PRÍLOHA I

SÚHRN CHARAKTERISTICKÝCH VLASTNOSTÍ LIEKU

1. NÁZOV LIEKU

BESPONSA 1 mg prášok na infúzny koncentrát

2. KVALITATÍVNE A KVANTITATÍVNE ZLOŽENIE

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg inotuzumab ozogamicínu.

Po rekonštitúcii (pozri časť 6.6) obsahuje 1 ml roztoku 0,25 mg inotuzumab ozogamicínu.

Inotuzumab ozogamicín je konjugát protilátky a liečiva (ADC, antibody-drug conjugate) zložený z kappa reťazca rekombinantnej humanizovanej monoklonálnej protilátky IgG4 namierenej proti CD22 (vyrobené technológiou rekombinantnej DNA v ovariálnych bunkách čínskeho škrečka), ktorý je kovalentne naviazaný na N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid.

Úplný zoznam pomocných látok, pozri časť 6.1.

3. LIEKOVÁ FORMA

Prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Biely až sivobiely lyofilizovaný koláč alebo prášok.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikácie

BESPONSA je indikovaná ako monoterapia dospelým s relapsujúcou alebo refraktérnou akútnou lymfoblastovou leukémiou (ALL) z prekurzorov CD22-pozitívnych B-buniek. U dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekurzorov CD22-pozitívnych B-buniek pozitívnou na Philadelphia chromozóm (Ph^+) musela zlyhať liečba aspoň 1 inhibítorom tyrozínkinázy (TKI).

4.2 Dávkovanie a spôsob podávania

BESPONSA sa má podávať pod dohľadom lekára so skúsenosťami s používaním protinádorovej liečby a v prostredí, kde je ihneď dostupné kompletné vybavenie na resuscitáciu.
Pri zvažovaní použitia BESPONSY na liečbu relapsujúcej alebo refraktérnej ALL z prekurzorov B-buniek je potrebné pred začiatkom liečby získať pomocou validovaného a citlivého testu pozitivitu CD22 > 0 % (pozri časť 5.1).

U pacientov s cirkulujúcimi lymfoblastami sa pred podaním prvej dávky odporúča cytoredukcia kombináciou hydroxymočoviny, steroidov a/alebo vinkristínu na počet periférnych blastov ≤ 10 000/mm^3.

Pred podaním dávky sa odporúča premedikácia kortikosteroidmi, antipyretikami a antihistaminikami (pozri časť 4.4).

U pacientov s veľkou nádorovou záťažou sa pred podaním dávky odporúča premedikácia na zníženie hladín kyseliny močovej a hydratácia (pozri časť 4.4).
Pacientov je potrebné sledovať počas infúzie a minimálne 1 hodinu potom ohľadom príznakov reakcií súvisiacich s infúziou (pozri časť 4.4).

Dávkovanie

BESPONSA sa má podávať v 3 – 4-týždňových cykloch.

U pacientov pokračujúcich transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT, haematopoietic stem cell transplant) je odporúčané trvanie liečby 2 cykly. Tretí cyklus je možné zvážiť u tých pacientov, ktorí nedosiahnu úplnú remisiu (CR, complete remission) alebo úplnú remisiu s neúplnou obnovou krvného obrazu (CRi, complete remission with incomplete haematological recovery) a negativitou minimálneho reziduálneho ochorenia (MRD, minimal residual disease) po 2 cykloch (pozri časť 4.4). U pacientov nepokračujúcich HSCT sa môže podať maximálne 6 cyklov. Všetci pacienti, ktorí nedosiahnu CR/CRi do 3 cyklov, musia ukončiť liečbu.

Tabuľka 1 uvádza odporúčané režimy dávkovania.

Pri prvom cykle je celková odporúčaná dávka BESPONSY u všetkých pacientov 1,8 mg/m^2 na cyklus, ktorá sa podáva ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,8 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2). Cyklus 1 trvá 3 týždne, ale môže sa predĺžiť na 4 týždne, ak pacient dosiahne CR alebo CRi a/alebo aby sa umožnilo zotavenie z toxicity.

U nasledujúcich cyklov je celková odporúčaná dávka BESPONSY 1,5 mg/m^2 na cyklus, ktorá sa podáva ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,5 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2) u pacientov, ktorí dosiahnu CR/CRi alebo 1,8 mg/m^2 na cyklus, ktorá sa podáva ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,8 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2) u pacientov, ktorí nedosiahnu CR alebo CRi. Nasledujúce cykly trvajú 4 týždne.

Tabuľka 1. Režim dávkovania pre 1. cyklus a nasledujúce cykly v závislosti od odpovede na liečbu

	1. deň	**8. deň[a]**	**15. deň[a]**
Režim dávkovania pre 1. cyklus			
Všetci pacienti:			
Dávka (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Trvanie cyklu	21 dní[b]		
Režim dávkovania pre nasledujúce cykly v závislosti od odpovede na liečbu			
Pacienti, ktorí dosiahli CR[c] alebo CRi[d]:			
Dávka (mg/m^2)	0,5	0,5	0,5
Trvanie cyklu	28 dní[e]		
Pacienti, ktorí nedosiahli CR[c] alebo CRi[d]:			
Dávka (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Trvanie cyklu	28 dní[e]		

Skratky: ANC = absolútny počet neutrofilov; CR = úplná remisia; CRi = úplná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu.

[a] +/- 2 dni (zachovajte interval minimálne 6 dní medzi dávkami).

[b] Pre pacientov, ktorí dosiahnu CR/CRi a/alebo aby sa umožnilo zotavenie z toxicity možno predĺžiť trvanie cyklu až na 28 dní (t. j. 7-dňový interval bez liečby začínajúci v 21. deň).

[c] CR je definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni a neprítomnosť leukemických blastov v periférnej krvi, úplné obnovenie počtov buniek v periférnej krvi (krvné doštičky ≥ 100 x 10^9/l a ANC ≥ 1 x 10^9/l) a ustúpenie akéhokoľvek extramedulárneho ochorenia.

[d] CRi je definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni a neprítomnosť leukemických blastov v periférnej krvi, neúplné obnovenie počtov buniek v periférnej krvi (krvné doštičky < 100 x 10^9/l a/alebo ANC < 1 x 10^9/l) a ustúpenie akéhokoľvek extramedulárneho ochorenia.

[e] 7-dňový interval bez liečby začínajúci v 21. deň

Úprava dávkovania

Úprava dávkovania BESPONSY sa môže vyžadovať na základe individuálnej bezpečnosti a znášanlivosti (pozri časť 4.4). Manažment niektorých nežiaducich reakcií na liek môže vyžadovať

prerušenie dávkovania a/alebo zníženie dávky či trvalé ukončenie podávania BESPONSY (pozri časti 4.4 a 4.8). Ak sa dávka zníži kvôli toxicite súvisiacej s BESPONSOU, nemá sa znova zvýšiť.

Tabuľka 2 a tabuľka 3 uvádzajú pravidlá na úpravu dávkovania pri hematologických, resp. nehematologických toxicitách. Podávanie BESPONSY v rámci liečebného cyklu (t. j. 8. deň a/alebo 15. deň) sa nemusí prerušiť kvôli neutropénii alebo trombocytopénii, ale odporúča sa prerušenia podávania v rámci cyklu pri nehematologických toxicitách.

Tabuľka 2. Úprava dávkovania pri hematologických toxicitách na začiatku liečebného cyklu (1. deň)

Hematologická toxicita	**Toxicita a úprava dávkovania**
Hladiny pred liečbou BESPONSOU:	
ANC bol ≥ 1×10^9/l	Ak sa ANC zníži, prerušte ďalší liečebný cyklus, kým sa ANC nevráti na ≥ 1×10^9/l.
Počet krvných doštičiek bol ≥ 50×10^9/l[a]	Ak sa počet krvných doštičiek zníži, prerušte ďalší liečebný cyklus, kým sa počet krvných doštičiek nevráti na ≥ 50×10^9/l[a].
ANC bol < 1×10^9/l a/alebo počet krvných doštičiek bol < 50×10^9/l[a]	Ak sa ANC a/alebo počet krvných doštičiek zníži, prerušte ďalší liečebný cyklus, kým nedôjde aspoň k jednému z nasledujúceho: - ANC a počet krvných doštičiek sa vrátia aspoň na východiskové hladiny z predchádzajúceho cyklu, alebo - ANC sa vráti na ≥ 1×10^9/l a počet krvných doštičiek sa vráti na ≥ 50×10^9/l[a], alebo - stabilné alebo zlepšené ochorenie (na základe najaktuálnejšieho hodnotenia kostnej drene) a hodnoty ANC a počtu krvných doštičiek sú považované za následok primárneho ochorenia (nepovažujú sa za toxicitu súvisiacu s BESPONSOU).

Skratka: ANC = absolútny počet neutrofilov.

[a] Počet krvných doštičiek použitý pri dávkovaní musí byť nezávislý od transfúzie krvi.

Tabuľka 3. Úprava dávkovania pri nehematologických toxicitách kedykoľvek počas liečby

Nehematologická toxicita	**Úprava dávkovania**
VOD/SOS alebo iná závažná hepatálna toxicita	Natrvalo ukončite liečbu (pozri časť 4.4).
Hladina celkového bilirubínu > 1,5 × ULN a AST/ALT > 2,5 × ULN	Prerušte podávanie, kým sa hladina celkového bilirubínu nevráti na ≤ 1,5 × ULN a AST/ALT na ≤ 2,5 × ULN pred každou dávkou, pokiaľ zvýšená hladina nesúvisí s Gilbertovým ochorením alebo hemolýzou. Ak sa hladina celkového bilirubínu nevráti na hodnotu ≤ 1,5 × ULN alebo sa AST/ALT nevráti na hodnotu ≤ 2,5 × ULN, natrvalo ukončite liečbu (pozri časť 4.4).
Reakcia súvisiaca s infúziou	Prerušte infúziu a zahájte odpovedajúcu farmakologickú liečbu.. V závislosti od závažnosti reakcie súvisiacej s infúziou zvážte ukončenie infúzie alebo podávanie steroidov a antihistaminík. Pri závažných alebo život ohrozujúcich reakciách na infúziu natrvalo ukončite liečbu (pozri časť 4.4).
Nehematologická toxicita ≥ 2. stupňa[a] (súvisiaca s BESPONSOU)	Prerušte liečbu, kým nedôjde k zlepšeniu na 1. stupeň alebo stupeň toxicity aký bol pred podaním liečby pred každou dávkou.

Skratky: ALT = alanínaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horný limit normálu; VOD/SOS = venookluzívna choroba/sínusoidný obštrukčný syndróm.

[a] Stupeň závažnosti podľa Všeobecných kritérií pre terminológiu nežiaducich udalostí podľa Národného inštitútu pre výskum rakoviny (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE) verzia 3.0.

Tabuľka 4 zobrazuje návod na úpravu dávkovania v závislosti od trvania prerušení dávkovania kvôli toxicite.

Tabuľka 4. Úprava dávkovania v závislosti od trvania prerušenia podávania kvôli toxicite

Trvanie prerušenia podávania kvôli toxicite	**Úprava dávkovania**
< 7 dní (v rámci cyklu)	Nepodajte nasledujúcu dávku (zachovajte interval minimálne 6 dní medzi dávkami).
≥ 7 dní	Vynechajte ďalšiu dávku v rámci cyklu.
≥ 14 dní	Keď sa dosiahne adekvátne zotavenie, znížte celkovú dávku pre nasledujúci cyklus o 25 %. Ak sa vyžaduje ďalšia úprava dávkovania, znížte počet dávok pre nasledujúce cykly na 2 na cyklus. Ak nie je tolerované zníženie celkovej dávky o 25 % a následné zníženie počtu dávok na 2 na cyklus, natrvalo ukončite liečbu.
> 28 dní	Zvážte trvalé ukončenie podávania BESPONSY.

<u>*Špeciálne populácie*</u>

Staršie osoby

Na základe veku nie je potrebná žiadna úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2).

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene definovanou hladinou celkového bilirubínu ≤ 1,5 × horný limit normálu (ULN) a hladinami aspartátaminotransferázy (AST)/alanínaminotransferázy (ALT) ≤ 2,5 × ULN sa nevyžaduje žiadna úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2). O bezpečnosti u pacientov s hladinou celkového bilirubínu > 1,5 × ULN a AST/ALT > 2,5 × ULN pred podaním sú k dispozícii len obmedzené údaje. Prerušte podávanie, kým sa hladina celkového bilirubínu nevráti na ≤ 1,5 × ULN a AST/ALT na ≤ 2,5 × ULN pred každým podaním, pokiaľ hladina nesúvisí s Gilbertovým syndrómom alebo hemolýzou. Ak sa hladina celkového bilirubínu nevráti na hodnotu ≤ 1,5 × ULN alebo sa AST/ALT nevráti na hodnotu ≤ 2,5 × ULN, natrvalo ukončite liečbu (pozri tabuľku 3 a časť 4.4).

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s miernou, strednou alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (klírens kreatinínu [CL_{cr}] 60 – 89 ml/min, 30 – 59 ml/min, resp. 15 – 29 ml/min) sa nevyžaduje žiadna úprava počiatočnej dávky (pozri časť 5.2). Bezpečnosť a účinnosť BESPONSY sa neštudovali u pacientov v terminálnom štádiu ochorenia obličiek.

Pediatrická populácia

Bezpečnosť a účinnosť BESPONSY u detí vo veku od 0 do < 18 rokov neboli stanovené.
V súčasnosti dostupné údaje sú opísané v častiach 4.8, 5.1 a 5.2, ale neumožňujú uviesť odporúčania na dávkovanie.

<u>Spôsob podávania</u>

BESPONSA je určená na intravenózne použitie. Infúzia sa musí podávať počas 1 hodiny.

BESPONSA sa nemá podávať ako intravenózny bolus.

BESPONSA sa musí pred podaním rekonštituovať a nariediť. Pre pokyny na rekonštitúciu a riedenie BESPONSY pred podaním, pozri časť 6.6.

4.3 Kontraindikácie

- Precitlivenosť na liečivo alebo na ktorúkoľvek z pomocných látok uvedených v časti 6.1.
- Pacienti, u ktorých sa v minulosti potvrdila závažná alebo pretrvávajúca venookluzívna choroba pečene/sínusoidný obštrukčný syndróm (VOD/SOS).
- Pacienti so závažným pretrvávajúcim ochorením pečene (napríklad cirhóza, nodulárna regeneratívna hyperplázia, aktívna hepatitída).

