstēšanas shēmas, – 2. pētījums*

BESPONSA drošums un efektivitāte tika novērtēti vienas grupas, atklātā, starptautiskā, daudzcentru 1/2. fāzes pētījumā (2. pētījums). Par pētījumam piemērotiem tika atzīti  $\geq 18$  gadus veci pacienti ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu prekursora ALL.

No 93 atlasītajiem pacientiem, 72 tika nozīmētas pētījuma zāles un ārstēšana ar BESPONSA. Vecuma mediāna bija 45 gadi (diapazons: 20–79 gadi); 76,4% glābējterapijas statuss bija  $\geq 2$ ; 31,9% iepriekš tika veikta ACŠT un 22,2% bija Ph<sup>+</sup>. Visbiežākie iemesli, kādēļ ārstēšana tika pārtraukta, bija šādi: slimības progresēšana/recidīvs (30 [41,7%]), rezistenta slimība (4 [5,6%]); ACŠT (18 [25,0%]) un nevēlamās blakusparādības (13 [18,1%]).

Pētījuma 1. fāzē 37 pacienti saņēma BESPONSA ar kopējo devu 1,2 mg/m<sup>2</sup> (N=3), 1,6 mg/m<sup>2</sup> (N=12) vai 1,8 mg/m<sup>2</sup> (N=22). Ieteicamā BESPONSA deva tika noteikta 1,8 mg/m<sup>2</sup>/ciklā, 28 dienu cikla

1. dienā ievadot 0,8 mg/m<sup>2</sup> un 8. un 15. dienā ievadot 0,5 mg/m<sup>2</sup>, ar devas samazināšanu, sasniedzot CR/CRi.

Pētījuma 2. fāzē pacientiem ar ALL bija jāsaņem vismaz 2 iepriekšējās ārstēšanas, un pacientiem ar Ph<sup>+</sup> B šūnu ALL iepriekšējai ārstēšanai ar vismaz 1 TKI bija jābūt nesekmīgai. No 9 pacientiem ar Ph<sup>+</sup> B šūnu ALL 1 pacients bija saņēmis 1 iepriekšēju TKI un 1 pacients iepriekš nekad nebija saņēmis TKI.

7. tabulā apkopoti pētījuma efektivitātes rezultāti.

**7. tabula. 2. pētījums. Efektivitātes rezultāti pacientiem  $\geq 18$  gadu vecuma grupā ar recidivējošu vai refraktāru B šūnu priekšteču ALL, kuri iepriekš bija saņēmuši 2 vai vairāk terapijas shēmas ALL ārstēšanai**

	<b>BESPONSA (N=35)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% TI]	24 (68,6%) [50,7%–83,2%]
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% TI]	10 (28,6%) [14,6%–46,3%]
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% TI]	14 (40,0%) [23,9%–57,9%]
DoR <sup>f</sup> mediāna; mēneši [95% TI]	2,2 [1,0%–3,8%]
MRD negativitāte <sup>c</sup> pacientiem, kuri sasniedza CR/CRi; rādītājs <sup>d</sup> (%) [95% TI]	18/24 (75%) [53,3%–90,2%]
PFS <sup>e</sup> mediāna; mēneši [95% TI]	3,7 [2,6%–4,7%]
OS mediāna; mēneši [95% TI]	6,4 [4,5–7,9]

Saīsinājumi: ALL = akūta limfoleikoze; ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; TI = ticamības intervāls; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos; RDoR = remisijas ilgums; ACŠT = asinsrades cilmes šūnu transplantācija; MRD = minimāla atlieku slimība; N/n = pacientu skaits; OS = vispārējā dzīvildze; PFS = dzīvildze bez slimības progresēšanas.

<sup>a, b, c, d, e, f</sup> Definīciju skatīt 6. tabulā (izņemot CR/CRi, kas 2. pētījumā neatbilst EAC kritērijiem).

Pētījuma 2. fāzē 8/35 pacientiem (22,9%) vēlāk tika veikta ACŠT.

### Pediātriskā populācija

Pētījums ITCC-059 tika veikts saskaņā ar apstiprināto pediātrisko pētījumu plānu (informāciju par lietošanu pediātriskiem pacientiem skatīt 4.2. apakšpunktā).

Pētījums ITCC-059 bija 1./2. fāzes daudzcentru, vienas grupas, atklāts pētījums, kurā piedalījās 53 pediātriskie pacienti vecumā no  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem ar recidivējošu vai refraktāru CD22 pozitīvu B šūnu priekšteču ALL, lai noteiktu ieteicamo 2. fāzes devu (1. fāze) un pēc tam novērtētu izvēlētais BESPONSA devas efektivitāti, drošumu un panesamību, lietojot kā monoterapijas līdzekli (2. fāze). Pētījumā tika novērtēta arī BESPONSA monoterapijas farmakokinētika un farmakodinamika (skatīt 5.2. apakšpunktu).

1. fāzes grupā (N=25) tika pārbaudīti divi devu līmeņi (sākotnējā deva 1,4 mg/m<sup>2</sup> ciklā un sākotnējā deva 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā). 2. fāzes grupā (N=28) pacienti tika ārstēti, lietojot sākotnējo devu 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā (0,8 mg/m<sup>2</sup> 1. dienā, 0,5 mg/m<sup>2</sup> 8. un 15. dienā), kam sekoja devas samazināšana līdz 1,5 mg/m<sup>2</sup> ciklā pacientiem, kuri sasniedza remisiju. Abās grupās pacienti saņēma mediāni 2 terapijas ciklus (diapazons: 1–4 cikli). 1. fāzes grupā vecuma mediāna bija 11 gadi (diapazons: 1–16 gadi), un 52% pacientu bija pēc kārtas otrais vai skaitliski lielāks B šūnu priekšteču ALL recidīvs. 2. fāzes grupā vecuma mediāna bija 7,5 gadi (diapazons: 1–17 gadi), un 57% pacientu bija pēc kārtas otrais vai skaitliski lielāks B šūnu priekšteču ALL recidīvs.

Efektivitāte tika novērtēta, pamatojoties uz objektīvās atbildes reakcijas rādītāju (*Objective Response Rate* – ORR), kas definēts kā pacientu daudzums ar CR + CRp + CRi. 1. fāzes grupā 20 no 25 (80%) pacientiem bija CR, ORR bija 80% (95% TI: 59,3 - 93,2), un atbildes ilguma (*duration of response* – DoR) mediāna bija 8,0 mēneši (95% TI: 3,9 - 13,9). 2. fāzes grupā 18 no 28 (64%) pacientiem bija CR, ORR bija 79% (95% TI: 59,0 - 91,7), un DoR mediāna bija 7,6 mēneši (95% TI: 3,3; NE). ACŠT vēlāk tika veikta 8/25 (32%) pacientiem 1. fāzes grupā un 18/28 (64%) pacientiem 2. fāzes grupā.

## 5.2. Farmakokinētiskās īpašības

Pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL, kuri ārstēti ar inotuzumaba ozogamicīnu, lietojot ieteicamo sākuma devu 1,8 mg/m<sup>2</sup>/ciklā (skatīt 4.2. apakšpunktu), līdzsvara koncentrācijas iedarbība tika sasniegta 4. ciklā. Inotuzumaba ozogamicīna vidējā (SN) maksimālā koncentrācija serumā ( $C_{max}$ ) bija 308 ng/ml (362). Vidējais (SN) simulētais kopējais laukums zem koncentrācijas un laika līknes (AUC) ciklā līdzsvara stāvoklī bija 100 µg•h/ml (32,9).

### Izklīde

*In vitro* ar cilvēka plazmas olbaltumiem saistās aptuveni 97% N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda. *In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds ir P-glikoproteīna (P-gp) substrāts. Cilvēkiem kopējais inotuzumaba ozogamicīna izklīdes tilpums bija aptuveni 12 litri.

