

BILAGA I
PRODUKTRESUMÉ

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BESPONSA 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning

2. KVALITATIV OCH KVANTITATIV SAMMANSÄTTNING

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg inotuzumab ozogamicin.

Efter beredning (se avsnitt 6.6) innehåller 1 ml av lösningen 0,25 mg inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin är ett antikropp-läkemedelskonjugat (ADC) bestående av en rekombinant humaniserad monoklonal IgG4 kappa-antikropp (producerad i ovarieceller från kinesisk hamster genom rekombinant DNA-teknik), riktad mot CD22 och kovalent bunden till N-acetyl-gamma-kalikeamicin -dimetylhydrazid.

För fullständig förteckning över hjälpämnen, se avsnitt 6.1.

3. LÄKEMEDELFORM

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat).

Vit till benvit frystorkad kaka eller pulver.

4. KLINISKA UPPGIFTER

4.1 Terapeutiska indikationer

BESPONSA är indicerat som monoterapi för behandling av vuxna med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells akut lymfatisk leukemi (ALL). Vuxna patienter med Philadelphiakromosom-positiv (Ph⁺) recidiverande eller refraktär prekursor B-cells ALL ska ha sviktat på tidigare behandling med minst en tyrosinkinashämmare (TKI).

4.2 Dosering och administreringsätt

BESPONSA ska administreras under uppsikt av läkare med erfarenhet av cancerbehandling och i en miljö där det finns omedelbar tillgång till fullständig återupplivningsutrustning.

Då behandling med BESPONSA övervägs som behandling för recidiverande eller refraktär B-cells-ALL krävs CD22-positivitet vid baslinjen på > 0 % innan behandling sätts in, enligt en validerad och känslig analys (se avsnitt 5.1).

Till patienter med cirkulerande lymfoblaster rekommenderas cytoreduktion före den första dosen med en kombination av hydroxyurea, steroider och/eller vinkristin tills antalet perifera blaster är $\leq 10\,000/\text{mm}^3$.

Premedicinering med kortikosteroid, antipyretikum och antihistamin rekommenderas före administreringen (se avsnitt 4.4).

Till patienter med stor tumörbörda rekommenderas premedicinering för att sänka urinsyranivåerna samt hydrering innan behandlingen ges (se avsnitt 4.4).

Patienten ska övervakas under pågående infusion och i minst 1 timme efter avslutad infusion avseende symtom på infusionsrelaterade reaktioner (se avsnitt 4.4).

Dosering

BESPONSA ska administreras i 3- till 4-veckorscykler.

Till patienter som får fortsatt behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller (HSCT) rekommenderas 2 behandlingscykler. En tredje cykel kan övervägas till patienter som inte uppnår komplett remission (CR) eller komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning (CRi) och MRD-negativitet (minimal residual disease) efter 2 cykler (se avsnitt 4.4). Patienter som inte ska behandlas med HSCT kan få högst 6 cykler. Alla patienter som inte uppnått CR/CRi efter 3 cykler ska avbryta behandlingen.

Rekommenderade behandlingsregimer redovisas i tabell 1.

I den första cykeln är den rekommenderade totaldosen BESPONSA till alla patienter 1,8 mg/m² per cykel, givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) och 15 (0,5 mg/m²). Cykel 1 varar i 3 veckor men kan förlängas till 4 veckor om patienten uppnår CR eller CRi, och/eller för att ge återhämtning från toxicitet.

För efterföljande cykler är den rekommenderade totaldosen av BESPONSA 1,5 mg/m² per cykel givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) och 15 (0,5 mg/m²) för patienter som uppnår CR/CRi eller 1,8 mg/m² per cykel givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) och 15 (0,5 mg/m²) för patienter som inte uppnår CR/CRi. Efterföljande cykler varar i 4 veckor.

Tabell 1. Doseringsregim för cykel 1 och efterföljande cykler beroende på behandlingssvar

	Dag 1	Dag 8 ^a	Dag 15 ^a
Doseringsregim för cykel 1			
Alla patienter:			
Dos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	21 dagar ^b		
Doseringsregim för efterföljande cykler beroende på behandlingssvar			
Patient som uppnått CR^c eller CRi^d:			
Dos (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	28 dagar ^e		
Patient som inte uppnått CR^c eller CRi^d:			
Dos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	28 dagar ^e		

Förkortningar: ANC=absolut neutrofilantal; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning.

^a +/- 2 dagar (bibehåll minst 6 dagar mellan doserna).