4.4 Osobitné upozornenia a opatrenia pri používaní

Sledovateľnosť

Aby sa zlepšila (do)sledovateľnosť biologického lieku, má sa zrozumiteľne zaznamenať názov a číslo šarže podaného lieku.

Hepatotoxicita vrátane VOD/SOS

U pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL, ktorým sa podávala BESPONSA bola hlásená hepatotoxicita vrátane závažnej, život ohrozujúcej a niekedy smrteľnej hepatálnej VOD/SOS (pozri časť 4.8). BESPONSA v tejto populácii pacientov významne zvýšila riziko VOD/SOS oproti štandardným chemoterapeutickým režimom. Toto riziko bolo najvýraznejšie u pacientov, ktorí podstúpili následnú HSCT.

V nasledujúcich podskupinách bola hlásená frekvencia VOD/SOS po HSCT ≥ 50 %:
- pacienti s prípravnými režimami HSCT s obsahom 2 alkylačných látok,
- pacienti vo veku ≥ 65 rokov, a
- pacienti s hladinou bilirubínu v sére ≥ ULN pred HSCT.

Používaniu prípravných režimov pred HSCT s obsahom 2 alkylačných látok sa má vyhnúť. Prínos/riziko sa má dôkladne zvážiť pred podaním BESPONSY pacientom, u ktorých sa veľmi pravdepodobne nebude dať vyhnúť budúcemu použitiu prípravných režimov HSCT s obsahom 2 alkylačných látok.

U pacientov, ktorí majú pred HSCT hladinu bilirubínu v sére ≥ ULN, HSCT po liečbe BESPONSOU má byť vykonaná len po dôkladnom zvážení prínosu/rizika. Ak budú títo pacienti pokračovať HSCT, prejavy a príznaky VOD/SOS majú byť pozorne sledované (pozri časť 4.2).

Ďalšie faktory na strane pacienta, ktoré sa zdajú byť spojené so zvýšeným rizikom VOD/SOS po HSCT, zahŕňajú predchádzajúcu HSCT, vek ≥ 55 rokov, anamnézu ochorenia pečene a/alebo hepatitídu pred liečbou, neskoršie záchranné línie a vyšší počet liečebných cyklov.

Pred podaním BESPONSY pacientom, ktorí podstúpili predchádzajúcu HSCT, sa vyžaduje dôkladné zváženie liečby. Ani jeden z pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL, ktorí boli liečení BESPONSOU, v klinických skúšaniach nepodstúpil HSCT v predchádzajúcich 4 mesiacoch.

Pacientov s anamnézou ochorenia pečene je pred liečbou BESPONSOU potrebné dôkladne vyšetriť (napríklad ultrazvukové vyšetrenie, testovanie na prítomnosť vírusu hepatitídy), aby sa vylúčilo závažné prebiehajúce ochorenie pečene (pozri časť 4.3).

Kvôli riziku VOD/SOS je u pacientov pokračujúcich HSCT odporúčané trvanie liečby inotuzumab ozogamicínom 2 cykly; tretí cyklus je možné zvážiť u tých pacientov, ktorí nedosiahli CR alebo CRi a negativitu MRD po 2 cykloch (pozri časť 4.2).

U všetkých pacientov majú byť prejavy a príznaky VOD/SOS dôkladne sledované, hlavne u tých po HSCT. Prejavy môžu zahŕňať zvýšené hladiny celkového bilirubínu, hepatomegáliu (ktorá môže byť bolestivá), rýchly prírastok hmotnosti a ascites. Len sledovanie hladiny celkového bilirubínu

nemusí identifikovať všetkých pacientov s rizikom VOD/SOS. U všetkých pacientov pred každou dávkou BESPONSY a po nej hodnoty pečeňových testov vrátane ALT, AST, celkového bilirubínu a alkalickej fosfatázy majú byť sledované. U pacientov, u ktorých boli zistené nezvyčajné hodnoty pečeňových testov, sa tieto testy a klinické prejavy a príznaky hepatotoxicity majú sledovať častejšie. U pacientov pokračujúcich HSCT majú byť hodnoty pečeňových testov dôkladne sledované počas prvého mesiaca po HSCT a následne menej často podľa štandardnej klinickej praxe. Zvýšenie hodnôt pečeňových testov môže vyžadovať prerušenie podávania, zníženie dávky alebo trvalé ukončenie liečby BESPONSOU (pozri časť 4.2).

Ak dôjde k VOD/SOS, liečba by mala byť natrvalo ukončená (pozri časť 4.2). Ak dôjde k závažnej VOD/SOS, pacient by mal byť liečený podľa štandardnej klinickej praxe.

Myelosupresia/cytopénie

U pacientov dostávajúcich inotuzumab ozogamicín bola hlásená neutropénia, trombocytopénia, anémia, leukopénia, febrilná neutropénia, lymfopénia a pancytopénia, pričom niektoré stavy boli život ohrozujúce (pozri časť 4.8).

Spomedzi pacientov, ktorým sa podáva inotuzumab ozogamicín boli u niektorých hlásené komplikácie spojené s neutropéniou a trombocytopéniou (vrátane infekcií, resp. krvácavých/hemoragických epizód) (pozri časť 4.8).

Pred každou dávkou BESPONSY má byť úplný krvný obraz sledovaný, prejavy a príznaky infekcie majú byť sledované počas liečby a po HSCT (pozri časť 5.1), krvácania/hemorágie a iných následkov myelosupresie majú byť sledované počas liečby. Podľa potreby majú byť podané profylaktické antiinfektíva a počas liečby a po nej má byť zaradené dozorné testovanie.

Manažment závažnej infekcie, krvácania/hemorágie a iných následkov myelosupresie vrátane závažnej neutropénie alebo trombocytopénie môže vyžadovať prerušenie podávania, zníženie dávky alebo ukončenie liečby (pozri časť 4.2).

Reakcie súvisiace s infúziou

U pacientov dostávajúcich inotuzumab ozogamicín boli hlásené reakcie súvisiace s infúziou (pozri časť 4.8).

Pred podaním dávky sa odporúča premedikácia kortikosteroidmi, antipyretikami a antihistaminikami (pozri časť 4.2).

Počas infúzie a aspoň 1 hodinu po dokončení infúzie majú byť pacienti dôkladne sledovaní ohľadom možného nástupu reakcií súvisiacich s infúziou vrátane príznakov ako hypotenzia, návaly tepla alebo problémy s dýchaním. Ak dôjde k reakcii súvisiacej s infúziou, infúzia sa má prerušiť a majú sa vykonať príslušné klinické opatrenia. V závislosti od závažnosti reakcie súvisiacej s infúziou sa má zvážiť prerušenie infúzie alebo podávanie steroidov a antihistaminík (pozri časť 4.2).
Pri závažných alebo život ohrozujúcich reakciách na infúziu sa má liečba natrvalo ukončiť (pozri časť 4.2).

Syndróm nádorového rozpadu (TLS, tumor lysis syndrome)

U pacientov dostávajúcich inotuzumab ozogamicín bol hlásený TLS, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný (pozri časť 4.8).

U pacientov s veľkou nádorovou záťažou sa pred podaním dávky odporúča premedikácia na zníženie hladín kyseliny močovej a hydratácia (pozri časť 4.2).

Pacienti majú byť ohľadom prejavov a príznakov TLS sledovaní a liečení podľa štandardnej klinickej praxe.

Predĺženie QT intervalu

U pacientov dostávajúcich inotuzumab ozogamicín bolo pozorované predĺženie QT intervalu (pozri časti 4.8 a 5.2).

BESPONSA sa musí podávať s opatrnosťou u pacientov s anamnézou alebo predispozíciou ku predĺženiu QT intervalu, u pacientov ktorí užívajú lieky predlžujúce QT interval (pozri časť 4.5), a u pacientov s nerovnováhou elektrolytov. Pred začiatkom liečby sa musí urobiť EKG a stanoviť hladina elektrolytov a musia sa pravidelne sledovať počas liečby (pozri časti 4.8 a 5.2).

Zvýšené hladiny amylázy a lipázy

U pacientov dostávajúcich inotuzumab ozogamicín boli hlásené zvýšené hladiny amylázy a lipázy (pozri časť 4.8).

U pacientov sa má sledovať zvýšenie hladín amylázy a lipázy. Možné hepatobiliárne ochorenie má vyhodnotiť a liečiť podľa bežnej klinickej praxe.

Imunizácia

Bezpečnosť imunizácie živými vírusovými očkovacími látkami počas alebo následne po liečbe BESPONSOU nebola študovaná. Vakcinácia živými vírusovými očkovacími látkami sa neodporúča aspoň
2 týždne pred začiatkom liečby BESPONSOU, počas liečby a kým nepríde k zotaveniu B lymfocytov po poslednom liečebnom cykle.

Pomocné látky

Obsah sodíka

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 mg inotuzumab ozogamicínu, t. j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

Tento liek možno ďalej pripraviť na podávanie pomocou roztokov s obsahom sodíka (pozri časti 4.2 a 6.6) a je potrebné to vziať do úvahy vo vzťahu k celkovému množstvu sodíka zo všetkých zdrojov, ktoré sa podajú pacientovi.

4.5 Liekové a iné interakcie

Neuskutočnili sa žiadne interakčné štúdie (pozri časť 5.2).

Na základe *in vitro* údajov nie je pravdepodobné, že by súčasné podávanie inotuzumab ozogamicínu s inhibítormi alebo induktormi cytochrómu P450 (CYP) alebo uridíndifosfátglukuronozyltransferázových (UGT) liek metabolizujúcich enzýmov menilo expozíciu N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu. Okrem toho nie je pravdepodobné, že by inotuzumab ozogamicín a N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid menili expozíciu substrátov CYP enzýmov, a že by N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid menil expozíciu substrátov enzýmov UGT alebo hlavných transportérov lieku.

U pacientov dostávajúcich inotuzumab ozogamicín bolo pozorované predĺženie QT intervalu (pozri časť 4.4). Preto je potrebné dôkladne zvážiť súčasné používanie inotuzumab ozogamicínu s liekmi, ktoré predlžujú QT interval alebo indukujú torsades de pointes. V prípade kombinácií týchto liekov sa má QT interval sledovať (pozri časti 4.4, 4.8 a 5.2).

4.6 Fertilita, gravidita a laktácia

Ženy vo fertilnom veku/antikoncepcia u mužov a žien
Ženy vo fertilnom veku počas používania BESPONSY sa majú vyhnúť otehotneniu.

Ženy majú používať účinnú antikoncepciu počas liečby BESPONSOU a aspoň 8 mesiacov po poslednej dávke. Muži s partnerkami vo fertilnom veku musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby BESPONSOU a aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke.

Gravidita

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o používaní inotuzumab ozogamicínu u gravidných žien. Na základe predklinických bezpečnostných nálezov môže inotuzumab ozogamicín pri podávaní gravidnej žene spôsobiť poškodenie embrya a plodu. Štúdie na zvieratách preukázali reprodukčnú toxicitu (pozri časť 5.3).

BESPONSA sa nesmie používať počas gravidity pokiaľ možný prínos pre matku neprevyšuje možné riziká pre plod. Gravidné ženy alebo pacientky, ktoré otehotneli počas liečby inotuzumab ozogamicínom, či liečení mužskí pacienti, ktorí sú partnermi gravidných žien, musia byť oboznámení s možnými rizikami pre plod.

Dojčenie

Nie sú k dispozícii žiadne údaje o prítomnosti inotuzumab ozogamicínu alebo jeho metabolitov v ľudskom mlieku, účinkoch na dojčené dieťa ani účinkoch na tvorbu mlieka. Kvôli možným nežiaducim reakciám u dojčených detí nesmú ženy počas liečby BESPONSOU a aspoň 2 mesiace po poslednej dávke dojčiť (pozri časť 5.3).

Fertilita

Na základe predklinických nálezov môže byť liečbou inotuzumab ozogamicínom narušená plodnosť u mužov a žien (pozri časť 5.3). O plodnosti u pacientov nie sú žiadne informácie. Muži aj ženy musia pred liečbou vyhľadať poradenstvo ohľadom zachovania plodnosti.

4.7 Ovplyvnenie schopnosti viesť vozidlá a obsluhovať stroje

BESPONSA môže mať stredne závažný vplyv na schopnosť viesť vozidlá a obsluhovať stroje. Pacienti môžu počas liečby BESPONSOU pociťovať únavu (pozri časť 4.8). Preto sa pri vedení vozidiel alebo obsluhe strojov odporúča opatrnosť.

4.8 Nežiaduce účinky

Súhrn bezpečnostného profilu

Najčastejšie (≥ 20 %) nežiaduce reakcie boli trombocytopénia (51 %), neutropénia (49 %), infekcia (48 %), anémia (36 %), leukopénia (35 %), únava (35 %), krvácanie (33 %), pyrexia (32 %), nevoľnosť (31 %), bolesť hlavy (28 %), febrilná neutropénia (26 %), zvýšená hladina transamináz (26 %), bolesť brucha (23 %), zvýšená hladina gama-glutamyltransferázy (21 %) a hyperbilirubinémia (21 %).

U pacientov, ktorí dostali BESPONSU boli najčastejšie (≥ 2 %) závažné nežiaduce reakcie infekcia (23 %), febrilná neutropénia (11 %), krvácanie (5 %), bolesť brucha (3 %), pyrexia (3 %), VOD/SOS (2 %) a únava (2 %).

Tabuľkový zoznam nežiaducich reakcií

Tabuľka 5 zobrazuje nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL,

ktorí dostávali BESPONSU.

Nežiaduce reakcie sú uvedené podľa triedy orgánových systémov (SOC) a kategórií frekvencie definovaných pomocou nasledujúceho dohovoru: veľmi časté (≥ 1/10), časté (≥ 1/100 až < 1/10), menej časté (≥ 1/1 000 až < 1/100), zriedkavé (≥ 1/10 000 až < 1/1 000), veľmi zriedkavé (< 1/10 000), neznáme (nemôžu byť určené z dostupných údajov). V každej skupine frekvencie sú nežiaduce reakcie uvedené v poradí klesajúcej závažnosti.