### Biotransformācija

*In vitro* N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds metabolizējas galvenokārt neenzimātiskas redukcijas ceļā. Cilvēkam N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīda koncentrācija serumā parasti bija zemāka par kvantitatīvi nosakāmo robežvērtību (50 pg/ml), tomēr dažiem pacientiem sporādiski radās nekonjugēta kaliheamicīna izmērāmie līmeņi līdz 276 pg/ml.

### Eliminācija

Inotuzumaba ozogamicīna farmakokinētiskās īpašības labi raksturo divu nodalījumu modelis ar lineārajiem un no laika atkarīgajiem klīrensa komponentiem. 234 pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL inotuzumaba ozogamicīna klīrenss līdzsvara stāvoklī bija 0,0333 l/h un terminālais eliminācijas pusperiods ( $t_{1/2}$ ) 4. cikla beigās bija aptuveni 12,3 dienas. Pēc vairāku devu ievadīšanas starp 1. un 4. ciklu novēroja inotuzumaba ozogamicīna akumulāciju 5,3 reizes.

Saskaņā ar 765 pacientu populācijas farmakokinētikas analīzes datiem ķermeņa virsmas laukums būtiski neietekmēja inotuzumaba ozogamicīna īpašības. Inotuzumaba ozogamicīna deva ir jāievada, pamatojoties uz ķermeņa virsmas laukumu (skatīt 4.2. apakšpunktu).

Farmakokinētika atsevišķās pētāmo personu vai pacientu grupās

### Vecums, rase un dzimums

Saskaņā ar populācijas farmakokinētikas analīzes datiem vecums, rase un dzimums būtiski neietekmē inotuzumaba ozogamicīna izvietojumu.

### Aknu darbības traucējumi

Oficiāli inotuzumaba ozogamicīna farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar aknu darbības traucējumiem nav veikti.

Saskaņā ar 765 pacientu populācijas farmakokinētikas analīzes datiem inotuzumaba ozogamicīna klīrenss pacientiem ar aknu darbības traucējumiem, ko Nacionālā vēža institūta orgānu disfunkcijas darba grupa (*National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* – NCI ODWG) noteikusi kā B1 kategorijas traucējumus (kopējā bilirubīna līmenis  $\leq$ NAR un ASAT > NAR; N=133) vai kā

B2 kategorijas traucējumus (kopējā bilirubīna līmenis  $> 1,0\text{--}1,5 \times \text{NAR}$  un jebkura līmeņa ASAT;  $N=17$ ), bija līdzīgs pacientu ar normālu aknu darbību rādītājiem (kopējā bilirubīna līmenis/ASAT  $\leq \text{NAR}$ ;  $N=611$ ) (skatīt 4.2. apakšpunktu). 3 pacientiem ar C kategorijas aknu darbības traucējumiem pēc NCI ODWG (kopējā bilirubīna līmenis  $> 1,5\text{--}3 \times \text{NAR}$  un jebkura līmeņa ASAT) un 1 pacientam ar D kategorijas aknu darbības traucējumiem pēc NCI ODWG (kopējā bilirubīna līmenis  $> 3 \times \text{NAR}$  un jebkura līmeņa ASAT) nenovēroja inotuzumaba ozogamicīna klīrensa samazināšanos.

#### Nieru darbības traucējumi

Oficiāli inotuzumaba ozogamicīna farmakokinētikas pētījumi pacientiem ar nieru darbības traucējumiem nav veikti.

Saskaņā ar 765 pacientu populācijas farmakokinētikas analīzes datiem pacientiem ar viegliem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  60–89 ml/min;  $N=237$ ), vidēji smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  30–59 ml/min;  $N=122$ ) vai smagiem nieru darbības traucējumiem ( $\text{CL}_{\text{cr}}$  15–29 ml/min;  $N=4$ ) inotuzumaba ozogamicīna klīrenss bija līdzīgs kā pacientiem ar normālu nieru darbību ( $\text{CL}_{\text{cr}} \geq 90$  ml/min;  $N=402$ ) (skatīt 4.2. apakšpunktu). Inotuzumaba ozogamicīna lietošana pacientiem ar nieru slimību terminālā stadijā nav pētīta (skatīt 4.2. apakšpunktu).

#### Pediatriskā populācija

Lietojot pieaugušajiem ieteicamo devu, iedarbības mediāna pediatriskiem pacientiem ar ALL (vecumā  $\geq 1$  līdz  $< 18$  gadiem) bija par 25% augstāka nekā pieaugušajiem. Palielinātās iedarbības klīniskā nozīme nav zināma.

#### Sirds elektrofizioloģija

Populācijas farmakokinētikas/farmakodinamikas novērtējums liecināja par korelāciju starp inotuzumaba ozogamicīna seruma koncentrācijas paaugstināšanos un QTc intervālu pagarināšanos ALL un nehodžkina limfomas (NHL) pacientiem. QTcF intervāla izmaiņu mediāna (95% TI augšējās robežas) supratherapeitiskā  $C_{\text{max}}$  koncentrācijā bija 3,87 ms (7,54 ms).

Randomizētā klīniskajā pētījumā pacientiem ar recidivējošu vai refraktāru ALL (1. pētījums) maksimālā QTcF intervāla pagarināšanās par  $\geq 30$  ms un  $\geq 60$  ms no sākotnējā stāvokļa tika noteikta 30/162 (19%) un 4/162 (3%) pacientiem inotuzumaba ozogamicīna grupā un 18/124 (15%) un 3/124 (2%) pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas grupā. QTcF intervāla pagarināšanos  $> 450$  ms un  $> 500$  ms novēroja 12/162 (16%) un nenovēroja nevienam pacientam inotuzumaba ozogamicīna grupā, bet novēroja attiecīgi 12/124 (10%) un 1/124 (1%) pacientiem pētnieka izvēlētas ķīmijterapijas grupā (skatīt 4.8. apakšpunktu).

### **5.3. Preklīniskie dati par drošumu**

#### Atkārtotu devu toksicitāte

Pētījumos ar dzīvniekiem galvenie mērķa orgāni bija aknas, kaulu smadzenes un limfātiskās sistēmas orgāni ar saistītām hematoloģiskām izmaiņām, nieres un nervu sistēma. Citas novērotās izmaiņas bija ietekme uz tēviņu un mātīšu reproduktīvajiem orgāniem (skatīt tālāk) un preneoplastiskie un neoplastiskie aknu bojājumi (skatīt tālāk). Lielākā daļa blakusparādību bija atgriezeniskas vai daļēji atgriezeniskas, izņemot blakusparādības, kas saistītas aknām un nervu sistēmu. Dzīvniekiem novēroto blakusparādību neatgriezeniskuma atbilstība cilvēkiem nav skaidra.

#### Genotoksicitāte

Inotuzumaba ozogamicīns bija klastogēns *in vivo* peļu tēviņu kaulu smadzenēs. Tas atbilst zināmajai kaliheamicīna ierosinātajai DNS spirāles pārraušanai. N-acetil-gamma-kaliheamicīna dimetilhidrazīds

(citotoksiska līdzekļa, kas atbrīvojas no inotuzumaba ozogamicīna) bija mutagēns *in vitro* baktēriju reversās mutācijas (Eimsa) testā.

### Iespējamā kancerogenitāte

Oficiāli kancerogenitātes pētījumi ar inotuzumaba ozogamicīnu nav veikti. Toksicitātes pētījumos, lietojot devu, kas saskaņā ar AUC bija aptuveni 0,3 reizes no cilvēkam klīniski pieļaujamās devas, žurkām attīstījās ovālo šūnu hiperplāzija, izmainīti aknu šūnu perēkli un aknu šūnu adenomas. Lietojot devu, kas saskaņā ar AUC aptuveni 3,1 reizi pārsniedza cilvēkam klīniski pieļaujamo devu, 1 pērtiķim pēc devas lietošanas 26 nedēļu perioda beigās tika konstatēts aknu šūnu izmaiņu perēklis. Šo dzīvniekiem novēroto blakusparādību atbilstība cilvēkiem nav skaidra.