^b För patienter som uppnår CR/CRi, och/eller för att medge återhämtning från toxicitet, kan cykeln förlängas till högst 28 dagar (dvs. 7 dagars behandlingsfritt intervall med start dag 21).

^c CR definieras som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, fullständig återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$ och ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

^d CRi definieras som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, partiell återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$ och/eller ANC $< 1 \times 10^9/l$) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

^e 7 dagar utan behandling med start dag 21.

Dosjusteringar

Dosen av BESPONSA kan behöva justeras på basis av den enskilde patientens säkerhet och tolerabilitet (se avsnitt 4.4). Vissa läkemedelsbiverkningar kan kräva behandlingsavbrott och/eller dosminskning, eller permanent utsättning av BESPONSA (se avsnitt 4.4 och 4.8). Om dosen sänks på grund av en biverkning av BESPONSA bör den inte höjas igen.

I tabell 2 och 3 redovisas rekommenderade dosjusteringar vid hematologiska respektive icke-hematologiska biverkningar. BESPONSA-doserna under en behandlingscykel (dvs. dag 8 och/eller 15) behöver inte avbrytas på grund av neutropeni eller trombocytopeni, men doseringsavbrott under pågående cykel rekommenderas vid icke-hematologiska biverkningar.

Tabell 2. Dosjusteringar vid hematologiska biverkningar i början av behandlingscykeln (dag 1)

Hematologisk biverkning	Biverkningar och dosjustering(ar)
Nivåer före BESPONSA-behandlingen:	
ANC var $\geq 1 \times 10^9/l$	Om ANC minskar ska nästa behandlingscykel inte påbörjas förrän ANC-värdet är $\geq 1 \times 10^9/l$.
Trombocytvärdet var $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Om trombocytvärdet minskar ska nästa behandlingscykel inte påbörjas förrän trombocytvärdet är $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
ANC var $< 1 \times 10^9/l$ och/eller trombocytvärdet var $< 50 \times 10^9/l^a$	Om ANC och/eller trombocytvärdet minskar ska nästa behandlingscykel inte påbörjas förrän minst ett av de följande inträffar: <ul style="list-style-type: none"> - ANC och trombocytvärdet återgår minst till baslinjenivån före cykeln, eller - ANC återgår till $\geq 1 \times 10^9/l$ och trombocytvärdet till $\geq 50 \times 10^9/l^a$, eller - Stabil eller förbättrad sjukdom (enligt den senaste benmärgsanalysen) och minskningen av ANC och trombocytvärde anses bero på den underliggande sjukdomen (anses inte vara orsakat av BESPONSA-relaterad toxicitet).

Förkortning: ANC=absolut neutrofilantal.

^a Trombocytvärdet som används för doseringsbeslut får inte vara påverkat av blodtransfusion.

Tabell 3. Dosjusteringar vid icke-hematologiska biverkningar vid någon tidpunkt under behandlingen

Icke-hematologisk biverkning	Dosjustering(ar)
VOD/SOS eller annan svår levertoxicitet	Sätt ut behandlingen permanent (se avsnitt 4.4).
Totalt bilirubin $> 1,5 \times ULN$ och ASAT/ALAT $> 2,5 \times ULN$	Gör behandlingsuppehåll tills totalt bilirubin återgått till $\leq 1,5 \times ULN$ och ASAT/ALAT till $\leq 2,5 \times ULN$ före varje dos såvida det inte beror på Gilberts sjukdom eller hemolys. Sätt ut behandlingen permanent om totalt bilirubin inte återgår till $\leq 1,5 \times ULN$ eller ASAT/ALAT inte återgår till $\leq 2,5 \times ULN$ (se avsnitt 4.4).
Infusionsrelaterad reaktion	Avbryt infusionen och inled lämplig medicinsk behandling. Beroende på den infusionsrelaterade reaktionens svårighetsgrad ska utsättning av infusionen eller administrering av steroider och antihistaminer övervägas. Vid allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.4).
Icke-hematologisk (BESPONSA-relaterad) toxicitet av grad $\geq 2^a$	Avbryt behandlingen tills återhämtning skett till grad 1 eller den nivå som förelåg före varje dos.

Förkortningar: ALAT=alaninaminotransferas; ASAT=aspartataminotransferas; ULN=övre normalvärdet; VOD/SOS=venös ocklusiv sjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom.

^a Svårighetsgrad enligt National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) version 3.0.

Tabell 4 innehåller riktlinjer för dosjusteringar, indelade efter varaktigheten för doseringsavbrott på grund av toxicitet.