Tabuľka 5. Nežiaduce reakcie hlásené u pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekurzorov B-buniek, ktorí dostávali BESPONSU

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	**Veľmi časté**	**Časté**
Infekcie a nákazy	Infekcia (48 %)[a] (vrátane sepsy a bakteriémie [17 %], hubovej infekcie [9 %], infekcie dolných dýchacích ciest [12 %], infekcie horných dýchacích ciest [12 %], bakteriálnej infekcie [1 %], vírusovej infekcie [7 %], infekcie gastrointestinálneho traktu [4 %], kožnej infekcie [4 %])	
Poruchy krvi a lymfatického systému	Febrilná neutropénia (26 %) Neutropénia (49 %) Trombocytopénia (51 %) Leukopénia (35 %) Lymfopénia (18 %) Anémia (36 %)	Pancytopénia[b] (2 %)
Poruchy imunitného systému		Precitlivenosť (1 %)
Poruchy metabolizmu a výživy	Znížená chuť do jedla (12 %)	Syndróm nádorového rozpadu (2 %) Hyperurikémia (4 %)
Poruchy nervového systému	Bolesť hlavy (28 %)	
Poruchy ciev	Krvácanie[c] (33 %) (vrátane krvácania v centrálnom nervovom systéme [1 %], krvácania v hornej časti gastrointestinálneho traktu [6 %], krvácania v dolnej časti gastrointestinálneho traktu [4 %], epistaxy [15 %])	
Poruchy gastrointestinálneho traktu	Bolesť brucha (23 %) Vracanie (15 %) Hnačka (17 %) Nevoľnosť (31 %) Stomatitída (13 %) Zápcha (17 %)	Ascites (4 %) Abdominálna distenzia (6 %)
Poruchy pečene a žlčových ciest	Hyperbilirubinémia (21 %) Zvýšené hladiny transamináz (26 %) Zvýšená hladina GMT (21 %)	VOD/SOS (3 % [pred HSCT][d])
Celkové poruchy a reakcie v mieste podania	Pyrexia (32 %) Únava (35 %) Zimnica (11 %)	

Trieda orgánových systémov podľa databázy MedDRA	Veľmi časté	Časté
Laboratórne a funkčné vyšetrenia	Zvýšená hladina alkalickej fosfatázy (13 %)	Predĺženie QT intervalu na EKG (1 %) Zvýšená hladina amylázy (5 %) Zvýšená hladina lipázy (9 %)
Úrazy, otravy a komplikácie liečebného postupu	Reakcia súvisiaca s infúziou (10 %)	

Nežiaduce reakcie zahŕňali udalosti z akejkoľvej príčiny, ktoré vznikli počas liečby, počnúc 1. dňom 1. cyklu alebo po ňom, končiac 42 dní od poslednej dávky BESPONSY, avšak pred začiatkom novej protinádorovej liečby (vrátane HSCT).
Preferované termíny sa získali použitím slovníka medicínskej terminológie pre regulačné činnosti (Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA) verzie 19.1.
Skratky: ALL = akútna lymfoblastová leukémia; VOD/SOS = venookluzívna choroba pečene/sínusoidný obštrukčný syndróm; EKG = elektrokardiogram; GMT = gamaglutamyltransferáza; HSCT = transplantácia hematopoetických kmeňových buniek.

[a] Infekcia tiež zahŕňa iné typy infekcie (11 %). Poznámka: pacienti mohli mať > 1 typ infekcie.
[b] Pancytopénia zahŕňa nasledujúce hlásené preferované termíny: zlyhanie kostnej drene, febrilná aplázia kostnej drene a pancytopénia.
[c] Krvácanie tiež zahŕňa iné typy krvácania (17 %). Poznámka: pacienti mohli mať > 1 typ krvácania.
[d] VOD/SOS zahŕňa 1 ďalšieho pacienta s VOD, ktorá sa objavila 56. deň bez zásahu HSCT. VOD/SOS boli hlásené aj u 18 pacientov po nasledujúcej HSCT.

Popis vybraných nežiaducich reakcií

Hepatotoxicita vrátane VOD/SOS

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli VOD/SOS hlásené u 23 (14 %) pacientov vrátane 5 (3 %) pacientov počas podávania skúšanej liečby alebo počas sledovania bez intervencie v zmysle HSCT. Zo 79 pacientov, ktorí pokračovali následnou HSCT (z ktorých 8 dostalo ďalšiu záchrannú liečbu po liečbe BESPONSOU pred pokračovaním HSCT), boli VOD/SOS hlásené u 18 (23 %) pacientov. Päť z 18 prípadov VOD/SOS, ktoré nastali po HSCT, bolo smrteľných (pozri časť 5.1).

VOD/SOS boli hlásené až do 56 dní po poslednej dávke inotuzumab ozogamicínu bez intervencie v zmysle HSCT. Medián času od HSCT do nástupu VOD/SOS bol 15 dní (rozsah: 3 – 57 dní). Z 5 pacientov, u ktorých došlo k VOD/SOS počas liečby inotuzumab ozogamicínom, ale bez intervencie v zmysle HSCT, 2 pacienti podstúpili HSCT aj pred liečbou BESPONSOU.

U pacientov, ktorí po liečbe BESPONSOU pokračovali HSCT, boli VOD/SOS hlásené u 5/11 (46 %) pacientov, ktorí podstúpili HSCT pred aj po liečbe BESPONSOU a u 13/68 (19 %) pacientov, ktorí podstúpili HSCT len po liečbe BESPONSOU.

Pokiaľ ide o iné rizikové faktory, boli VOD/SOS hlásené u 6/11 (55 %) pacientov, ktorí dostali prípravný režim pred HSCT obsahujúci 2 alkylačné látky, a u 9/53 (17 %) pacientov, ktorí dostali prípravný režim pred HSCT obsahujúci 1 alkylačnú látku, u 7/17 (41 %) pacientov vo veku ≥ 55 rokov a u 11/62 (18 %) pacientov vo veku < 55 rokov, u 7/12 (58 %) pacientov s hladinou bilirubínu v sére ≥ ULN pred HSCT a u 11/67 (16 %) pacientov s hladinou bilirubínu v sére < ULN pred HSCT.

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) bola hlásená hyperbilirubinémia u 35 (21 %) pacientov a zvýšená hladina transamináz u 43 (26 %) pacientov. Hyperbilirubinémia stupňa ≥ 3 a zvýšené hladiny transamináz boli hlásené u 9 (6 %), resp. 11 (7 %) pacientov. Medián času do nástupu hyperbilirubinémie a zvýšenej hladiny transamináz bol 73 dní, resp. 29 dní.

Klinické opatrenia v prípade hepatotoxicity vrátane VOD/SOS, pozri časť 4.4.

Myelosupresia/cytopénie

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli hlásené trombocytopénia a neutropénia u 83 (51 %), resp. 81 (49 %) pacientov. Trombocytopénia a neutropénia stupňa 3 boli hlásené u 23 (14 %), resp. u 33 (20 %) pacientov. Trombocytopénia a neutropénia stupňa 4 boli hlásené u 46 (28 %), resp. u 45 (27 %) pacientov. Febrilná neutropénia, ktorá môže byť život ohrozujúca, bola hlásená u 43 (26 %) pacientov.

Klinické opatrenia v prípade myelosupresie/cytopénií, pozri časť 4.4.

Infekcie

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli infekcie vrátane závažných infekcií, z ktorých niektoré boli život ohrozujúce alebo smrteľné, hlásené u 79 (48 %) pacientov. Frekvencie konkrétnych infekcií boli: sepsa a bakteriémia (17 %), infekcia dolných dýchacích ciest (12 %), infekcia horných dýchacích ciest (12 %), mykotická infekcia (9 %), vírusová infekcia (7 %), infekcia gastrointestinálneho traktu (4 %), kožná infekcia (4 %) a bakteriálna infekcia (1 %). Smrteľné infekcie vrátane pneumónie, neutropenickej sepsy, sepsy, septického šoku a pseudomonádovej sepsy boli hlásené u 8 (5 %) pacientov.

Klinické opatrenia v prípade infekcií, pozri časť 4.4.

Krvácanie/hemorágia

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli krvácavé/hemoragické príhody, väčšinou miernej závažnosti, hlásené u 54 (33 %) pacientov. Frekvencie konkrétnych krvácavých/hemoragických príhod takéto: epistaxa (15 %), krvácanie v hornej časti gastrointestinálneho traktu (6 %), krvácanie v dolnej časti gastrointestinálneho traktu (4 %) a krvácanie v centrálnej nervovej sústave (CNS) (1 %). Krvácavé/hemoragické príhody stupňa 3/4 boli hlásené u 8/164 (5 %) pacientov. Bola hlásená jedna krvácavá/hemoragická príhoda stupňa 5 (vnútrobrušná hemorágia).

Klinické opatrenia v prípade krvácavých/hemoragických príhod, pozri časť 4.4.

Reakcie súvisiace s infúziou

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli reakcie súvisiace s infúziou hlásené u 17 (10 %) pacientov. Všetky udalosti mali závažnosť stupňa ≤ 2. Reakcie súvisiace s infúziou všeobecne vznikli počas 1. cyklu a krátko po konci infúzie inotuzumab ozogamicínu a odzneli spontánne alebo pomocou klinických opatrení.

Klinické opatrenia v prípade reakcií súvisiacich s infúziou, pozri časť 4.4.

Syndróm nádorového rozpadu (TLS)

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) bol TLS, ktorý môže byť život ohrozujúci alebo smrteľný, hlásený u 4/164 (2 %) pacientov. TLS stupňa 3/4 bol hlásený u 3 (2 %) pacientov. TLS vznikol krátko po skončení infúzie inotuzumab ozogamicínu a odznel po klinických opatreniach.

Klinické opatrenia v prípade TLS, pozri časť 4.4.

Predĺženie QT intervalu

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli maximálne predĺženia QT intervalu upravené podľa frekvencie srdca pomocou Fridericiovho vzorca (QTcF) ≥ 30 ms a ≥ 60 ms od počiatočnej hodnoty namerané u 30/162 (19 %), resp. 4/162 (3 %) pacientov. Predĺženie QTcF intervalu o > 450 ms bolo pozorované u 26/162 (16 %) pacientov. Žiadni pacienti nemali predĺženie QTcF intervalu o > 500 ms.

Predĺženie QT intervalu stupňa 2 bolo hlásené u 2/164 (1 %) pacientov. Neboli hlásené žiadne predĺženia intervalu QT stupňa ≥ 3 ani príhody torsades de pointes.

Pravidelné sledovanie EKG a hladiny elektrolytov, pozri časť 4.4.

Zvýšené hladiny amylázy a lipázy

V pivotnom klinickom skúšaní (N = 164) boli zvýšenia hladín amylázy a lipázy hlásené u 8 (5 %), resp. 15 (9 %) pacientov. Zvýšenia hladín amylázy a lipázy stupňa ≥ 3 boli hlásené u 3 (2 %), resp. 7 (4 %) pacientov.

Pravidelné sledovanie zvýšených hladín amylázy a lipázy, pozri časť 4.4.

Imunogenicita

V klinických skúšaniach inotuzumab ozogamicínu u dospelých pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL malo 7/236 (3 %) pacientov pozitívny test na protilátky proti inotuzumab ozogamicínu (antidrug antibodies; ADA). Žiadni pacienti nemali pozitívny test na neutralizačné ADA. U pacientov s pozitívnym testom na ADA nebol na základe populačnej farmakokinetickej analýzy pozorovaný žiadny účinok na klírens BESPONSY. Počet pacientov pozitívnych na ADA bol príliš nízky, aby bolo možné hodnotiť vplyv ADA na účinnosť a bezpečnosť.

V klinickom skúšaní ITCC-059 inotuzumab ozogamicínu u pediatrických pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL (N = 51) bola incidencia ADA proti inotuzumab ozogamicínu 0 %.

Pediatrická populácia

BESPONSA sa hodnotila u 53 pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 a < 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekurzorov CD22-pozitívnych B-buniek v klinickom skúšaní ITCC-059 (pozri časť 5.1).

Najčastejšími nežiaducimi reakciami (> 30 %) v pediatrickom klinickom skúšaní ITCC-059 boli trombocytopénia (60 %), pyrexia (52 %), anémia (48 %), vracanie (48 %), neutropénia (44 %), infekcia (44 %), hemorágia (40 %), febrilná neutropénia (32 %), nevoľnosť (32 %), bolesť brucha (32 %) v kohorte fázy 1 a pyrexia (46 %), trombocytopénia (43 %), anémia (43 %), vracanie (43 %), neutropénia (36 %), leukopénia (36 %), nevoľnosť (32 %), infekcia (32 %), zvýšená hladina transaminázy (32 %) a hemorágia (32 %) v kohorte fázy 2.

V kohorte fázy 1 mali 2/25 (8,0 %) pacienti VOD (ani jeden nedostal transplantát) a v kohorte fázy 2 mali 6/28 (21,4 %) pacienti VOD s podielom VOD po HSCT 5/18 (27,8 % [95 % CI: 9,69 - 53,48]). V kohorte fázy 1 podstúpilo následnú HSCT 8/25 pacientov (32 %) a v kohorte fázy 2 podstúpilo následnú HSCT 18/28 pacientov (64 %). Miera nerelapsovej mortality po HSCT bola 2/8 (25 %) v kohorte fázy 1 a 5/18 (28 %) v kohorte fázy 2.

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie

Hlásenie podozrení na nežiaduce reakcie po registrácii lieku je dôležité. Umožňuje priebežné monitorovanie pomeru prínosu a rizika lieku. Od zdravotníckych pracovníkov sa vyžaduje, aby hlásili akékoľvek podozrenia na nežiaduce reakcie na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V.

4.9 Predávkovanie

V klinických skúšaniach u pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL boli maximálne jednorazové a viacnásobné dávky inotuzumab ozogamicínu 0,8 mg/m^2, resp. 1,8 mg/m^2 na cyklus, podané ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,8 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2) (pozri časť 4.2). Predávkovania môžu viesť k nežiaducim reakciám, ktoré sú rovnaké ako reakcie pozorované pri odporúčanej liečebnej dávke (pozri časť 4.8).