### Reproduktīvā toksicitāte

Inotuzumaba ozogamicīna toksiskas devas (saskaņā ar AUC aptuveni 2,3 reizes pārsniedz cilvēkam klīniski pieļaujamo devu) ievadīšana žurku mātītēm pirms pārošanās un grūsnības pirmajā nedēļā radīja embrija/augļa toksicitāti, tajā skaitā paaugstinātu resorbcijas biežumu un samazinātu dzīvo embriju skaitu. Toksiskas devas (saskaņā ar AUC aptuveni 2,3 reizes pārsniedz cilvēkam klīniski pieļaujamo devu) ievadīšana mātītēm izraisīja arī augļa augšanas aizkavēšanos, tajā skaitā samazinātu augļa svaru un skeleta pārkaulošanās aizkavēšanos. Neliela augļa augšanas aizkavēšanās žurkām tika novērota, ievadot arī devu, kas saskaņā ar AUC bija aptuveni 0,4 reizes no cilvēkam klīniski pieļaujamās devas (skatīt 4.6. apakšpunktu.).

Pamatojoties uz neklīniskajiem datiem, uzskata, ka inotuzumaba ozogamicīna lietošana var ietekmēt vīriešu un sieviešu reproduktīvās funkcijas un fertilitāti (skatīt 4.6. apakšpunktu). Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurku un pērtiķu mātīšu reproduktivitātes dati iekļauj olnīcu, dzemdes, maksts un piena dziedzeru atrofiju. Devu līmenis, kura iedarbības gadījumā nenovēroja nevēlamas blakusparādības (*no observed adverse effect level* – NOAEL) uz žurku un pērtiķu mātīšu reproduktīvajiem orgāniem attiecīgi aptuveni 2,2 un 3,1 reizes pārsniedza cilvēkam klīniski pieļaujamo devu, pamatojoties uz AUC. Atkārtotu devu toksicitātes pētījumos žurku tēviņu reproduktivitātes dati iekļāva ar hipospermiju saistītus sēklinieku bojājumus un priekšdziedzera un sēklas pūslīšu atrofiju. Devu līmenis, kura iedarbības gadījumā nenovēroja nevēlamas blakusparādības (NOAEL) uz tēviņu reproduktīvajiem orgāniem bija aptuveni 0,3 reizes no cilvēkam klīniski pieļaujamās devas, pamatojoties uz AUC.

## **6. FARMACEITISKĀ INFORMĀCIJA**

### **6.1. Palīgvielu saraksts**

Saharoze  
Polisorbāts 80  
Nātrija hlorīds  
Trometamīns

### **6.2. Nesaderība**

Saderības pētījumu trūkuma dēļ šīs zāles nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) ar citām zālēm (izņemot 6.6. apakšpunktā minētās).

### **6.3. Uzglabāšanas laiks**

#### Neatvērts flakons

5 gadi.

### Sagatavots šķīdums

BESPONSA nesatur bakteriostatiskus konservantus. Sagatavots šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavoto šķīdumu nevar nekavējoties izlietot, to var uzglabāt līdz pat 4 stundām ledusskapī ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

### Atšķaidīts šķīdums

Atšķaidīts šķīdums jāizlieto nekavējoties vai jāuzglabā istabas temperatūrā ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ) vai ledusskapī ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir  $\leq 8$  stundas ar  $\leq 4$  stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

## **6.4. Īpaši uzglabāšanas nosacījumi**

Uzglabāt ledusskapī ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ).

Nesasaldēt.

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

Norādījumus par uzglabāšanas nosacījumiem pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas skatīt

6.3. apakšpunktā.

## **6.5. Iepakojuma veids un saturs**

I klases dzintarkrāsas stikla flakons ar hlorbutila gumijas aizbāzni un gofrētu apvalku ar noņemamu vāciņu, satur 1 mg pulvera.

Katrā kastītē ir 1 flakons.

## **6.6. Īpaši norādījumi atkritumu likvidēšanai un citi norādījumi par rīkošanos**

### Norādījumi par sagatavošanu, atšķaidīšanu un ievadīšanu

Sagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās izmantojiet atbilstošu aseptisku metodi. Inotuzumaba ozogamicīns (blīvums 1,02 g/ml temperatūrā  $20^{\circ}\text{C}$ ) ir jutīgs pret gaismu un sagatavošanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas laikā jāsaņem no ultravioletās gaismas iedarbības.

Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir  $\leq 8$  stundas ar  $\leq 4$  stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu.

### *Sagatavošana*

- Aprēķiniet nepieciešamo BESPONSA devu (mg) un flakonu skaitu.
- Izšķīdiniet katra 1 mg flakona saturu 4 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu 0,25 mg/ml BESPONSA vienreizējas lietošanas šķīdumu.
- Uzmanīgi groziet flakonu, lai uzlabotu izšķīšanu. Nekratiet.
- Pārbaudiet, vai sagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas un vai tas nav mainījis krāsu. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli duļķainam, bezkrāsainam, un tas nedrīkst saturēt redzamus svešķermeņus. Nelietot, ja var redzēt vielas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.
- BESPONSA nesatur bakteriostatiskus konservantus. Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavoto šķīdumu nevar nekavējoties izlietot, to var uzglabāt ledusskapī ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ) līdz pat 4 stundām. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

### *Atšķaidīšana*

- Aprēķiniet nepieciešamo sagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu attiecīgo devu, ņemot vērā pacienta ķermeņa virsmas laukumu. Izmantojot šļirci, izvelciet šo tilpumu no flakona(-iem). Sargāt no gaismas. Iznīciniet atlikušo sagatavoto šķīdumu, kas palicis

flakonā.

- Ievadiet sagatavoto šķīdumu infūzijas traukā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, iegūstot kopējo nominālo tilpumu 50 ml. Galīgajai koncentrācijai jābūt 0,01–0,1 mg/ml. Sargāt no gaismas. Ieteicams izmantot infūzijas trauku, kas izgatavots no polivinilhlorīda (PVH) (satur di(2-etilheksil)ftalātu [DEHP] vai nesatur DEHP), poliolefīna (polipropilēna un/vai polietilēna) vai etilēna vinila acetāta (EVA).
- Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūzijas trauku otrādi. Nekratiet.
- Atšķaidītais šķīdums jāizlieto nekavējoties vai jāuzglabā istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir ≤ 8 stundas ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

#### Ievadīšana

- Ja atšķaidītais šķīdums ir uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C), pirms ievadīšanas tam aptuveni 1 stundu jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C – 25°C).
- Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē. Taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot poliētersulfonu (PES), polivinilidēna fluorīdu (PVDF) vai hidrofila polisulfonu (HPS) saturošus filtrus. Neizmantojiet filtrus, kas izgatavoti no neilona vai jauktas celulozes estera (MCE).
- Sargājiet intravenozo maisu no gaismas: lietojiet ultravioleto starojumu bloķējošo pārklāju (t.i., lietojiet dzeltenus, tumši brūnus vai zaļus maisus vai alumīnija foliju) infūzijas laikā. Infūzijas sistēma nav jāšargā no gaismas.
- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu infūzijas veidā 1 stundas laikā ar ātrumu 50 ml/h istabas temperatūrā (20°C – 25°C). Sargāt no gaismas. Ieteicams izmantot PVH (DEHP saturošas vai DEHP nesaturošas), poliolefīna (polipropilēna un/vai polietilēna) vai polibutadiēna infūzijas sistēmas.

BESPONSA nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.

8. tabulā ir apkopota informācija par BESPONSA uzglabāšanas laiku, sagatavošanas un atšķaidīšanas apstākļiem un ievadīšanu.