V prípade predávkovania sa musí infúzia dočasne prerušiť a pacientov je potrebné sledovať ohľadom pečeňovej a hematologickej toxicity (pozri časť 4.2). Keď všetky toxicity odznejú, je potrebné zvážiť opätovné začatie podávania BESPONSY v správnej liečebnej dávke.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: Cytostatiká a imunomodulátory, monoklonálne protilátky a konjugáty protilátky s liečivom, inhibítory CD22 (diferenciačný antigén 22), ATC kód: L01FB01.

Mechanizmus účinku

Inotuzumab ozogamicín je ADC zložený z monoklonálnej protilátky cielenej proti CD22, ktorá je kovalentne viazaná na N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid. Inotuzumab je humanizovaná protilátka imunoglobulínu triedy G podtypu 4 (IgG4), ktorá špecificky rozpoznáva ľudský antigén CD22. Malá molekula, N-acetyl-gama-kalicheamicín, je cytotoxický produkt.

N-acetyl-gama-kalicheamicín je kovalentne viazaný na protilátku pomocou linkera štiepiteľného kyselinou. Predklinické údaje ukazujú, že protinádorová aktivita BESPONSY je spôsobená väzbou ADC na nádorové bunky exprimujúce CD22 s následnou internalizáciou komplexu ADC-CD22 a uvoľnením N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu vo vnútri bunky hydrolytickým štiepením linkera. Aktivácia N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu indukuje zlomy v dvojvláknovej DNA a následne indukciu zastavenia bunkového cyklu a apoptotickú bunkovú smrť.

Klinická účinnosť a bezpečnosť

Pacienti s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL, ktorí predtým mali podané 1 alebo 2 liečebné režimy na liečbu ALL – Klinické skúšanie 1

Bezpečnosť a účinnosť BESPONSY u pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou CD22-pozitívnou ALL sa hodnotili v otvorenom medzinárodnom multicentrickom klinickom skúšaní fázy 3 (Klinické skúšanie 1), v ktorom boli pacienti randomizovaní tak, že dostávali BESPONSU (N = 164 [164 bolo liečených]) alebo chemoterapiu podľa voľby skúšajúceho lekára (N=162 [143 bolo liečených]), konkrétne fludarabín plus cytarabín plus faktor stimulujúci kolónie granulocytov (FLAG) (N = 102 [93 bolo liečených]), mitoxantrón/cytarabín (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 bolo liečených]) alebo vysokú dávku cytarabínu (HIDAC) (N = 22 [17 bolo liečených]).

Vhodní pacienti boli vo veku ≥ 18 rokov s Philadelphia chromozómom negatívnym (Ph-) alebo pozitívnym (Ph+) relapsujúcou alebo refraktérnou CD22-pozitívnou ALL z prekurzorov B-buniek.

Expresia CD22 bola hodnotená prietokovou cytometriou z aspirátov kostnej drene. U pacientov s nedostatočnou vzorkou z aspirátu kostnej drene sa hodnotila vzorka periférnej krvi. Alternatívne sa u pacientov s nevhodným aspirátom kostnej drene a nedostatkom cirkulujúcich blastov expresia CD22 hodnotila imunohistochemickými metódami.

V klinickom skúšaní bola citlivosť niektorých lokálne použitých testov nižšia ako citlivosť testu použitého v centrálnom laboratóriu. Preto sa majú používať iba validované testy s preukázanou vysokou citlivosťou.

Všetci pacienti museli mať ≥ 5 % blastov v kostnej dreni a predtým podstúpiť 1 alebo 2 indukčné chemoterapeutické režimy na liečbu ALL. Pacienti s Ph+ ALL z prekurzorov B-buniek museli predtým zlyhať na liečbe aspoň jedným druho- alebo treťogeneračným TKI a štandardnou chemoterapiou. Tabuľka 1 (pozri časť 4.2) zobrazuje režimy dávkovania použité na liečbu pacientov.

Primárne ukazovatele boli CR/CRi, hodnotené zaslepeným spôsobom nezávislou posudkovou komisiou (EAC), a celkové prežívanie (OS). Sekundárne ukazovatele zahŕňali negativitu MRD, trvanie remisie (DoR), frekvenciu HSCT a prežívanie bez progresie ochorenia (PFS). Primárna analýza CR/CRi a negativity MRD sa vykonala u počiatočných 218 randomizovaných pacientov a analýza OS, PFS, DoR a frekvencie HSCT sa vykonala u všetkých 326 randomizovaných pacientov.

Spomedzi všetkých 326 randomizovaných pacientov (ITT populácia) absolvovalo 215 (66 %) pacientov 1 predchádzajúci liečebný režim a 108 (33 %) pacientov 2 predchádzajúce liečebné režimy v liečbe ALL. Medián veku bol 47 rokov (rozsah: 18 – 79 rokov), u 206 (63 %) pacientov trvala prvá remisia < 12 mesiacov a 55 (17 %) pacientov podstúpilo HSCT predtým, ako dostali BESPONSU alebo chemoterapiu podľa výberu skúšajúceho lekára. Vstupné demografické parametre a charakteristiky ochorenia boli v 2 liečebných skupinách približne vyvážené. Celkovo malo 276 (85 %) pacientov Ph- ALL. Zo 49 (15 %) pacientov s Ph+ ALL nedostali 4 pacienti predchádzajúci TKI, 28 pacientov dostalo 1 predchádzajúci TKI a 17 pacientov dostalo 2 predchádzajúce TKI. Dasatinib bol najčastejšie podávaným TKI (42 pacientov), po ňom nasledoval imatinib (24 pacientov).

Východiskové charakteristiky u 218 iniciálne randomizovaných pacientov boli podobné.

Z 326 pacientov (ITT populácia) boli u 253 pacientov vzorky hodnotiteľné na CD22 lokálnym aj centrálnym laboratórnym testovaním. Na začiatku liečby malo 231/253 (91,3%) pacientov na základe centrálneho testovania a 130/253 (51,4 %) pacientov na základe lokálneho testovania ≥ 70 % CD22-pozitívnych leukemických blastov.

Tabuľka 6 zobrazuje výsledky účinnosti z tohto klinického skúšania.

Tabuľka 6.Klinické skúšanie 1: Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekurzorov B-buniek, ktorí podstúpili 1 alebo 2 liečebné režimy v liečbe ALL

	BESPONSA (N = 109)	**HIDAC, FLAG alebo MXN/Ara-C (N = 109)**
CR[a]/ CRi[b]; n (%) [95 % CI]	88 (80,7 %) [72,1 % – 87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0 % – 38,8 %]
	2-stranná p-hodnota < 0,0001	
CR[a]; n (%) [95 % CI]	39 (35,8 %) [26,8 % – 45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 % – 25,9 %]
	2-stranná p-hodnota = 0,0022	
CRi[b]; n (%) [95 % CI]	49 (45,0 %) [35,4 % – 54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 % – 19,5 %]
	2-stranná p-hodnota < 0,0001	
Negativita MRD[c] u pacientov, ktorí dosiahli CR/CRi; frekvencia[d] (%) [95 % CI]	69/88 (78,4 %) [68,4 % – 86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 % – 46,7 %]
	2-stranná p-hodnota < 0,0001	

	BESPONSA (N = 164)	HIDAC, FLAG alebo MXN/Ara-C (N = 162)
Medián OS; mesiace [95 % CI]	7,7 [6,0 až 9,2]	6,2 [4,7 až 8,3]
	Miera rizika [95 % CI] = 0,751 [0,588 – 0,959] 2-stranná p-hodnota = 0,0210	
Medián PFS[e,f]; mesiace [95 % CI]	5,0 [3,9 – 5,8]	1,7 [1,4 – 2,1]
	Miera rizika [95 % CI] = 0,450 [0,348 – 0,581] 2-stranná p-hodnota < 0,0001	
Medián DoR[g]; mesiace [95 % CI]	3,7[2,8 až 4,6]	0,0 [–,–]
	Miera rizika [95 % CI] = 0,471 [0,366 – 0,606] 2-stranná p-hodnota < 0,0001	

Skratky: ALL = akútna lymfoblastová leukémia; ANC = absolútny počet neutrofilov; Ara-C = cytarabín; CI = interval spoľahlivosti; CR = úplná remisia; CRi = úplná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu; DoR = trvanie remisie; EAC = komisia pre posúdenie ukazovateľov; FLAG = fludarabín + cytarabín + faktor stimulujúci kolónie granulocytov; HIDAC = vysoká dávka cytarabínu; HSCT = transplantácia hematopoetických kmeňových buniek; ITT = snaha liečiť; MRD = minimálne reziduálne ochorenie; MXN = mitoxantrón; N/n = počet pacientov; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie.

[a] CR, podľa EAC, bola definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni a neprítomnosťou leukemických blastov v periférnej krvi, s úplným obnovením periférneho krvného obrazu (krvné doštičky ≥ 100 × 10^9/l a ANC ≥ 1 × 10^9/l) a vyliečením akéhokoľvek extramedulárneho ochorenia.

[b] CRi, podľa EAC, bola definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni a neprítomnosťou leukemických blastov v periférnej krvi, s čiastočným obnovením krvného obrazu (krvné doštičky < 100 × 10^9/l a/alebo ANC < 1 × 10^9/l) a vyliečením akéhokoľvek extramedulárneho ochorenia.

[c] Negativita MRD bola definovaná prietokovou cytometriou ako leukemické bunky pozostávajúce z < 1 × 10^{-4} (< 0,01 %) jadrových buniek kostnej drene.

[d] Frekvencia bola definovaná ako počet pacientov, ktorí dosiahli negativitu MRD vydelenú celkovým počtom pacientov, ktorí dosiahli CR/CRi podľa EAC.

[e] PFS bolo definované ako čas od dátumu randomizácie do najskoršieho dátumu nasledujúcich udalostí: úmrtie, progresia ochorenia (vrátanie objektívnej progresie, relapsu z CR/CRi, ukončenia liečby kvôli celkovému zhoršeniu zdravotného stavu) a začiatok novej indukčnej liečby alebo poliečebnej HSCT bez dosiahnutia CR/CRi.

[f] V štandardnej definícii PFS, definovanej ako čas od dátumu randomizácie do najskoršieho dátumu nasledujúcich udalostí: úmrtie, progresia ochorenia (vrátane objektívnej progresie a relapsu z CR/CRi), bolo HR 0,568 (2-stranná p-hodnota = 0,0002) a medián PFS bol 5,6 mesiacov pri BESPONSE a 3,7 mesiacov pri chemoterapií podľa výberu skúšajúceho lekára.

[g] Trvanie remisie bolo definované ako čas od prvej odpovede CR[a] alebo CRi[b] podľa hodnotenia skúšajúceho lekára do dátumu udalosti PFS alebo dátumu cenzúry, ak nebola zdokumentovaná žiadna udalosť PFS. Analýza bola založená na populácii ITT, pričom bolo pacientom bez remisie pripísané trvanie nula a bolo považované za udalosť.

Z 218 počiatočne randomizovaných pacientov 64/88 (73 %) a 21/88 (24 %) odpovedajúcich pacientov podľa EAC dosiahlo CR/CRi v 1., resp. 2. cykle v ramene s BESPONSOU. Žiadni ďalší pacienti nedosiahli CR/CRi po 3. cykle v ramene BESPONSY.

Výsledky CR/CRi a negativity MRD u 218 počiatočne randomizovaných pacientov boli v súlade s výsledkami pozorovanými u všetkých 326 randomizovaných pacientov.

U všetkých 326 randomizovaných pacientov bola pravdepodobnosť prežívania po 24 mesiacoch 22,8 % v ramene BESPONSY a 10 % v ramene chemoterapie podľa výberu skúšajúceho lekára.

Následnú HSCT malo celkovo 79/164 (48,2 %) pacientov v ramene s BESPONSOU a 36/162 (22,2 %) pacientov v ramene s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára, vrátane 70 pacientov v ramene s BESPONSOU a 18 pacientov v ramene s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára, ktorí priamo pokračovali HSCT. U pacientov, ktorí priamo pokračovali HSCT, bol medián obdobia medzi poslednou dávkou inotuzumab ozogamicínu a HSCT 4,8 týždňov (rozsah: 1 - 19 týždňov). Zlepšenie OS v ramene s BESPONSOU oproti ramenu s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho

lekára bolo pozorované u pacientov, ktorí podstúpili HSCT. Hoci došlo k vyššej frekvencii skorých úmrtí po HSCT (v 100. deň) v ramene s BESPONSOU, boli prítomné dôkazy prínosu BESPONSY pre neskoré prežívanie. U pacientov, ktorí podstúpili následnú HSCT, bol medián OS 11,9 mesiacov (95 % CI: 9,2; 20,6) v ramene s BESPONSOU v porovnaní s 19,8 mesiacov (95 % CI: 14,6; 26,7) v ramene s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára. V 24. mesiaci bola pravdepodobnosť prežívania v ramene s BESPONSOU 38,0 % (95 % CI: 27,4; 48,5) oproti 35,5 % (95 % CI: 20,1; 51,3) v ramene s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára. Navyše, v ramene s BESPONSOU bola v 24. mesiaci pravdepodobnosť prežívania u pacientov, ktorí podstúpili následnú HSCT 38,0 % (95 % CI: 27,4; 48,5) v porovnaní s 8,0 % (95 % CI: 3,3; 15,3) u pacientov, ktorí nepodstúpili následnú HSCT.

BESPONSA zlepšila OS v porovnaní s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára pri všetkých stratifikačných faktoroch vrátane trvania prvej remisie ≥ 12 mesiacov,1 záchrannej liečby a veku pri randomizácii < 55 rokov. Taktiež bola pozorovaná tendencia k lepšiemu OS pri liečbe BESPONSOU u pacientov s inými prognostickými faktormi (na základe výskumných analýz) Ph^-, bez predchádzajúcej HSCT, ≥ 90 % CD22-pozitívnych leukemických blastov na počiatku, žiadne periférne blasty na počiatku a počiatočná hladina hemoglobínu ≥ 10 g/dl). Pacienti s prestavbami génu leukémie zmiešaných línií (MLL) vrátane t (4;11), ktorí majú pred liečbou vo všeobecnosti nižšiu expresiu CD22, mali po liečbe BESPONSOU alebo chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára horšie výsledky OS.

U výsledkov hlásených pacientmi boli v prospech BESPONSY väčšina skóre funkčnosti a skóre príznakov, v porovnaní s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára. Výsledky hlásené pacientmi, hodnotené pomocou základného dotazníka kvality života Európskej organizácie pre výskum a liečbu rakoviny (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire, EORTC QLQ-C30), boli významne lepšie v ramene s BESPONSOU podľa odhadovaného priemerného skóre po počiatku (BESPONSA, resp. chemoterapia podľa výberu skúšajúceho lekára) pri plnení role (64,7 oproti 53,4; zlepšenie nízkeho stupňa), fyzickej funkčnosti (75,0 oproti 68,1; zlepšenie nízkeho stupňa), sociálnom fungovaní (68,1 oproti 59,8; zlepšenie stredného stupňa) a strate chuti do jedla (17,6 oproti 26,3; zlepšenie nízkeho stupňa) v porovnaní s chemoterapiou podľa výberu skúšajúceho lekára. U odhadovaných priemerných skóre po počiatku bola prítomná tendenciav prospech BESPONSYzlepšenie nízkeho stupňa, (BESPONSA, resp. výber skúšajúceho lekára) v celkovom zdravotnom stave/kvalite života (QoL) (62,1 oproti 57,8), kognitívnej funkčnosti (85,3 oproti 82,5), dýchavičnosti (14,7 oproti 19,4), hnačke (5,9 oproti 8,9), únave (35,0 oproti 39,4). U odhadovaných priemerných skóre po počiatku z dotazníka EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) bola prítomná tendencia v prospech BESPONSY (BESPONSA, resp. chemoterapia podľa výberu skúšajúceho lekára) v indexe EQ-5D (0,80 oproti 0,76; minimálny dôležitý rozdiel pri nádore = 0,06).

Pacienti s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL, ktorí predtým mali 2 alebo viac liečebných režimov v liečbe ALL – Klinické skúšanie 2

Bezpečnosť a účinnosť BESPONSY sa hodnotili v jednoramennom otvorenom multicentrickom klinickom skúšaní vo fáze 1/2 (Klinické skúšanie 2). Vhodní pacienti mali ≥ 18 rokov a relapsujúcu alebo refraktérnu ALL z prekurzorov B-buniek.

Z 93 vyšetrených pacientov bol 72 pacientom priradený skúšaný liek a boli liečení BESPONSOU. Medián veku bol 45 rokov (rozsah: 20 – 79 rokov); 76,4% bola podávaná ≥ 2 záchranná liečba; 31,9 % podstúpilo predchádzajúcu HSCT a 22,2 % bolo Ph+. Najčastejšie dôvody pre prerušenie liečby boli: progresia/relaps ochorenia (30 [41,7 %)], rezistencia ochorenia (4 [5,6 %]); HSCT (18 [25,0 %]) a nežiaduce udalosti (13 [18,1 %]).

V časti fázy 1 klinického skúšania dostalo 37 pacientov BESPONSU v celkovej dávke 1,2 mg/m^2 (N = 3), 1,6 mg/m^2 (N = 12) alebo 1,8 mg/m^2 (N = 22). Odporúčaná dávka BESPONSY bola stanovená na 1,8 mg/m^2/cyklus podaná v dávke 0,8 mg/m^2 v 1. deň a 0,5 mg/m^2 v 8. deň a 15. deň pri 28-dňovom cykle s redukciou dávky po dosiahnutí CR/CRi.

V časti fázy 2 klinického skúšania mali mať pacienti predtým najmenej 2 liečebné režimy v liečbe ALL a u pacientov s Ph+ ALL z B-buniek musela zlyhať liečba aspoň 1 TKI. Z 9 pacientov s Ph+ ALL z B-buniek dostával predtým 1 pacient 1 TKI a 1 pacient nedostával predtým žiaden TKI.

Tabuľka 7 zobrazuje výsledky účinnosti z tohto klinického skúšania.

Tabuľka 7. Klinické skúšanie 2: Výsledky účinnosti u pacientov vo veku ≥ 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekurzorov B-buniek, ktorí podstúpili 2 alebo viaceré liečebné režimy v liečbe ALL

	BESPONSA (N = 35)
CR[a]/CRi[b]; n (%) [95 % CI]	24 (68,6 %) [50,7 % – 83,2 %]
CR[a]; n (%) [95 % CI]	10 (28,6 %) [14,6 % – 46,3 %]
CRi[b]; n (%) [95 % CI]	14 (40,0 %) [23,9 % – 57,9 %]
Medián DoR[f]; mesiace [95 % CI]	2,2 [1,0 až 3,8]
Negativita MRD[c] u pacientov dosahujúcich CR/CRi; frekvencia[d] (%) [95 % CI]	18/24 (75 %) [53,3 % – 90,2 %]
Medián PFS[e]; mesiace [95 % CI]	3,7 [2,6 až 4,7]
Medián OS; mesiace [95 % CI]	6,4 [4,5 až 7,9]

Skratky: ALL = akútna lymfoblastová leukémia; ANC = absolútny počet neutrofilov; CI = interval spoľahlivosti; CR = úplná remisia; CRi = úplná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu; DoR = trvanie remisie; HSCT = transplantácia hematopoetických kmeňových buniek; MRD = minimálne reziduálne ochorenie; N/n = počet pacientov; OS = celkové prežívanie; PFS = prežívanie bez progresie.
[a, b, c, d, e, f] Definícia, pozri Tabuľku 6 (s výnimkou toho, že CR/CRi nebola hodnotená EAC v klinickom skúšaní 2)

V časti fázy 2 klinického skúšania podstúpilo 8/35 (22, 9 %) pacientov následnú HSCT.

Pediatrická populácia

Klinické skúšanie ITCC-059 sa uskutočnilo v súlade so schváleným výskumným pediatrickým plánom (pozri časť 4.2 pre informácie o pediatrickom používaní).

Klinické skúšanie ITCC-059 bolo multicentrické, nezaslepené klinické skúšanie fázy 1/2 s jedným ramenom, ktoré sa uskutočnilo u 53 pediatrických pacientov vo veku ≥ 1 a < 18 rokov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL z prekurzorov CD22-pozitívnych B-buniek, aby sa stanovila odporúčaná dávka pre fázu 2 (fázu 1) a podrobnejšie vyhodnotila účinnosť, bezpečnosť a znášanlivosť vybranej dávky BESPONSY ako monoterapie (fáza 2). Klinické skúšanie hodnotilo aj farmakokinetiku a farmakodynamiku BESPONSY ako monoterapie (pozri časť 5.2).

V kohorte fázy 1 (N = 25) sa skúmali dve dávky (počiatočná dávka 1,4 mg/m^2 na cyklus a počiatočná dávka 1,8 mg/m^2 na cyklus). V kohorte fázy 2 (N = 28) boli pacienti liečení počiatočnou dávkou 1,8 mg/m^2 na cyklus (1. deň 0,8 mg/m^2, 8. deň a 15. deň 0,5 mg/m^2), po ktorej u pacientov v remisii nasledovalo zníženie dávky na 1,5 mg/m^2 na cyklus. V oboch kohortách pacienti dostali medián 2 cyklov liečby (rozsah: 1 až 4 cykly). V kohorte fázy 1 bol medián veku 11 rokov (rozsah: 1 až 16 rokov) a 52 % pacientov malo druhú alebo ďalšiu relapsujúcu ALL z prekurzorov B-buniek. V kohorte fázy 2 bol medián veku 7,5 roku (rozsah: 1 až 17 rokov) a 57 % pacientov malo druhú alebo ďalšiu relapsujúcu ALL z prekurzorov B-buniek.

Účinnosť sa hodnotila na základe objektívnej miery odpovede (Objective Response Rate, ORR) definovanej ako podiel pacientov s CR + CRp + CRi. V kohorte fázy 1 malo 20/25 (80 %) pacientov

CR, ORR bola 80 % (95 % CI: 59,3 – 93,2) a medián trvania odpovede (Duration of Response, DoR) bol 8,0 mesiaca (95 % CI: 3,9 – 13,9). V kohorte fázy 2 malo 18/28 (64 %) pacientov CR, ORR bola 79 % (95 % CI: 59,0 – 91,7) a DoR bol 7,6 mesiaca (95 % CI: 3,3 – NE (not evaluable)). Následnú HSCT podstúpilo 8/25 pacientov (32 %) v kohorte fázy 1 a 18/28 pacientov (64 %) v kohorte fázy 2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

U pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL liečených inotuzumab ozogamicínom v odporúčanej počiatočnej dávke 1,8 mg/m^2/cyklus (pozri časť 4.2), bola ustálená expozícia dosiahnutá do 4. cyklu. Priemerná (SD) maximálna koncentrácia (C_{max}) inotuzumab ozogamicínu v sére bola 308 ng/ml (362). Priemerná (SD) simulovaná celková plocha pod krivkou koncentrácia-čas (AUC) na cyklus bola v ustálenom stave 100 µg•h/ml (32,9).

Distribúcia

In vitro sa približne 97 % N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu naviaže na proteíny ľudskej plazmy . *In vitro* je N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid substrátom P-glykoproteínu (P-gp). U ľudí bol celkový distribučný objem inotuzumab ozogamicínu približne 12 l.

Biotransformácia

In vitro bol N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid primárne metabolizovaný neenzymatickou redukciou. U ľudí boli hladiny N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazidu v sére typicky pod limitom kvantifikácie (50 pg/ml), ale u niektorých pacientov sa sporadicky vyskytli merateľné hladiny nekonjugovaného kalicheamicínu do 276 pg/ml.

Eliminácia

Farmakokinetika inotuzumab ozogamicínu bola dobre charakterizovaná pomocou 2-kompartmentového modelu s lineárnymi a časovo závislými komponentmi klírensu. U 234 pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL bol klírens inotuzumab ozogamicínu v ustálenom stave 0,0333 l/h a polčas terminálnej eliminácie ($t_{½}$) na konci 4. cyklu bol približne 12,3 dňa. Po podaní viacerých dávok sa medzi 1. a 4. cyklom pozorovala 5,3-násobná akumulácia inotuzumab ozogamicínu.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 765 pacientov sa zistilo, že plocha telesného povrchu významne ovplyvňuje dispozíciu inotuzumab ozogamicínu. Dávka inotuzumab ozogamicínu sa podáva na základe plochy telesného povrchu (pozri časť 4.2).

Farmakokinetika u špecifických skupín osôb alebo pacientov

Vek, rasa a pohlavie

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy vek, rasa ani pohlavie významne neovplyvňujú dispozíciu inotuzumab ozogamicínu.

Porucha funkcie pečene

U pacientov s poruchou funkcie pečene sa neuskutočnili žiadne formálne farmakokinetické štúdie s inotuzumab ozogamicínom.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 765 pacientov bol klírens inotuzumab ozogamicínu u pacientov s poruchou funkcie pečene definovanej pracovnou skupinou Národného onkologického ústavu zaoberajúcou sa orgánovými dysfunkciami (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG) ako kategória B1 (celkový bilirubín ≤ ULN a AST > ULN; N = 133) alebo B2 (celkový bilirubín > 1,0 – 1,5 × ULN a akákoľvek hladina AST; N = 17) podobný ako u pacientov s normálnou funkciou pečene (celkový bilirubín/AST ≤ ULN;

N = 611) (pozri časť 4.2). U 3 pacientov s poruchou funkcie pečene kategórie C podľa NCI ODWG (celkový bilirubín > 1,5 – 3 × ULN a akákoľvek hladina AST) a 1 pacienta s poruchou funkcie pečene kategórie D podľa NCI ODWG (celkový bilirubín > 3 × ULN a akákoľvek hladina AST) sa nejavilo, že by bol klírens inotuzumab ozogamicínu znížený.

Porucha funkcie obličiek

U pacientov s poruchou funkcie obličiek sa neuskutočnili žiadne formálne farmakokinetické štúdie s inotuzumab ozogamicínom.

Na základe populačnej farmakokinetickej analýzy u 765 pacientov bol klírens inotuzumab ozogamicínu u pacientov s miernou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 60 – 89 ml/min; N = 237), so strednou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 30 – 59 ml/min; N = 122) alebo závažnou poruchou funkcie obličiek (CL_{cr} 15 – 29 ml/min; N = 4) podobný ako u pacientov s normálnou funkciou obličiek (CL_{cr} ≥ 90 ml/min; N = 402) (pozri časť 4.2). Inotuzumab ozogamicín nebol študovaný u pacientov v konečnom štádiu ochorenia obličiek (pozri časť 4.2).

Pediatrická populácia

Pri dávke odporúčanej pre dospelých bol medián expozície u pediatrických pacientov s ALL (vo veku ≥ 1 a < 18 rokov) o 25 % vyšší ako medián expozície u dospelých. Klinická relevancia zvýšenej expozície nie je známa.

Elektrofyziológia srdca

Populačné farmakokinetické/farmakodynamické posúdenie naznačilo koreláciu medzi narastajúcimi sérovými koncentráciami inotuzumab ozogamicínu a predĺžením QTc intervalov u pacientov s ALL a non-Hodgkinovým lymfómom (NHL). Medián (horná hranica 95 % CI) zmeny QTcF pri supraterapeutickej koncentrácii C_{max} bol 3,87 ms (7,54 ms).

V randomizovanom klinickom skúšaní u pacientov s relapsujúcou alebo refraktérnou ALL (Klinické skúšanie 1) boli maximálne predĺženia QTcF intervalu o ≥ 30 ms a ≥ 60 ms od počiatočnej hodnoty namerané u 30/162 (19 %), resp. 4/162 (3 %) pacientov v ramene inotuzumab ozogamicínu v porovnaní s 18/124 (15 %), resp. 3/124 (2 %) pacientov v ramene chemoterapie podľa výberu skúšajúceho lekára. Predĺženia QTcF intervalu o > 450 ms a > 500 ms boli pozorované u 26/162 (16 %), resp. žiadneho pacienta v ramene inotuzumab ozogamicínu oproti 12/124 (10 %), resp. 1/124 (1 %) pacientov v ramene chemoterapie podľa výberu skúšajúceho lekára (pozri časť 4.8).