**8. tabula. Sagatavotā un atšķaidītā BESPONSA šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi**

← Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām: ≤ 8 stundas <sup>a</sup> →		
Sagatavots šķīdums	Atšķaidīts šķīdums	
	Pēc atšķaidīšanas	Ievadīšana
Izlietojiet sagatavoto šķīdumu nekavējoties vai pēc uzglabāšanas maksimāli 4 stundas ledusskapī (2°C – 8°C). Sargāt no gaismas. Nesasaldēt.	Izlietojiet atšķaidīto šķīdumu nekavējoties vai pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir ≤ 8 stundas ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu. Sargāt no gaismas. Nesasaldēt.	Ja atšķaidītais šķīdums ir uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C), pirms ievadīšanas aptuveni 1 stundu ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C – 25°C). Ievadiet atšķaidīto šķīdumu 1 stundas ilgas infūzijas veidā ar ātrumu 50 ml/h istabas temperatūrā (20°C – 25°C). Sargāt no gaismas.

<sup>a</sup> Ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu.

#### Iznīcināšana

BESPONSA paredzēts tikai vienreizējai lietošanai.

Neizlietotās zāles vai izlietotie materiāli jāiznīcina atbilstoši vietējām prasībām.

**7. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKS**

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

**8. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1200/001

**9. PIRMĀS REĢISTRĀCIJAS/PĀRREĢISTRĀCIJAS DATUMS**

Reģistrācijas datums: 2017. gada 29. jūnijs  
Pēdējās pārreģistrācijas datums: 2022. gada 16. februāris

**10. TEKSTA PĀRSKATĪŠANAS DATUMS**

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē  
<http://www.ema.europa.eu>.



## **II PIELIKUMS**

- A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS,  
KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**
- B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI  
VAI IEROBEŽOJUMI**
- C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**
- D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU  
UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

**A. BIOLOĢISKI AKTĪVĀS VIELAS RAŽOTĀJS UN RAŽOTĀJS, KAS ATBILD PAR SĒRIJAS IZLAIDI**

Bioloģiski aktīvās vielas ražotāja nosaukums un adrese

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,  
401 North Middletown Road,  
Pearl River, New York (NY) 10965  
Amerikas Savienotās Valstis (ASV)

Ražotāja, kas atbild par sērijas izlaidi, nosaukums un adrese

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

**B. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBAS UN LIETOŠANAS NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI**

Zāles ar parakstīšanas ierobežojumiem (skatīt I pielikumu: zāļu apraksts, 4.2. apakšpunkts).

**C. CITI REĢISTRĀCIJAS NOSACĪJUMI UN PRASĪBAS**

• **Periodiski atjaunojamais drošuma ziņojums (PSUR)**

Šo zāļu periodiski atjaunojamo drošuma ziņojumu iesniegšanas prasības ir norādītas Eiropas Savienības atsaucē datumu un periodisko ziņojumu iesniegšanas biežuma sarakstā (*EURD* sarakstā), kas sagatavots saskaņā ar Direktīvas 2001/83/EK 107.c panta 7. punktu, un visos turpmākajos saraksta atjauninājumos, kas publicēti Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē.

**D. NOSACĪJUMI VAI IEROBEŽOJUMI ATTIECĪBĀ UZ DROŠU UN EFEKTĪVU ZĀĻU LIETOŠANU**

• **Riska pārvaldības plāns (RPP)**

Reģistrācijas apliecības īpašniekam jāveic nepieciešamās farmakovigilances darbības un pasākumi, kas sīkāk aprakstīti reģistrācijas pieteikuma 1.8.2. modulī iekļautajā apstiprinātajā RPP un visos turpmākajos atjauninātajos apstiprinātajos RPP.

Atjaunināts RPP jāiesniedz:

- pēc Eiropas Zāļu aģentūras pieprasījuma;
- ja ieviesti grozījumi riska pārvaldības sistēmā, jo īpaši gadījumos, kad saņemta jauna informācija, kas var būtiski ietekmēt ieguvumu/riska profilu, vai nozīmīgu (farmakovigilances vai riska mazināšanas) rezultātu sasniegšanas gadījumā.

### **III PIELIKUMS**

#### **MARKĒJUMA TEKSTS UN LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**

#### **A. MARKĒJUMA TEKSTS**

## **INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ ĀRĒJĀ IEPAKOJUMA**

### **KASTĪTE**

#### **1. ZĀĻU NOSAUKUMS**

BESPONSA 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
inotuzumab ozogamicin

#### **2. AKTĪVĀS(-O) VIELAS(-U) NOSAUKUMS(-I) UN DAUDZUMS(-I)**

Katrs flakons satur 1 mg inotuzumaba ozogamicīna.  
Pēc sagatavošanas katrs flakons satur 0,25 mg/ml inotuzumaba ozogamicīna.

#### **3. PALĪGVIELU SARAKSTS**

Saharoze  
Polisorbāts 80  
Nātrija hlorīds  
Trometamīns

#### **4. ZĀĻU FORMA UN SATURS**

Pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai  
1 flakons  
1 mg

#### **5. LIETOŠANAS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

Pirms lietošanas izlasiet lietošanas instrukciju.  
**Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.**  
Tikai vienreizējai lietošanai.

#### **6. ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI PAR ZĀĻU UZGLABĀŠANU BĒRNIEM NEREDZAMĀ UN NEPIEEJAMĀ VIETĀ**

Uzglabāt bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

#### **7. CITI ĪPAŠI BRĪDINĀJUMI, JA NEPIECIEŠAMS**

#### **8. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**9. ĪPAŠI UZGLABĀŠANAS NOSACĪJUMI**

Uzglabāt ledusskapī.

**Nesasaldēt.**

Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.

**10. ĪPAŠI PIESARDZĪBAS PASĀKUMI, IZNĪCINOT NEIZLIETOTĀS ZĀLES VAI IZMANTOTOS MATERIĀLUS, KAS BIJUŠI SASKARĒ AR ŠĪM ZĀLĒM, JA PIEMĒROJAMS**

**11. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS ĪPAŠNIEKA NOSAUKUMS UN ADRESE**

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

**12. REĢISTRĀCIJAS APLIECĪBAS NUMURS(-I)**

EU/1/17/1200/001

**13. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**14. IZSNIEGŠANAS KĀRTĪBA**

**15. NORĀDĪJUMI PAR LIETOŠANU**

**16. INFORMĀCIJA BRAILA RAKSTĀ**

Pamatojums Braila raksta nepiemērošanai ir apstiprināts.

**17. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – 2D SVĪTRKODS**

2D svītrkods, kurā iekļauts unikāls identifikators.

**18. UNIKĀLS IDENTIFIKATORS – DATI, KURUS VAR NOLASĪT PERSONA**

PC  
SN  
NN

**MINIMĀLĀ INFORMĀCIJA, KAS JĀNORĀDA UZ MAZA IZMĒRA TIEŠĀ  
IEPAKOJUMA**

**FLAKONS**

**1. ZĀĻU NOSAUKUMS UN IEVADĪŠANAS VEIDS(-I)**

BESPONSA 1 mg pulveris koncentrātam  
inotuzumab ozogamicin

**Intravenozai lietošanai pēc sagatavošanas un atšķaidīšanas.**

**2. LIETOŠANAS VEIDS**

Tikai vienreizējai lietošanai.

**3. DERĪGUMA TERMIŅŠ**

EXP

**4. SĒRIJAS NUMURS**

Lot

**5. SATURA SVARS, TILPUMS VAI VIENĪBU DAUDZUMS**

**6. CITA**

## **B. LIETOŠANAS INSTRUKCIJA**



## **Lietošanas instrukcija: informācija lietotājam**

### **BESPONSA 1 mg pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai inotuzumab ozogamicin**

**Pirms šo zāļu lietošanas uzmanīgi izlasiet visu instrukciju, jo tā satur Jums svarīgu informāciju.**

- Saglabāiet šo instrukciju! Iespējams, ka vēlāk to vajadzēs pārlasīt.
- Ja Jums rodas jebkādi jautājumi, vaicāiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.
- Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Skatīt 4. punktu.