5.3 Predklinické údaje o bezpečnosti

Toxicita po opakovanom podaní

U zvierat zahŕňali primárne cieľové orgány pečeň, kostnú dreň a lymfatické orgány s pridruženými hematologickými zmenami, obličky a nervový systém. Ostatné pozorované zmeny zahŕňali účinky na samčie a samičie reprodukčné orgány (pozri nižšie) a preneoplastické a neoplastické lézie v pečeni (pozri nižšie). Väčšina účinkov bola reverzibilná až čiastočne reverzibilná okrem účinkov na pečeň a nervový systém. Relevantnosť ireverzibilných nálezov u zvierat pre ľudí je nejasná.

Genotoxicita

Inotuzumab ozogamicín bol *in vivo* v kostnej dreni u samcov myší klastogénny. Je to v súlade so známou indukciou DNA zlomov kalicheamicínom. N-acetyl-gama-kalicheamicíndimetylhydrazid (cytotoxická látka uvoľňovaná z inotuzumab ozogamicínu) bol mutagénny v teste bakteriálnych reverzných mutácií (Ames) *in vitro*.

Karcinogénny potenciál

Formálne štúdie karcinogenicity s inotuzumab ozogamicínom sa neuskutočnili. V štúdiách toxicity sa u potkanov vyvinula hyperplázia oválnych buniek, zmena hepatocelulárnych ložísk a hepatocelulárne adenómy v pečeni pri približne 0,3-násobku klinickej expozície u ľudí na základe AUC. U 1 opice sa zistilo ložisko hepatocelulárnych zmien pri približne 3,1-násobku klinickej expozície u ľudí na základe AUC na konci 26-týždňového obdobia dávkovania. Relevancia týchto nálezov u zvierat pre ľudí je nejasná.

Reprodukčná toxicita

Podávanie inotuzumab ozogamicínu samiciam potkanov v dávke toxickej pre matku (približne 2,3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) pred párením a počas prvého týždňa brezivosti viedlo k toxicite pre embryo a plod vrátane zvýšených resorpcií a zníženia počtu životaschopných embryí. Dávka toxická pre matku (približne 2,3-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC) tiež viedla k retardácii rastu plodu vrátane zníženej hmotnosti plodu a oneskorenej osifikácie kostí. Mierna retardácia rastu plodu u potkanov sa vyskytla aj pri dávkach približne 0,4-násobných ako je klinická expozícia u ľudí na základe AUC (pozri časť 4.6).

Na základe predklinických nálezov sa u inotuzumab ozogamicínu predpokladá, že môže potenciálne poškodiť reprodukčné funkcie a plodnosť u mužov a žien (pozri časť 4.6). V štúdiách toxicity opakovanej dávky u potkanov a opíc reprodukčné nálezy u samíc zahŕňali atrofiu vaječníkov, maternice, vagíny a mliečnej žľazy. Hladina bez pozorovaných nežiaducich účinkov (NOAEL) u účinkov na samičie reprodukčné orgány u potkanov a opíc bola približne 2,2-, resp. 3,1-násobok klinickej expozície u ľudí na základe AUC. V štúdiách toxicity opakovanej dávky u potkanov reprodukčné nálezy u samcov zahŕňali degeneráciu semenníkov spojenú s hypospermiou a atrofiou prostaty a semenných vačkov. Pre účinky na samčie reprodukčné orgány nebola stanovená NOAEL. Tieto boli pozorované pri približne 0,3-násobku klinického vystavenia u ľudí na základe AUC.

6. FARMACEUTICKÉ INFORMÁCIE

6.1 Zoznam pomocných látok

Sacharóza
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Trometamín

6.2 Inkompatibility

Nevykonali sa štúdie kompatibility, preto sa tento liek nesmie miešať s inými liekmi okrem tých, ktoré sú uvedené v časti 6.6.

6.3 Čas použiteľnosti

Neotvorená injekčná liekovka

5 rokov.

Rekonštituovaný roztok

BESPONSA neobsahuje žiadne bakteriostatické konzervačné látky. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite. Ak sa rekonštituovaný roztok nemôže použiť okamžite, môže sa až 4 hodiny uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Zriedený roztok

Zriedený roztok sa musí použiť okamžite alebo sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

6.4 Špeciálne upozornenia na uchovávanie

Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

Podmienky na uchovávanie po rekonštitúcii a riedení, pozri časť 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balenia

Injekčná liekovka z jantárového skla typu I s chlórbutylovou gumovou zátkou, zapečatením po okrajoch a ľahko otvárateľným viečkom obsahujúca 1 mg prášku.

Každé balenie obsahuje 1 injekčnú liekovku.

6.6 Špeciálne opatrenia na likvidáciu a iné zaobchádzanie s liekom

Návod na rekonštitúciu, riedenie a podávanie

Pri procesoch rekonštitúcie a riedenia použite vhodnú aseptickú techniku. Inotuzumab ozogamicín (ktorý má pri 20 °C hustotu 1,02 g/ml) je citlivý na svetlo a musí sa počas rekonštitúcie, riedenia a podávania chrániť pred ultrafialovým svetlom.

Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny.

Rekonštitúcia

- Vypočítajte dávku (mg) a počet potrebných injekčných liekoviek BESPONSY.
- Každú injekčnú liekovku s obsahom 1 mg rekonštituujte so 4 ml vody na injekciu, aby ste získali roztok BESPONSY s koncentráciou 0,25 mg/ml na jednorazové použitie.
- Injekčnú liekovku jemne otáčajte, aby sa uľahčilo rozpúšťanie. Nepretrepávajte.
- Skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok musí byť priehľadný až mierne zakalený, bezfarebný a hlavne nesmie obsahovať žiadne viditeľné cudzorodé častice. Ak pozorujete častice alebo zmenu farby, nepoužívajte.
- BESPONSA neobsahuje žiadne bakteriostatické konzervačné látky. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite. Ak sa rekonštituovaný roztok nemôže použiť okamžite, môže sa až 4 hodiny uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Riedenie

- Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku potrebný na dosiahnutie príslušnej dávky na základe plochy telesného povrchu pacienta. Toto množstvo natiahnite z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Chráňte pred svetlom. Akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke zlikvidujte.
- Rekonštituovaný roztok pridajte do infúzneho vaku spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do celkového nominálneho objemu 50 ml. Výsledná koncentrácia musí byť medzi 0,01 a 0,1 mg/ml. Chráňte pred svetlom. Odporúča sa infúzny

vak vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) (di(2-etylhexyl)ftalátu [DEHP] alebo bez obsahu-DEHP-), polyolefínu (polypropylén a/alebo polyetylén) alebo etylénvinylacetátu (EVA).

- Jemne prevráťte infúzny vak, aby ste premiešali zriedený roztok. Nepretrepávajte.
- Zriedený roztok sa musí použiť okamžite alebo sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Podávanie

- Ak je zriedený roztok uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C), musíte ho nechať približne 1 hodinu pred podávaním temperovať na izbovú teplotu (20 °C – 25 °C).
- Filtrácia zriedeného roztoku sa nevyžaduje. Ak však zriedený roztok filtrujete, odporúčajú sa filtre na báze polyétersulfónu (PES), polyvinylidénfluoridu (PVDF) alebo hydrofilného polysulfónu (HPS). Nepoužívajte filtre vyrobené z nylonu alebo zmesných esterov celulózy (MCE).
- Počas infúzie chráňte intravenózny vak pred svetlom krytom neprepúšťajúcim ultrafialové svetlo (t.j. jantárovým, tmavohnedým alebo zeleným vakom alebo hliníkovou fóliou). Infúzna súprava nemusí byť chránená pred svetlom.
- Zriedený roztok podávajte infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou 50 ml/h pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). Chráňte pred svetlom. Odporúčajú sa infúzne sety vyrobené z PVC (s DEHP alebo bez obsahu DEHP), polyolefínu (polypropylén a/alebo polyetylén) či polybutadiénu.

BESPONSA sa nesmie miešať ani podávať ako infúzia s inými liekmi.

Tabuľka 8 zobrazuje časy a podmienky uchovávania pre rekonštitúciu, riedenie a podávanie BESPONSY.

Tabuľka 8. Časy a podmienky uchovávania pre rekonštituovaný a zriedený roztok BESPONSY

← Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania ≤ 8 hodín[a] →		
Rekonštituovaný roztok	**Zriedený roztok**	
	Po začiatku riedenia	**Podávanie**
Rekonštituovaný roztok použite okamžite alebo po uchovávaní v chladničke (2 °C – 8 °C) do 4 hodín. Chráňte pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke.	Zriedený roztok použite okamžite alebo po uchovávaní pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny. Chráňte pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke.	Ak sa zriedený roztok uchováva v chladničke (2 °C – 8 °C), pred podávaním ho nechajte približne 1 hodinu nadobudnúť izbovú teplotu (20 °C – 25 °C). Zriedený roztok podávajte infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou 50 ml/h pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). Chráňte pred svetlom.

[a] ≤ 4 hodiny medzi rekonštitúciou a riedením.

Likvidácia

BESPONSA je určená len na jednorazové použite.

Všetok nepoužitý liek alebo odpad vzniknutý z lieku sa má zlikvidovať v súlade s národnými požiadavkami.

7. DRŽITEĽ ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

Pfizer Europe MA EEIG

Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Belgicko

8. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1200/001

9. DÁTUM PRVEJ REGISTRÁCIE/PREDĹŽENIA REGISTRÁCIE

Dátum prvej registrácie: 29. júna 2017
Dátum posledného predĺženia registrácie: 16. februára 2022

10. DÁTUM REVÍZIE TEXTU

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu.

PRÍLOHA II

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

A. VÝROBCA BIOLOGICKÉHO LIEČIVA A VÝROBCA ZODPOVEDNÝ ZA UVOĽNENIE ŠARŽE

Názov a adresa výrobcu biologického liečiva

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LCC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
Spojené štáty (USA)

Názov a adresa výrobcu zodpovedného za uvoľnenie šarže

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

B. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA VÝDAJA A POUŽITIA

Výdaj lieku je viazaný na lekársky predpis s obmedzením predpisovania (pozri Prílohu I: Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

C. ĎALŠIE PODMIENKY A POŽIADAVKY REGISTRÁCIE

- **Periodicky aktualizované správy o bezpečnosti (Periodic safety update reports, PSUR)**

Požiadavky na predloženie PSUR tohto lieku sú stanovené v zozname referenčných dátumov Únie (zoznam EURD) v súlade s článkom 107c ods. 7 smernice 2001/83/ES a všetkých následných aktualizácií uverejnených na európskom internetovom portáli pre lieky.

D. PODMIENKY ALEBO OBMEDZENIA TÝKAJÚCE SA BEZPEČNÉHO A ÚČINNÉHO POUŽÍVANIA LIEKU

- **Plán riadenia rizík (RMP)**

Držiteľ rozhodnutia o registrácii vykoná požadované činnosti a zásahy v rámci dohľadu nad liekmi, ktoré sú podrobne opísané v odsúhlasenom RMP predloženom v module 1.8.2 registračnej dokumentácie a vo všetkých ďalších odsúhlasených aktualizáciách RMP.

Aktualizovaný RMP je potrebné predložiť:

- na žiadosť Európskej agentúry pre lieky,
- vždy v prípade zmeny systému riadenia rizík, predovšetkým v dôsledku získania nových informácií, ktoré môžu viesť k výraznej zmene pomeru prínosu a rizika, alebo v dôsledku dosiahnutia dôležitého medzníka (v rámci dohľadu nad liekmi alebo minimalizácie rizika).

PRÍLOHA III

OZNAČENIE OBALU A PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

A. OZNAČENIE OBALU

ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA VONKAJŠOM OBALE

VONKAJŠIA ŠKATUĽA

1. NÁZOV LIEKU

BESPONSA 1 mg prášok na infúzny koncentrát
inotuzumab ozogamicín

2. LIEČIVO (LIEČIVÁ)

Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg inotuzumab ozogamicínu.
Po rekonštitúcii každá injekčná liekovka obsahuje 0,25 mg/ml inotuzumab ozogamicínu.

3. ZOZNAM POMOCNÝCH LÁTOK

Sacharóza
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Trometamín

4. LIEKOVÁ FORMA A OBSAH

Prášok na infúzny koncentrát
1 injekčná liekovka
1 mg

5. SPÔSOB A CESTA (CESTY) PODÁVANIA

Pred použitím si prečítajte písomnú informáciu.
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.
Len na jednorazové použitie.

6. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE, ŽE LIEK SA MUSÍ UCHOVÁVAŤ MIMO DOHĽADU A DOSAHU DETÍ

Uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

7. INÉ ŠPECIÁLNE UPOZORNENIE (UPOZORNENIA), AK JE TO POTREBNÉ

8. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

9. ŠPECIÁLNE PODMIENKY NA UCHOVÁVANIE

Uchovávajte v chladničke.
Neuchovávajte v mrazničke.
Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.

10. ŠPECIÁLNE UPOZORNENIA NA LIKVIDÁCIU NEPOUŽITÝCH LIEKOV ALEBO ODPADOV Z NICH VZNIKNUTÝCH, AK JE TO VHODNÉ

11. NÁZOV A ADRESA DRŽITEĽA ROZHODNUTIA O REGISTRÁCII

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

12. REGISTRAČNÉ ČÍSLO (ČÍSLA)

EU/1/17/1200/001

13. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

14. ZATRIEDENIE LIEKU PODĽA SPÔSOBU VÝDAJA

15. POKYNY NA POUŽITIE

16. INFORMÁCIE V BRAILLOVOM PÍSME

Zdôvodnenie neuvádzať informáciu v Braillovom písme sa akceptuje.

17. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – DVOJROZMERNÝ ČIAROVÝ KÓD

Dvojrozmerný čiarový kód so špecifickým identifikátorom.

18. ŠPECIFICKÝ IDENTIFIKÁTOR – ÚDAJE ČITATEĽNÉ ĽUDSKÝM OKOM

PC
SN
NN

MINIMÁLNE ÚDAJE, KTORÉ MAJÚ BYŤ UVEDENÉ NA MALOM VNÚTORNOM OBALE

INJEKČNÁ LIEKOVKA

1. NÁZOV LIEKU A CESTA PODÁVANIA

BESPONSA 1 mg prášok na koncentrát
inotuzumab ozogamicín
Intravenózne použitie po rekonštitúcii a zriedení.

2. SPÔSOB PODÁVANIA

Len na jednorazové použitie.