**Šajā instrukcijā varat uzzināt:**

1. Kas ir BESPONSA un kādam nolūkam to lieto
2. Kas Jums jāzina pirms BESPONSA lietošanas
3. Kā BESPONSA tiek ievadīts
4. Iespējamās blakusparādības
5. Kā uzglabāt BESPONSA
6. Iepakojuma saturs un cita informācija

#### **1. Kas ir BESPONSA un kādam nolūkam to lieto**

BESPONSA aktīvā viela ir inotuzumaba ozogamicīns. Tas pieder pie zāļu grupas, kas iedarbojas uz vēža šūnām. Šīs zāles sauc par pretaudzēju līdzekļiem.

BESPONSA lieto, lai ārstētu pieaugušos ar akūtu limfoleikozi. Akūta limfoleikoze ir asins vēzis, kura dēļ Jūsu organismā ir pārāk daudz balto asins šūnu. BESPONSA lieto akūtas limfoleikozes ārstēšanai pieaugušiem pacientiem, kuriem iepriekš ir izmēģinātas citas terapijas, un kuriem šīs terapijas nav bijušas veiksmīgas.

BESPONSA iedarbojas, saistoties ar šūnām, izmantojot olbaltumvielu, ko sauc par CD22. Limfoleikozes šūnām ir šī olbaltumviela. Saistoties ar limfoleikozes šūnām, zāles piegādā šūnām vielu, kas iedarbojas uz DNS, un iznīcina tās.

#### **2. Kas Jums jāzina pirms BESPONSA lietošanas**

**Nelietojiet BESPONSA, ja Jums**

- ir alerģija pret inotuzumaba ozogamicīnu vai kādu citu (6. punktā minēto) šo zāļu sastāvdaļu;
- iepriekš ir bijusi apstiprināta smaga venookluzīva slimība (stāvoklis, kad veidojas asins recekļi radīti aknu asinsvadu bojājumi un nosprostojumi) vai pašlaik ir venookluzīva slimība;
- ir smaga aknu slimība, piemēram, ciroze (stāvoklis, kad ilgstošu bojājumu dēļ aknas nedarbojas pareizi), mezglveida reģeneratīva hiperplāzija (stāvoklis, kad tiek novērotas portālās hipertensijas pazīmes vai simptomi, ko varēja izraisīti ilgstoša zāļu lietošana), aktīvs hepatīts (slimība, kurai raksturīgs aknu iekaisums).

#### **Brīdinājumi un piesardzība lietošanā**

Konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu pirms BESPONSA saņemšanas, ja Jums:

- iepriekš ir bijuši aknu darbības traucējumi vai aknu slimība, vai Jums ir smagas slimības, ko sauc par aknu venookluzīvu slimību, pazīmes vai simptomi. Tas ir stāvoklis, kas izpaužas kā asins recekļu radīti aknu asinsvadu bojājumi un nosprostojumi. Venookluzīvai slimībai var būt letāls iznākums, un tā tiek saistīta ar ātru ķermeņa masas palielināšanos, sāpēm vēdera augšējā

labajā pusē, aknu masas palielināšanos, šķidruma uzkrāšanos, kā dēļ veidojas vēdera tūska, un asins analīžu rezultātos uzrādās paaugstināts bilirubīna un/vai aknu enzīmu līmenis (tas var izraisīt ādas vai acu dzelti). Šis stāvoklis var rasties BESPONSA terapijas laikā vai pēc tai sekojošās cilmes šūnu transplantācijas. Cilmes šūnu transplantācija ir procedūra, kuras laikā Jūsu asinsritē tiek transplantētas citas personas cilmes šūnas (šūnas, kuras ražo jaunas asins šūnas). Šo procedūru var veikt, ja Jūsu slimība pilnībā reaģē uz terapiju;

- ir pazīmes vai simptomi, kas liecina par zemu tādu asins šūnu skaitu, kuras sauc par neitrofiliem leukocītiem (dažkārt tiek novērots arī drudzis), sarkanajām asins šūnām, baltajām asins šūnām, limfocītiem, vai zemu tādu asins komponentu skaitu, ko sauc par trombocītiem; šīs pazīmes un simptomi ietver infekcijas vai drudža attīstību vai vieglu asins izplūdumu veidošanos, vai biežu deguna asiņošanu;
- BESPONSA infūzijas laikā vai īsu brīdi pēc rodas ar infūziju saistītas reakcijas pazīmes un simptomi, piemēram, drudzis un drebuļi vai elpošanas traucējumi;
- BESPONSA infūzijas laikā vai īsu brīdi pēc tās rodas audzēja sabrukšanas sindroma pazīmes un simptomi, kas var būt saistīti ar kuņģa un zarnu trakta (piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja), sirds (piemēram, sirds ritma izmaiņas), nieru (piemēram, urīna apjoma samazināšanās, asinis urīnā), kā arī nervu un muskuļu darbības (piemēram, muskuļu spazmas, nespēks, krampji) simptomiem;
- ir bijusi QT intervāla pagarināšanās (sirds muskuļa elektriskās aktivitātes traucējumi, kas var izraisīt nopietnu neregulāru sirdsdarbību), vai Jums ir nosliece uz to, Jūs lietojat zāles, par kurām ir zināms, ka tās pagarina QT intervālu, un/vai Jums nav normai atbilstošs elektrolītu (piemēram, kalcija, magnija, kālija) līmenis;
- ir paaugstināts amilāzes vai lipāzes enzīmu līmenis, kas var liecināt par problēmām ar aizkuņģa dziedzeri vai aknām un žultspūsli vai žultsvadu.

**Nekavējoties pastāstiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai,** ja BESPONSA terapijas periodā un līdz pat 8 mēnešus pēc terapijas beigām Jums ir iestājusies grūtniecība.

Ārstēšanas laikā ar BESPONSA ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīžu rādītājus, lai pārbaudītu Jūsu asins šūnu skaitu.

Terapijas laikā, it īpaši dažas pirmās dienas pēc terapijas uzsākšanas, Jūsu balto asins šūnu skaits var būtiski samazināties (neitropēnija), var tikt novērots arī drudzis (febrila neitropēnija).

Terapijas laikā, it īpaši dažas pirmās dienas pēc terapijas uzsākšanas, Jums var paaugstināties aknu enzīmu līmenis. Ārstēšanas laikā ar BESPONSA ārsts regulāri veiks asins analīzes, lai pārbaudītu Jūsu aknu enzīmu līmeni.

Ārstēšana ar BESPONSA var pagarināt QT intervālu (izmaiņas sirds muskuļa elektriskajā aktivitātē, kas var izraisīt nopietnu neregulāru sirdsdarbību). Pirms pirmās BESPONSA devas un regulāri terapijas laikā ārsts veiks elektrokardiogrammu (EKG) un asins analīzes elektrolītu (piemēram, kalcija, magnija, kālija) līmeņa noteikšanai. Skatīt arī 4. punktu.

Pēc BESPONSA ievadīšanas ārsts uzraudzīs arī, vai nerodas ar audzēja sabrukšanas sindromu saistītas pazīmes un simptomi. Skatīt arī 4. punktu.

## **Bērni un pusaudži**

Bērniem un pusaudžiem līdz 18 gadu vecumam BESPONSA lietot nav ieteicams, jo dati par šo pacientu grupu ir ierobežoti.

## **Citas zāles un BESPONSA**

Pastāstiet ārstam vai farmaceitam par visām zālēm, kuras lietojat, pēdējā laikā esat lietojis vai varētu lietot. Tas attiecas arī uz zālēm, ko var iegādāties bez receptes, un augu valsts izcelsmes līdzekļiem.

## **Grūtniecība, barošana ar krūti un fertilitāte**

Ja Jūs esat grūtniece vai barojat bērnu ar krūti, ja domājat, ka Jums varētu būt grūtniecība, vai plānojat grūtniecību, pirms šo zāļu lietošanas konsultējieties ar ārstu vai farmaceitu.

### Kontracepcija

Jums ir jāizvairās no grūtniecības vai kļūšanas par bērna tēvu. Sievietēm terapijas laikā un vismaz 8 mēnešus pēc pēdējās terapijas devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode. Vīriešiem terapijas laikā un vismaz 5 mēnešus pēc pēdējās terapijas devas saņemšanas jāizmanto efektīva kontracepcijas metode.

### Grūtniecība

BESPONSA ietekme uz grūtniecību nav zināma, taču, ņemot vērā zāļu darbības mehānismu, BESPONSA var kaitēt Jūsu nedzimušajam bērnam. BESPONSA grūtniecības laikā nedrīkst lietot, izņemot gadījumus, kad ārsts uzskata, ka šīs ir Jums piemērotākās zāles.

Nekavējoties sazinieties ar ārstu, ja šo zāļu ievadīšanas periodā Jums vai Jūsu partnerei iestājas grūtniecība.

### Fertilitāte

Vīriešiem un sievietēm pirms terapijas jākonsultējas par fertilitātes saglabāšanu.

### Barošana ar krūti

Ja Jums ir nepieciešama ārstēšana ar BESPONSA, terapijas laikā un vismaz 2 mēnešus pēc tās Jums ir jāpārtrauc bērna barošana ar krūti. Konsultējieties ar ārstu.

## **Transportlīdzekļu vadīšana un mehānismu apkalpošana**

Ja jūtat neparastu nogurumu (ļoti bieži sastopama ar BESPONSA lietošanu saistīta blakusparādība), Jūs nedrīkstat vadīt transportlīdzekļus vai apkalpot mehānismus.

## **BESPONSA satur nātriju**

Zāles satur mazāk par 1 mmol nātrija (23 mg) katrā 1 mg inotuzumaba ozogamicīna devā, – būtībā tās ir “nātriju nesaturošas”.

## **3. Kā BESPONSA tiek ievadīta**

Vienmēr lietojiet šīs zāles tieši tā, kā ārsts, farmaceits vai medmāsa Jums teica. Neskaidrību gadījumā vaicāji ar ārstu, farmaceitu vai medmāsai.

### **Kā BESPONSA tiek ievadīta**

- Ārsts noteiks pareizo devu Jums.
- Ārsts vai medmāsa Jums ievadīs BESPONSA vēnā pilienu injekcijas veidā (intravenoza infūzija), kas ilgs 1 stundu.
- Katru devu ievada vienu reizi nedēļā, un katrā terapijas ciklā ir 3 devas.
- Ja zāļu iedarbība ir laba un Jums plānota cilmes šūnu transplantācija (skatīt 2. punktu), Jūs varēsiet saņemt 2 terapijas ciklus, bet ne vairāk kā 3 terapijas ciklus.
- Ja zāļu iedarbība ir laba, bet Jums nav plānota cilmes šūnu transplantācija (skatīt 2. punktu), Jūs varēsiet saņemt maksimāli 6 terapijas ciklus.
- Ja 3 ciklu laikā Jums neradīsies atbildes reakcija uz zālēm, terapija tiks pārtraukta.

- Ārsts var mainīt Jūsu BESPONSA devu, īslaicīgi vai pilnīgi pārtraukt terapiju, ja Jums rodas noteiktas blakusparādības.
- Ārsts var devu samazināt atkarībā no Jūsu atbildes reakcijas uz terapiju.
- Terapijas laikā ārsts regulāri kontrolēs Jūsu asins analīžu rādītājus, lai pārbaudītu, vai nerodas blakusparādības un vai ir atbildes reakcija uz ārstēšanu.

Ja Jums ir kādi jautājumi par šo zāļu lietošanu, jautājiet ārstam, farmaceitam vai medmāsai.

## Pirms BESPONSA terapijas saņemtās zāles

Pirms ārstēšanas ar BESPONSA Jūs saņemsiet citas zāles (premedikācija), lai mazinātu ar infūziju saistītas reakcijas un citas iespējamās blakusparādības. Tās var būt, piemēram, kortikosteroīdi (piemēram, deksametazons), pretināģu līdzekļi (zāles, kas samazina augstu temperatūru) un antihistamīna līdzekļi (zāles, kas samazina alerģiskas reakcijas).

Pirms BESPONSA terapijas uzsākšanas Jums var iedot zāles un veikt hidratāciju, lai izvairītos no audzēja sabrukšanas sindroma rašanās. Audzēja sabrukšanas sindroms ir saistīts ar dažādiem simptomiem kuņģa un zarnu traktā (piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja), sirdī (piemēram, sirds ritma traucējumi), nierēs (piemēram, samazināts urīna daudzums, asinis urīnā), nervos un muskuļos (piemēram, muskuļu spazmas, nespēks, krampji).

#### 4. Iespējamās blakusparādības

Tāpat kā visas zāles, šīs zāles var izraisīt blakusparādības, kaut arī ne visiem tās izpaužas. Dažas no šīm blakusparādībām var izpausties smagi.

**Nekavējoties pastāstiet savam ārstam**, ja Jums rodas pazīmes vai simptomi, kas liecina par kādu no tālāk norādītajām nopietnajām blakusparādībām:

- ar infūziju saistītas reakcijas (skatīt 2. punktu); pazīmes un simptomi BESPONSA infūzijas laikā vai īsu brīdi pēc tās ietver drudzi un drebuļus vai elpošanas traucējumus;
- aknu venookluzīva slimība (skatīt 2. punktu); pazīmes un simptomi ietver strauju ķermeņa masas palielināšanos, sāpes vēdera augšējā labajā pusē, aknu masas palielināšanos, šķidruma uzkrāšanos, kā dēļ veidojas vēdera tūska, un asins analīžu rezultātos uzrādās paaugstināts bilirubīna un/vai aknu enzīmu līmenis (tas var izraisīt ādas vai acu dzelti);
- mazs tādu asins šūnu skaits, kuras sauc par neitrofiliem leukocītiem (dažkārt sākas arī drudzis), sarkanajām asins šūnām, baltajām asins šūnām, limfocītiem, vai zems tādu asins komponentu skaits, ko sauc par trombocītiem; pazīmes un simptomi ietver infekcijas vai drudža attīstību vai vieglu asins izplūdumu veidošanos, vai biežu deguna asiņošanu;
- audzēja sabrukšanas sindroms (skatīt 2. punktu); var ietvert dažādas pazīmes un simptomus, kas var būt saistīti ar kuņģa un zarnu trakta (piemēram, slikta dūša, vemšana, caureja), sirds (piemēram, sirds ritma izmaiņas), nieru (piemēram, urīna apjoma samazināšanās, asinis urīnā), kā arī nervu un muskuļu darbības (piemēram, muskuļu spazmas, nejutīgums, krampji) simptomiem;
- QT intervāla pagarināšanās (skatīt 2. punktu); pazīmes un simptomi ietver sirds muskuļa elektriskās aktivitātes traucējumus, kas var izraisīt nopietnu neregulāru sirdsdarbību. Pastāstiet ārstam, ja Jums ir tādi simptomi kā reibonis, viegla galvas reibšana vai ģībonis.

Citas iespējamās blakusparādības var būt šādas.

**Loti bieži:** var rasties vairāk nekā 1 no 10 cilvēkiem

- Infekcijas.
- Samazināts balto asins šūnu (leikocītu) skaits, kas var izraisīt vispārēju nespēku un noslieci uz infekciju attīstīšanos.

- Samazināts limfocītu (balto asins šūnu veids) skaits, kas var izraisīt noslieci uz infekciju attīstīšanos.
- Samazināts sarkano asins šūnu (eritrocītu) skaits, kas var izraisīt nogurumu un elpas trūkumu.
- Samazināta ēstgriba.
- Galvassāpes.
- Asiņošana.
- Sāpes vēderā.
- Vemšana.
- Caureja.
- Slikta dūša.
- Mutes dobuma iekaisums.
- Aizcietējums.
- Paaugstināts bilirubīna līmenis, kas var izraisīt iedzeltenu ādas, acu un citu audu nokrāsu.
- Drudzis.
- Drebuļi.
- Nogurums.
- Paaugstināts aknu enzīmu līmenis asinīs (kas var liecināt par aknu bojājumiem).