3. DÁTUM EXSPIRÁCIE

EXP

4. ČÍSLO VÝROBNEJ ŠARŽE

Lot

5. OBSAH V HMOTNOSTNÝCH, OBJEMOVÝCH ALEBO KUSOVÝCH JEDNOTKÁCH

6. INÉ

B. PÍSOMNÁ INFORMÁCIA PRE POUŽÍVATEĽA

Písomná informácia pre používateľa

BESPONSA 1 mg prášok na infúzny koncentrát
inotuzumab ozogamicín

Pozorne si prečítajte celú písomnú informáciu predtým, ako začnete používať tento liek, pretože obsahuje pre vás dôležité informácie.
- Túto písomnú informáciu si uschovajte. Možno bude potrebné, aby ste si ju znovu prečítali.
- Ak máte akékoľvek ďalšie otázky, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru.
- Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Pozri časť 4.

V tejto písomnej informácii sa dozviete

1. Čo je BESPONSA a na čo sa používa
2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná BESPONSA
3. Ako sa BESPONSA podáva
4. Možné vedľajšie účinky
5. Ako uchovávať BESPONSU
6. Obsah balenia a ďalšie informácie

1. Čo je BESPONSA a na čo sa používa

Liečivo BESPONSY je inotuzumab ozogamicín. Patrí do skupiny liekov, ktoré sú cielené na nádorové bunky. Tieto lieky sa nazývajú antineoplastické látky.

BESPONSA sa používa na liečbu dospelých s akútnou lymfoblastovou leukémiou. Akútna lymfoblastová leukémia je rakovina krvi, pri ktorej máte príliš veľa bielych krviniek. BESPONSA je určená na liečbu akútnej lymfoblastovej leukémie u dospelých pacientov, ktorí predtým vyskúšali iné druhy liečby, a u ktorých tieto liečby zlyhali.

BESPONSA účinkuje tak, že sa prichytí na bunky s proteínom nazývaným CD22. Lymfoblastové leukemické bunky majú tento proteín. Po pripojení sa na lymfoblastové leukemické bunky dodá tento liek do buniek účinnú látku, ktorá naruší bunkovú DNA a môže ich zabiť.

2. Čo potrebujete vedieť predtým, ako vám bude podaná BESPONSA

Nepoužívajte BESPONSU, ak

- ste alergický na inotuzumab ozogamicín alebo na ktorúkoľvek z ďalších zložiek tohto lieku (uvedených v časti 6),
- ste v minulosti mali závažnú venookluzívnu chorobu (stav, kedy sa krvné cievy v pečeni poškodia a zablokujú krvnými zrazeninami), ktorá bola potvrdená alebo máte pretrvávajúcu venookluzívnu chorobu,
- máte závažné pretrvávajúce ochorenie pečene, napr. cirhózu (stav, kedy pečeň nefunguje správne kvôli dlhodobému poškodeniu), nodulárnu regeneratívnu hyperpláziu (stav s prejavmi a príznakmi portálnej hypertenzie, ktorý môže byť spôsobený chronickým užívaním liekov), aktívnu hepatitídu (ochorenie charakterizované zápalom pečene).

Upozornenia a opatrenia

Predtým ako začnete dostávať BESPONSU, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru, ak:

- ste mali v minulosti problémy s pečeňou alebo ochorenie pečene alebo ak máte prejavy a príznaky závažného stavu nazývaného pečeňová venookluzívna choroba, čo je stav, pri ktorom sa poškodia krvné cievy v pečeni a zablokujú sa krvnými zrazeninami. Venookluzívna choroba môže byť smrteľná a je spojená s rýchlym pribúdaním telesnej hmotnosti, bolesťou na pravej hornej strane brucha, zväčšením pečene, zadržiavaním tekutín vedúcim k opuchu brucha a zvýšenými hladinami bilirubínu a/alebo pečeňových enzýmov pri krvných testoch (čo môže mať za následok zožltnutie kože alebo očí). Tento stav sa môže objaviť počas liečby BESPONSOU alebo po následnej liečbe transplantáciou kmeňových buniek. Transplantácia kmeňových buniek je postup, kedy do vášho krvného riečiska transplantujú kmeňové bunky (bunky, ktoré sa vyvíjajú na nové krvné bunky) iného človeka. Tento postup sa môže využiť vtedy, ak vaše ochorenie úplne odpovedá na liečbu.
- máte prejavy alebo príznaky nízkeho počtu krviniek nazývaných neutrofily (niekedy spojený s horúčkou), červených krviniek, bielych krviniek, lymfocytov alebo nízkeho počtu krvných zložiek nazývaných krvné doštičky. Tieto príznaky a prejavy zahŕňajú rozvoj infekcie, horúčku, ľahkú tvorbu modrín či časté krvácanie z nosa.
- máte prejavy a príznaky reakcie súvisiacej s infúziou, ako napríklad horúčka a zimnica alebo ťažkosti s dýchaním počas infúzie BESPONSY alebo krátko po nej.
- máte prejavy a príznaky syndrómu nádorového rozpadu, ktorý môže byť spojený s príznakmi v žalúdku a črevách (napríklad nevoľnosť, vracanie, hnačka), srdci (napríklad zmeny rytmu srdca), obličkách (napríklad znížený objem moču, krv v moči), nervoch a svaloch (napríklad svalové kŕče a slabosť) počas infúzie BESPONSY alebo krátko po nej.
- ste niekedy mali alebo máte sklony mať predĺžený QT interval (zmena elektrickej aktivity srdca, ktorá môže spôsobiť závažný nepravidelný srdcový rytmus), užívate lieky predlžujúce QT interval a/alebo máte abnormálne hladiny elektrolytov (t. j. vápnika, horčíka, draslíka).
- máte zvýšené hladiny enzýmov amylázy alebo lipázy, ktoré môžu byť prejavom problémov s pankreasom alebo pečeňou a žlčníkom či žlčovodmi.

Ihneď oznámte svojmu lekárovi, lekárnikovi alebo zdravotnej sestre, ak počas liečby BESPONSOU alebo do 8 mesiacov od konca liečby otehotniete.

Váš lekár vám bude počas liečby BESPONSOU pravidelne robiť krvné testy, aby mohol sledovať počty vašich krviniek. Pozri tiež časť 4.

Počas liečby, hlavne počas niekoľkých prvých dní po začiatku liečby, sa vám môže závažne znížiť počet bielych krviniek (neutropénia), ktorý môže byť spojený s horúčkou (febrilná neutropénia).

Počas liečby, hlavne počas niekoľkých prvých dní po začiatku liečby, sa vám môžu zvýšiť hladiny pečeňových enzýmov. Váš lekár vám bude počas liečby BESPONSOU pravidelne robiť krvné testy, aby mohol sledovať hladiny vašich pečeňových enzýmov.

Liečba BESPONSOU môže predĺžiť QT interval (zmena elektrickej aktivity srdca, ktorá môže spôsobiť závažný nepravidelný tlkot srdca). Váš lekár vám pred prvou dávkou BESPONSY vykoná elektrokardiogram (EKG) a krvné testy na zmeranie elektrolytov (napr. vápnika, horčíka, draslíka) a tieto testy bude počas liečby opakovať. Pozri tiež časť 4.

Váš lekár bude tiež po podaní BESPONSY sledovať prejavy a príznaky syndrómu nádorového rozpadu. Pozri tiež časť 4.

Deti a dospievajúci

BESPONSA sa nesmie používať u detí a dospievajúcich mladších ako 18 rokov, pretože pre túto populáciu sú dostupné obmedzené údaje.

Iné lieky a BESPONSA

Ak teraz užívate alebo ste v poslednom čase užívali, či práve budete užívať ďalšie lieky, povedzte to

svojmu lekárovi alebo lekárnikovi. Týka sa to aj voľnopredajných liekov a bylinkových prípravkov.

Tehotenstvo, dojčenie a plodnosť

Ak ste tehotná alebo dojčíte, ak si myslíte, že ste tehotná alebo ak plánujete otehotnieť, poraďte sa so svojím lekárom alebo zdravotnou sestrou predtým, ako začnete používať tento liek.

Antikoncepcia

Nesmiete otehotnieť ani sa stať otcom dieťaťa. Ženy musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 8 mesiacov po poslednej dávke liečby. Muži musia používať účinnú antikoncepciu počas liečby a aspoň 5 mesiacov po poslednej dávke liečby.

Tehotenstvo

Účinky BESPONSY u tehotných žien nie sú známe, ale na základe mechanizmu účinku BESPONSY je možné, že by mohol poškodiť vaše nenarodené dieťa. BESPONSU nesmiete počas tehotenstva používať, pokiaľ váš lekár neposúdi, že je to pre vás najlepší liek.

Ak otehotniete alebo otehotnie vaša partnerka (platí pre mužov) počas obdobia liečby týmto liekom, ihneď kontaktujte svojho lekára.

Plodnosť

Muži aj ženy by pred liečbou mali vyhľadať poradenstvo ohľadom zachovania plodnosti.

Dojčenie

Ak potrebujete liečbu BESPONSOU, musíte počas liečby a aspoň 2 mesiace po nej prestať dojčiť. Poraďte sa so svojím lekárom.

Vedenie vozidiel a obsluha strojov

Ak sa cítite nezvyčajne unavený (je to veľmi častý vedľajší účinok BESPONSY), nemali by ste viesť vozidlá ani obsluhovať stroje.

BESPONSA obsahuje sodík

Tento liek obsahuje menej ako 1 mmol sodíka (23 mg) v 1 mg inotuzumab ozogamicínu, t.j. v podstate zanedbateľné množstvo sodíka.

3. Ako sa BESPONSA podáva

Vždy používajte tento liek presne tak, ako vám povedal váš lekár, lekárnik alebo zdravotná sestra. Ak si nie ste niečím istý, overte si to u svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Ako sa BESPONSA podáva

- Váš lekár zvolí správnu dávku.
- Lekár alebo zdravotná sestra vám podá BESPONSU kvapkaním do žily (intravenózna infúzia), ktoré bude trvať 1 hodinu.
- Každá dávka sa podáva raz za týždeň a každý liečebný cyklus obsahuje 3 dávky.
- Ak liek funguje dobre a budete pokračovať transplantáciou kmeňových buniek (pozri časť 2), môžete dostať 2 cykly alebo maximálne 3 cykly liečby.
- Ak liek funguje dobre, ale nebudete pokračovať transplantáciou kmeňových buniek (pozri časť 2), môžete dostať maximálne 6 cyklov liečby.

- Ak vaše ochorenie nebude reagovať na liek do 3 cyklov, liečbu vám zastavia.
- Ak budete mať určité vedľajšie účinky, váš lekár vám môže zmeniť dávku, prerušiť alebo úplne ukončiť liečbu BESPONSOU.
- Váš lekár vám môže na základe vašej odpovede na liečbu znížiť dávku.
- Váš lekár vám bude robiť počas liečby krvné testy, aby skontroloval vedľajšie účinky a odpoveď na liečbu.

Ak máte akékoľvek ďalšie otázky týkajúce sa použitia tohto lieku, opýtajte sa svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnej sestry.

Lieky podávané pred liečbou BESPONSOU

Pred liečbou BESPONSOU vám budú podané iné lieky (premedikácie), ktoré pomôžu zredukovať reakcie na infúziu a iné možné vedľajšie účinky. Tie môžu zahŕňať kortikosteroidy (napríklad dexametazón), antipyretiká (lieky na zníženie horúčky) a antihistaminiká (lieky na zmiernenie alergických reakcií).

Pred liečbou BESPONSOU vám môžu podať lieky a zavodniť vás, aby sa predišlo výskytu syndrómu nádorového rozpadu. Syndróm nádorového rozpadu je spojený s rôznymi príznakmi v žalúdku a črevách (napríklad nevoľnosť, vracanie, hnačka), srdci (napríklad zmeny rytmu), obličkách (napríklad znížená tvorba moču, krv v moči), nervoch a svaloch (napríklad svalové spazmy, slabosť, kŕče).

4. Možné vedľajšie účinky

Tak ako všetky lieky, aj tento liek môže spôsobovať vedľajšie účinky, hoci sa neprejavia u každého. Niektoré z týchto vedľajších účinkov môžu byť závažné.

Ak sa u vás objavia prejavy a príznaky akýchkoľvek z týchto závažných vedľajších účinkov, **ihneď to oznámte svojmu lekárovi**:

- reakcia súvisiaca s infúziou (pozri časť 2); prejavy a príznaky zahŕňajú horúčku a zimnicu alebo problémy s dýchaním počas infúzie BESPONSY alebo krátko po nej.
- venookluzívna choroba pečene (pozri časť 2); prejavy a príznaky zahŕňajú rýchle pribúdanie telesnej hmotnosti, bolesť na pravej hornej strane brucha, zväčšenie pečene, zadržiavanie tekutín vedúce k opuchu brucha a zvýšené hladiny bilirubínu a/alebo pečeňových enzýmov (čo môže mať za následok zožltnutie kože alebo očí).
- nízky počet krviniek nazývaných neutrofily (niekedy sprevádzaný horúčkou), červených krviniek, bielych krviniek, lymfocytov alebo nízky počet krvných zložiek nazývaných krvné doštičky (pozri časť 2); prejavy a príznaky zahŕňajú rozvoj infekcie alebo horúčky, alebo ľahkú tvorbu modrín alebo pravidelné krvácanie z nosa.
- syndróm nádorového rozpadu (pozri časť 2); môže byť spojený s rôznymi príznakmi v žalúdku a črevách (napríklad nevoľnosť, vracanie, hnačka), srdci (napríklad zmeny rytmu srdca), obličkách (napríklad znížený objem moču, krv v moči), nervoch a svaloch (napríklad svalové kŕče a slabosť).
- predĺženie QT intervalu (pozri časť 2); prejavy a príznaky zahŕňajú zmenu elektrickej aktivity srdca, ktorá môže spôsobiť závažný nepravidelný tlkot srdca. Povedzte svojmu lekárovi, ak máte príznaky ako závraty, točenie hlavy alebo mdloby.