**Bieži:** var rasties ne vairāk kā 1 no 10 cilvēkiem

- Samazināts dažāda veida asins šūnu skaits.
- Stipri paaugstināts urīnskābes līmenis asinīs.
- Pārmērīga šķidruma uzkrāšanās vēdera dobumā.
- Vēdera dobuma pietūkums.
- Sirds ritma izmaiņas (par to var liecināt elektrokardiogramma).
- Patoloģiski paaugstināts amilāzes (enzīms, kas nepieciešams gremošanas un cietes pārvēršanas cukurā procesā) līmenis asinīs.
- Patoloģiski paaugstināts lipāzes (uztura taukvielu pārstrādei nepieciešams enzīms) līmenis asinīs.
- Paaugstināta jutība.

### **Ziņošana par blakusparādībām**

Ja Jums rodas jebkādas blakusparādības, konsultējieties ar ārstu, farmaceitu vai medmāsu. Tas attiecas arī uz iespējamajām blakusparādībām, kas nav minētas šajā instrukcijā. Jūs varat ziņot par blakusparādībām arī tieši, izmantojot [V pielikumā](#) minēto nacionālās ziņošanas sistēmas [kontaktinformāciju](#). Ziņojot par blakusparādībām, Jūs varat palīdzēt nodrošināt daudz plašāku informāciju par šo zāļu drošumu.

## **5. Kā uzglabāt BESPONSA**

Uzglabāt šīs zāles bērniem neredzamā un nepieejamā vietā.

Nelietojiet šīs zāles pēc derīguma termiņa beigām, kas norādīts uz flakona etiķetes un kastītes pēc “EXP”. Derīguma termiņš attiecas uz norādītā mēneša pēdējo dienu.

### Neatvērts flakons

- Uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C).
- Uzglabāt oriģinālā iepakojumā, lai pasargātu no gaismas.
- Nesasaldēt.

### Sagatavots šķīdums

- Izlietot nekavējoties vai uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) līdz 4 stundām.

- Sargāt no gaismas.
- Nesasaldēt.

#### Atšķaidīts šķīdums

- Izlietot nekavējoties vai uzglabāt istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir ≤ 8 stundas ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu.
- Sargāt no gaismas.
- Nesasaldēt.

Pirms lietošanas šīs zāles vizuāli jāpārbauda, vai tajās nav redzamu daļiņu un vai nav radušās krāsas izmaiņas. Ja ir redzamas daļiņas vai krāsas izmaiņas, nelietojiet to.

Neizmetiet zāles kanalizācijā vai sadzīves atkritumos. Vaicājiēt ārstam, kā izmest zāles, kuras vairs nelietojat. Šie pasākumi palīdzēs aizsargāt apkārtējo vidi.

## **6. Iepakojuma saturs un cita informācija**

### **Ko BESPONSA satur**

- Aktīvā viela ir inotuzumaba ozogamicīns. Katrs flakons satur 1 mg inotuzumaba ozogamicīna. Pēc sagatavošanas 1 ml šķīduma satur 0,25 mg inotuzumaba ozogamicīna.
- Citas sastāvdaļas ir saharoze, polisorbāts 80, nātrija hlorīds un trometamīns (skatīt 2. punktu).

### **BESPONSA ārējais izskats un iepakojums**

BESPONSA ir pulveris infūziju šķīduma koncentrāta pagatavošanai (pulveris koncentrātam).

Katrs BESPONSA iepakojums satur:

- 1 stikla flakonu ar baltu līdz gandrīz baltu liofilizētu masu vai pulveri.

### **Reģistrācijas apliecības īpašnieks**

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

### **Ražotājs**

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

Lai saņemtu papildu informāciju par šīm zālēm, lūdzam sazināties ar reģistrācijas apliecības īpašnieka vietējo pārstāvniecību:

**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 A.E.  
Τηλ: +30 210 6785 800

**España**

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

**France**

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

**Hrvatska**

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

**Ireland**

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

**Ísland**

Icepharma hf.  
Sími: +354 540 8000

**Italia**

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

**Κύπρος**

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

**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

### Šī lietošanas instrukcija pēdējo reizi pārskatīta

### Citi informācijas avoti

Sīkāka informācija par šīm zālēm ir pieejama Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē <http://www.ema.europa.eu>. Tur ir arī saites uz citām tīmekļa vietnēm par retām slimībām un to ārstēšanu.

Šī lietošanas instrukcija ir pieejama visās ES/EEZ valodās Eiropas Zāļu aģentūras tīmekļa vietnē

---

Tālāk sniegtā informācija paredzēta tikai veselības aprūpes speciālistiem. Pilnu informāciju par devām un devu pielāgošanu lūdzu skatīt zāļu aprakstā.

### Lietošanas veids

BESPONSA ir paredzēts intravenozai lietošanai. Infūzija jāievada 1 stundas laikā.

BESPONSA nedrīkst ievadīt intravenozas vai bolus injekcijas veidā.

Pirms ievadīšanas BESPONSA jānogatavo un jāatšķaida.

BESPONSA jālieto 3 – 4 nedēļu ciklos.

Pacientiem, kuriem pēc tam tiek veikta asinsrades cilmes šūnu transplantācija (ACŠT), ieteicamais terapijas ilgums ir 2 cikli. Trešā cikla nepieciešamību var apsvērt pacientiem, kuri nerasniedz CR/CRi un kuriem nav MRD pēc 2 cikliem. Pacientiem, kuriem vēlāk netiek veikta ACŠT, var nozīmēt terapijas ciklus ar maksimāli 6 cikliem. Katram pacientam, kurš nerasniedz CR/CRi 3 ciklu laikā, ārstēšana ir jāpārtrauc (skatīt zāļu apraksta 4.2. apakšpunktu).

Tālāk tabulā ir sniegtas ieteicamās dozēšanas shēmas.

Pirmajā ciklā ieteicamā kopējā deva visiem pacientiem ir 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadala 3 devās un ievada 1. dienā (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>). 1. cikla ilgums ir 3 nedēļas, bet to var pagarināt līdz 4 nedēļām, ja pacients sasniedz CR vai CRi un/vai, lai atveseļotos no toksicitātes.

Turpmākajos ciklos pacientiem, kuri sasniedz CR/CRi, ieteicamā kopējā deva ir 1,5 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadala 3 devās un ievada 1. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>), vai pacientiem, kuri nerasniedz CR/CRi, – 1,8 mg/m<sup>2</sup> ciklā, ko sadala 3 devās un ievada 1. dienā (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>) un 15. dienā (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Turpmāko ciklu ilgums ir 4 nedēļas.



### 1. un nākamo ciklu dozēšanas shēma atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu

	1. diena	8. diena <sup>a</sup>	15. diena <sup>a</sup>
1. cikla dozēšanas shēma			
Visi pacienti			
Deva (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Cikla ilgums	21 diena <sup>b</sup>		
Nākamo ciklu dozēšanas shēma atkarībā no atbildes reakcijas uz ārstēšanu			
Pacienti, kuri sasniedz CR vai CRI			
Deva (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Cikla ilgums	28 dienas <sup>c</sup>		
Pacienti, kuri nesasniedz CR vai CRI			
Deva (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Cikla ilgums	28 dienas <sup>c</sup>		

Saīsinājumi: ANS = absolūtais neitrofilo leukocītu skaits; CR = pilnīga remisija; CRi = pilnīga remisija ar nepilnīgu asins šūnu skaita atjaunošanos.

<sup>a</sup> +/- 2 dienas (saglabāt vismaz 6 dienu intervālu starp devām).

<sup>b</sup> Pacientiem, kas sasniedz CR/CRi, un/vai, lai atveseļotos no toksicitātes, cikla ilgumu var pagarināt līdz 28 dienām (t.i., 7 dienu intervāls bez zāļu lietošanas, sākot ar 21. dienu).

<sup>c</sup> CR tiek definēta kā < 5% blastu kaulu smadzenēs un leukēmijas blastu neesamība perifērajās asinīs, pilnīga perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocīti  $\geq 100 \times 10^9/l$  un ANS  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) un jebkādas ekstramedulārās slimības izzušana.

<sup>d</sup> CRi tiek definēta kā < 5% blastu kaulu smadzenēs un leukēmijas blastu neesamība perifērajās asinīs, daļēja perifēro asins šūnu skaita atjaunošanās (trombocīti  $< 100 \times 10^9/l$  un/vai ANS  $< 1 \times 10^9/l$ ) un jebkādas ekstramedulārās slimības izzušana.

<sup>e</sup> 7 dienu intervāls bez zāļu lietošanas, sākot ar 21. dienu.

### Norādījumi par sagatavošanu, atšķaidīšanu un ievadīšanu

Sagatavošanas un atšķaidīšanas procedūrās izmantojiet atbilstošu aseptisku metodi. Inotuzumaba ozogamicīns (ar blīvumu 1,02 g/ml temperatūrā 20 °C) ir jutīgs pret gaismu un sagatavošanas, atšķaidīšanas un ievadīšanas laikā jāsaņem no ultravioletās gaismas iedarbības.

Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir  $\leq 8$  stundas ar  $\leq 4$  stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu.

#### *Sagatavošana*

- Aprēķiniet nepieciešamo BESPONSA devu (mg) un flakonu skaitu.
- Izšķīdiniet katra 1 mg flakona saturu 4 ml ūdens injekcijām, lai iegūtu 0,25 mg/ml BESPONSA vienreizējas lietošanas šķīdumu.
- Uzmanīgi groziet flakonu, lai uzlabotu izšķīšanu. Nekratiet.
- Pārbaudiet, vai sagatavotais šķīdums nesatur sīkas daļiņas, un vai tas nav mainījis krāsu. Sagatavotajam šķīdumam jābūt dzidram līdz viegli duļķainam, bezkrāsainam, un tas nedrīkst saturēt redzamus svešķermeņus. Nelietot, ja var redzēt vielas daļiņas vai ir mainījusies krāsa.
- BESPONSA nesatur bakteriostatiskus konservantus. Sagatavotais šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavoto šķīdumu nevar nekavējoties izlieto, to var uzglabāt ledusskapī (2°C – 8°C) līdz pat 4 stundām. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

#### *Atšķaidīšana*

- Aprēķiniet nepieciešamo sagatavotā šķīduma tilpumu, kas nepieciešams, lai iegūtu attiecīgo devu, ņemot vērā pacienta ķermeņa virsmas laukumu. Izmantojot šļirci, izvelciet šo tilpumu no flakona(-iem). Sargāt no gaismas. Iznīciniet atlikušo neizmantoto šķīdumu, kas palicis flakonā.
- Ievadiet sagatavoto šķīdumu infūzijas traukā ar nātrija hlorīda 9 mg/ml (0,9%) šķīdumu injekcijām, iegūstot kopējo nominālo tilpumu 50 ml. Galīgajai koncentrācijai jābūt 0,01–0,1 mg/ml. Sargāt no gaismas. Ieteicams izmantot infūzijas trauku, kas izgatavota no

polivinilhlorīda (PVH) (satur di(2-etilheksil)ftalātu [DEHP] vai nesatur DEHP), poliolefīna (polipropilēna un/vai polietilēna) vai etilēna vinila acetāta (EVA).

- Lai samaisītu atšķaidīto šķīdumu, uzmanīgi apgrieziet infūzijas trauku otrādi. Nekratiet.
- Atšķaidīts šķīdums jāizlieto nekavējoties vai jāuzglabā istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir ≤ 8 stundas ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

### *Ievadīšana*

- Ja atšķaidītais šķīdums ir uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C), pirms ievadīšanas tam aptuveni 1 stundu jāļauj sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C – 25°C).
- Atšķaidītais šķīdums nav jāfiltrē. Taču, ja atšķaidītais šķīdums tiek filtrēts, ieteicams izmantot poliētersulfonu (PES), polivinilidēna fluorīdu (PVDF) vai hidrofila polisulfonu (HPS) saturošus filtrus. Neizmantojiet filtrus, kas izgatavoti no neilona vai jauktas celulozes estera (MCE).
- Sargājiet intravenozo maisu no gaismas: lietojiet ultravioleto starojumu bloķējošo pārklāju (t.i., lietojiet dzeltenus, tumši brūnus vai zaļus maisus vai alumīnija foliju) infūzijas laikā. Infūzijas sistēma nav jāšargā no gaismas.
- Ievadiet atšķaidīto šķīdumu infūzijas veidā 1 stundas laikā ar ātrumu 50 ml/h istabas temperatūrā (20°C – 25°C). Sargāt no gaismas. Ieteicams izmantot PVH (DEHP saturošas vai DEHP nesaturošas), poliolefīna (polipropilēna un/vai polietilēna) vai polibutadiēna infūzijas sistēmas.

BESPONSA nedrīkst sajaukt (lietot maisījumā) vai ievadīt infūzijas veidā kopā ar citām zālēm.

Informācija par BESPONSA uzglabāšanas laiku, sagatavošanas un atšķaidīšanas apstākļiem un ievadīšanu ir sniegta tālāk.

### **Sagatavotā un atšķaidītā BESPONSA šķīduma uzglabāšanas laiks un apstākļi**

<div style="display: flex; justify-content: space-between; align-items: center;"> <span>←</span> <b>Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām: ≤ 8 stundas<sup>a</sup></b> <span>→</span> </div>		
Sagatavots šķīdums	Atšķaidīts šķīdums	
	Pēc atšķaidīšanas	Ievadīšana
Izlietojiet sagatavoto šķīdumu nekavējoties vai pēc uzglabāšanas maksimāli 4 stundas ledusskapī (2°C – 8°C). Sargāt no gaismas. Nesasaldēt.	Izlietojiet atšķaidīto šķīdumu nekavējoties vai pēc uzglabāšanas istabas temperatūrā (20°C – 25°C) vai ledusskapī (2°C – 8°C). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir ≤ 8 stundas ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu. Sargāt no gaismas. Nesasaldēt.	Ja atšķaidītais šķīdums ir uzglabāts ledusskapī (2°C – 8°C), pirms ievadīšanas aptuveni 1 stundu ļaujiet tam sasilt līdz istabas temperatūrai (20°C – 25°C). Ievadiet atšķaidītu šķīdumu 1 stundas ilgas infūzijas veidā ar ātrumu 50 ml/h istabas temperatūrā (20°C – 25°C). Sargāt no gaismas.

<sup>a</sup> Ar ≤ 4 stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu.

### Uzglabāšanas nosacījumi un uzglabāšanas laiks

#### *Neatvērti flakoni*

5 gadi.

#### *Sagatavots šķīdums*

BESPONSA nesatur bakteriostatiskus konservantus. Sagatavots šķīdums jāizlieto nekavējoties. Ja sagatavoto šķīdumu nevar nekavējoties izlietot, to var uzglabāt līdz pat 4 stundām ledusskapī (2°C – 8°C). Sargāt no gaismas un nesasaldēt.

### *Atšķaidīts šķīdums*

Atšķaidīts šķīdums jāizlieto nekavējoties vai jāuzglabā istabas temperatūrā ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ) vai ledusskapī ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Maksimālais laiks no sagatavošanas līdz ievadīšanas beigām ir  $\leq 8$  stundas ar  $\leq 4$  stundu intervālu starp sagatavošanu un atšķaidīšanu. Sargāt no gaismas un nesasaldēt.