Ostatné vedľajšie účinky môžu zahŕňať:

Veľmi časté: môžu postihovať viac ako 1 z 10 osôb

- infekcie,
- znížený počet bielych krviniek, čo môže viesť k celkovej slabosti a tendencii rozvoja infekcií,

- znížený počet lymfocytov (typ bielych krviniek), čo môže viesť k tendencii rozvoja infekcií,
- znížený počet červených krviniek, čo môže viesť k únave a dýchavičnosti,
- znížená chuť do jedla,
- bolesť hlavy,
- krvácanie,
- bolesť brucha,
- vracanie,
- hnačka,
- nevoľnosť,
- zápal úst,
- zápcha,
- zvýšená hladina bilirubínu, ktorá môže viesť k žltnutiu kože, očí a iných tkanív,
- horúčka,
- zimnica,
- únava,
- vysoké hladiny pečeňových enzýmov v krvi (čo môže byť známkou poškodenia pečene).

Časté: môžu postihovať menej ako 1 z 10 ľudí

- zníženie počtu rôznych typov krvných buniek,
- nadmerné množstvo kyseliny močovej v krvi,
- nadmerné hromadenie tekutín v bruchu,
- opuch brucha,
- zmeny srdcového rytmu (môžu sa zobraziť na elektrokardiograme),
- abnormálne vysoké hladiny amylázy v krvi (enzým potrebný na trávenie a premenu škrobu na cukry),
- abnormálne vysoké hladiny lipázy v krvi (enzým potrebný na spracovanie tukov z potravy),
- precitlivenosť.

Hlásenie vedľajších účinkov

Ak sa u vás vyskytne akýkoľvek vedľajší účinok, obráťte sa na svojho lekára, lekárnika alebo zdravotnú sestru. To sa týka aj akýchkoľvek vedľajších účinkov, ktoré nie sú uvedené v tejto písomnej informácii. Vedľajšie účinky môžete hlásiť aj priamo na národné centrum hlásenia uvedené v Prílohe V. Hlásením vedľajších účinkov môžete prispieť k získaniu ďalších informácií o bezpečnosti tohto lieku.

5. Ako uchovávať BESPONSU

Tento liek uchovávajte mimo dohľadu a dosahu detí.

Nepoužívajte tento liek po dátume exspirácie, ktorý je uvedený na označení obalu a škatuli po EXP. Dátum exspirácie sa vzťahuje na posledný deň v danom mesiaci.

Neotvorená injekčná liekovka

- Uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C).
- Uchovávajte v pôvodnom obale na ochranu pred svetlom.
- Neuchovávajte v mrazničke.

Rekonštituovaný roztok

- Použite okamžite alebo ho uchovávajte v chladničke (2 °C – 8 °C) po dobu do 4 hodín.
- Chráňte pred svetlom.
- Neuchovávajte v mrazničke.

Zriedený roztok

- Použite okamžite alebo ho uchovávajte pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny.
- Chráňte pred svetlom.
- Neuchovávajte v mrazničke.

Pred podaním je potrebné tento liek vizuálne skontrolovať, či neobsahuje pevné častice a nezmenil farbu. Ak uvidíte častice alebo zmenu farby, nepoužívajte ho.

Nelikvidujte lieky odpadovou vodou alebo domovým odpadom. Nepoužitý liek vráťte do lekárne. Tieto opatrenia pomôžu chrániť životné prostredie.

6. Obsah balenia a ďalšie informácie

Čo BESPONSA obsahuje

- Liečivo je inotuzumab ozogamicín. Každá injekčná liekovka obsahuje 1 mg inotuzumab ozogamicínu. Po rekonštitúcii obsahuje 1 ml roztoku 0,25 mg inotuzumab ozogamicínu.
- Ďalšie zložky sú sacharóza, polysorbát 80, chlorid sodný a trometamín (pozri časť 2).

Ako vyzerá BESPONSA a obsah balenia
BESPONSA je prášok na infúzny koncentrát (prášok na koncentrát).

Každé balenie BESPONSY obsahuje:

- 1 sklenenú injekčnú liekovku obsahujúcu biely až sivobiely lyofilizovaný koláč alebo prášok.

Držiteľ rozhodnutia o registrácii

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

Výrobca

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

Ak potrebujete akúkoľvek informáciu o tomto lieku, kontaktujte miestneho zástupcu držiteľa rozhodnutia o registrácii:

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

Táto písomná informácia bola naposledy aktualizovaná v

Ďalšie zdroje informácií

Podrobné informácie o tomto lieku sú dostupné na internetovej stránke Európskej agentúry pre lieky http://www.ema.europa.eu. Nájdete tam aj odkazy na ďalšie webové stránky o zriedkavých ochoreniach a ich liečbe.
Táto písomná informácia je dostupná vo všetkých jazykoch EÚ/EHP na webovej stránke Európskej agentúry pre lieky.

Nasledujúca informácia je určená len pre zdravotníckych pracovníkov. Kompletné informácie o dávkovaní a úpravách dávky sú uvedené v Súhrne charakteristických vlastností lieku.

Spôsob podávania

BESPONSA je určená na intravenózne použitie. Infúzia sa musí podávať počas 1 hodiny.

BESPONSU nepodávajte ako intravenózny bolus.

BESPONSA sa musí pred podaním rekonštituovať a nariediť.

BESPONSA sa má podávať v 3 – 4-týždňových cykloch.

U pacientov pokračujúcich transplantáciou hematopoetických kmeňových buniek (HSCT) je odporúčané trvanie liečby 2 cykly. Tretí cyklus je možné zvážiť u tých pacientov, ktorí nedosiahnu CR/CRi a negativitu MRD po 2 cykloch. U pacientov nepokračujúcich HSCT sa môže podať maximálne 6 cyklov. Všetci pacienti, ktorí nedosiahnu CR/CRi do 3 cyklov, musia ukončiť liečbu (pozri Súhrn charakteristických vlastností lieku, časť 4.2).

Tabuľka nižšie uvádza odporúčané režimy dávkovania.

Pri prvom cykle je celková odporúčaná dávka u všetkých pacientov 1,8 mg/m^2 na cyklus, ktorá sa podáva ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,8 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2). Cyklus 1 trvá 3 týždne, ale môže sa predĺžiť na 4 týždne, ak pacient dosiahne CR alebo CRi a/alebo aby sa umožnilo zotavenie z toxicity.

U nasledujúcich cykloch je celková odporúčaná dávka 1,5 mg/m^2 na cyklus, ktorá sa podáva ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,5 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2) u pacientov, ktorí dosiahnu CR/CRi alebo 1,8 mg/m^2 na cyklus, ktorá sa podáva ako 3 rozdelené dávky v 1. deň (0,8 mg/m^2), 8. deň (0,5 mg/m^2) a 15. deň (0,5 mg/m^2) u pacientov, ktorí nedosiahnu CR/CRi. Nasledujúce cykly trvajú 4 týždne.

Režim dávkovania pre 1. cyklus a nasledujúce cykly v závislosti od odpovede na liečbu

	1. deň	8. deň[a]	15. deň[a]
Režim dávkovania pre 1. cyklus			
Všetci pacienti:			
Dávka (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Trvanie cyklu	21 dní[b]		
Režim dávkovania pre nasledujúce cykly v závislosti od odpovede na liečbu			
Pacienti, ktorí dosiahli CR[c] alebo CRi[d]:			
Dávka (mg/m^2)	0,5	0,5	0,5
Trvanie cyklu	28 dní[e]		
Pacienti, ktorí nedosiahli CR[c] alebo CRi[d]:			
Dávka (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Trvanie cyklu	28 dní[e]		

Skratky: ANC = absolútny počet neutrofilov; CR = úplná remisia; CRi = úplná remisia s neúplnou obnovou krvného obrazu.

[a] +/- 2 dni (zachovajte interval minimálne 6 dní medzi dávkami).

[b] Pre pacientov, ktorí dosiahnu CR/CRi, a/alebo aby sa umožnilo zotavenie z toxicity možno predĺžiť trvanie cyklu až na 28 dní (t. j. 7-dňový interval bez liečby začínajúci v deň 21).

[c] CR je definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni a neprítomnosť leukemických blastov v periférnej krvi, úplné obnovenie počtov buniek v periférnej krvi (krvné doštičky ≥ 100 x 10^9/l a ANC ≥ 1 x 10^9/l) a ustúpenie akéhokoľvek extramedulárneho ochorenia.

[d] CRi je definovaná ako < 5 % blastov v kostnej dreni a neprítomnosť leukemických blastov v periférnej krvi, neúplné obnovenie počtov buniek v periférnej krvi (krvné doštičky < 100 x 10^9/l a/alebo ANC < 1 x 10^9/l) a ustúpenie akéhokoľvek extramedulárneho ochorenia.

[e] 7-dňový interval bez liečby začínajúci v 21. deň

<u>Návod na rekonštitúciu, riedenie a podávanie</u>

Pri procesoch rekonštitúcie a riedenia použite vhodnú aseptickú techniku. Inotuzumab ozogamicín (ktorý má pri 20 °C hustotu 1,02 g/ml) je citlivý na svetlo a musí sa počas rekonštitúcie, riedenia a podávania chrániť pred ultrafialovým svetlom.

Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny.

Rekonštitúcia:

- Vypočítajte dávku (mg) a počet potrebných injekčných liekoviek BESPONSY.
- Každú injekčnú liekovku s obsahom 1 mg rekonštituujte so 4 ml vody na injekciu, aby ste získali roztok BESPONSY s koncentráciou 0,25 mg/ml na jednorazové použitie.
- Injekčnú liekovku jemne otáčajte, aby sa uľahčilo rozpúšťanie. Nepretrepávajte.
- Skontrolujte, či rekonštituovaný roztok neobsahuje častice a či nezmenil farbu. Rekonštituovaný roztok musí byť priehľadný až mierne zakalený, bezfarebný a hlavne nesmie obsahovať žiadne viditeľné cudzorodé častice. Ak spozorujete prítomnosť častíc alebo zmenu farby roztoku, roztok nepoužívajte.
- BESPONSA neobsahuje žiadne bakteriostatické konzervačné látky. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite. Ak sa rekonštituovaný roztok nemôže použiť okamžite, môže sa až 4 hodiny uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C). Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Riedenie:

- Vypočítajte požadovaný objem rekonštituovaného roztoku potrebný na dosiahnutie príslušnej dávky na základe plochy telesného povrchu pacienta. Toto množstvo natiahnite z injekčnej liekovky pomocou injekčnej striekačky. Chráňte pred svetlom. Akýkoľvek nepoužitý rekonštituovaný roztok v injekčnej liekovke zlikvidujte.

- Rekonštituovaný roztok pridajte do infúzneho vaku spolu s injekčným roztokom chloridu sodného s koncentráciou 9 mg/ml (0,9 %) do celkového nominálneho objemu 50 ml. Výsledná koncentrácia musí byť medzi 0,01 a 0,1 mg/ml. Chráňte pred svetlom. Odporúča sa infúzny vak vyrobený z polyvinylchloridu (PVC) (di(2-etylhexyl)ftalátu [DEHP] alebo bez obsahu-DEHP-), polyolefínu (polypropylén a/alebo polyetylén) alebo etylénvinylacetátu (EVA).
- Jemne prevráťte infúzny vak, aby ste premiešali zriedený roztok. Nepretrepávajte.
- Zriedený roztok sa musí použiť okamžite, môže sa uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Podávanie:

- Ak je zriedený roztok uchovávaný v chladničke (2 °C – 8 °C), musíte ho nechať približne 1 hodinu pred podávaním temperovať na izbovú teplotu (20 °C – 25 °C).
- Filtrácia zriedeného roztoku sa nevyžaduje. Ak však zriedený roztok filtrujete, odporúčajú sa filtre na báze polyétersulfónu (PES), polyvinylidénfluoridu (PVDF) alebo hydrofilného polysulfónu (HPS). Nepoužívajte filtre vyrobené z nylonu alebo zmesných esterov celulózy (MCE).
- Počas infúzie chráňte intravenózny vak pred svetlom krytom neprepúšťajúcim ultrafialové svetlo (t.j. jantárovým, tmavohnedým alebo zeleným vakom alebo hliníkovou fóliou). Infúzna súprava nemusí byť chránená pred svetlom.
- Zriedený roztok podávajte infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou 50 ml/h pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). Chráňte pred svetlom. Odporúčajú sa infúzne sety vyrobené z PVC (s DEHP alebo bez obsahu DEHP), polyolefínu (polypropylén a/alebo polyetylén) či polybutadiénu.

BESPONSA sa nesmie miešať ani podávať ako infúzia s inými liekmi.
Časy a podmienky uchovávania pre rekonštitúciu, riedenie a podávanie BESPONSY sú uvedené nižšie.

Časy a podmienky uchovávania pre rekonštituovaný a zriedený roztok BESPONSY

← **Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania ≤ 8 hodín**[a] →		
Rekonštituovaný roztok	**Zriedený roztok**	
	Po začiatku riedenia	**Podávanie**
Rekonštituovaný roztok použite okamžite alebo po uchovávaní v chladničke (2 °C – 8 °C) do 4 hodín. Chráňte pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke.	Zriedený roztok použite okamžite alebo po uchovávaní pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny. Chráňte pred svetlom. Neuchovávajte v mrazničke.	Ak sa zriedený roztok uchováva v chladničke (2 °C – 8 °C), pred podávaním ho nechajte približne 1 hodinu nadobudnúť izbovú teplotu (20 °C – 25 °C). Zriedený roztok podávajte infúziou počas 1 hodiny rýchlosťou 50 ml/h pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C). Chráňte pred svetlom.

[a] ≤ 4 hodiny medzi rekonštitúciou a riedením.

Podmienky uchovávania a čas použiteľnosti

Neotvorené injekčné liekovky

5 rokov.

Rekonštituovaný roztok

BESPONSA neobsahuje žiadne bakteriostatické konzervačné látky. Rekonštituovaný roztok sa musí použiť okamžite. Ak sa rekonštituovaný roztok nemôže použiť okamžite, môže sa uchovávať v chladničke (2 °C – 8 °C) až do 4 hodín. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.

Zriedený roztok

Zriedený roztok sa musí použiť okamžite alebo sa môže uchovávať pri izbovej teplote (20 °C – 25 °C) či v chladničke (2 °C – 8 °C). Maximálny čas od rekonštitúcie do ukončenia podania musí byť ≤ 8 hodín, pričom čas medzi rekonštitúciou a riedením musí byť ≤ 4 hodiny. Chráňte pred svetlom a neuchovávajte v mrazničke.