Tabell 4. Dosjusteringar indelade efter varaktigheten för doseringsavbrott på grund av toxicitet

Varaktigheten för doseringsavbrott på grund av toxicitet	Dosjustering(ar)
< 7 dagar (inom en cykel)	Gör ett uppehåll innan nästa dos ges (alltid minst 6 dagar mellan doserna).
≥ 7 dagar	Hoppa över nästa dos i cykeln.
≥ 14 dagar	När tillräcklig återhämtning skett minskas den totala dosen med 25 % i efterföljande cykel. Om ytterligare dosjustering krävs ska antalet doser i de efterföljande cyklerna minskas till 2 per cykel. Om en 25-procentig minskning av den totala dosen följt av minskning till 2 doser per cykel inte kan tolereras ska behandlingen sättas ut permanent.
> 28 dagar	Överväg permanent utsättning av BESPONSА.

Särskilda populationer

Äldre

Ingen justering av startdosen krävs baserat på ålder (se avsnitt 5.2).

Nedsatt leverfunktion

Ingen justering av startdosen krävs till patienter med nedsatt leverfunktion, definierat som totalt bilirubin $\leq 1,5 \times$ övre normalvärdet (ULN) och aspartataminotransferas (ASAT)/alaninaminotransferas (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN (se avsnitt 5.2). Säkerhetsuppgifter om patienter med totalt bilirubin $> 1,5 \times$ ULN och ASAT/ALAT $> 2,5 \times$ ULN före administrering är begränsade. Avbryt behandlingen tills totalt bilirubin återgått till $\leq 1,5 \times$ ULN och ASAT/ALAT till $\leq 2,5 \times$ ULN före varje dos såvida det inte beror på Gilberts sjukdom eller hemolys. Sätt ut behandlingen permanent om totalt bilirubin inte återgår till $\leq 1,5 \times$ ULN eller ASAT/ALAT inte återgår till $\leq 2,5 \times$ ULN (se tabell 3 och avsnitt 4.4).

Nedsatt njurfunktion

Ingen justering av startdosen krävs till patienter med lindrigt, måttligt eller gravt nedsatt njurfunktion (kreatininclearance [CL_{cr}] 60–89 ml/min, 30–59 ml/min respektive 15–29 ml/min) (se avsnitt 5.2). Säkerhet och effekt för BESPONSА har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom.

Pediatrisk population

Säkerhet och effekt för BESPONSА för barn i åldern 0 till < 18 år har inte fastställts. Tillgänglig information finns i avsnitt 4.8, 5.1 och 5.2, men ingen doseringsrekommendation kan fastställas.

Administreringsätt

BESPONSА är avsett för intravenös användning. Infusionen måste administreras under 1 timme.

BESPONSА ska inte ges som en intravenös stöt- eller bolusdos.

BESPONSА måste beredas och spädas före administreringen. Anvisningar om beredning och spädning av BESPONSА före administrering finns i avsnitt 6.6.

4.3 Kontraindikationer

- Överkänslighet mot den aktiva substansen eller mot något hjälpämne som anges i avsnitt 6.1.

- Patienter som tidigare haft bekräftad allvarlig eller har pågående venös ocklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom (VOD/SOS).
- Patienter med allvarlig pågående leversjukdom (t.ex. cirros, nodulär regenerativ hyperplasi eller aktiv hepatit).

4.4 Varningar och försiktighet

Spårbarhet

För att underlätta spårbarhet av biologiska läkemedel ska läkemedlets namn och tillverkningsnummer dokumenteras.

Levertoxicitet, inklusive VOD/SOS

Levertoxicitet, inkluderande allvarlig, livshotande och ibland dödlig VOD/SOS rapporterades hos patienter med recidiverande eller refraktär ALL som fick BESPONSA (se avsnitt 4.8). BESPONSA ökade signifikant risken för VOD/SOS mer än standardkemoterapi i denna patientpopulation. Risken var störst hos patienter som sedan genomgick HSCT.

I följande undergrupper var den rapporterade frekvensen VOD/SOS efter HSCT $\geq 50\%$:

- patienter som fick konditioneringsbehandling inför HSCT bestående av 2 alkylterande ämnen
- patienter ≥ 65 år
- patienter med serumbilirubin \geq ULN före HSCT.

Användning av HSCT-konditionerande behandlingar som innehåller två alkylterande ämnen ska undvikas. En nytta-riskbedömning ska noga övervägas innan BESPONSA administreras till en patient i det fall framtida användning av HSCT-konditionerande regimer innehållande två alkylterande ämnen sannolikt inte kan undvikas.

Hos patienter som har ett serumbilirubin på \geq ULN före HSCT, ska HSCT efter behandling med BESPONSA endast genomföras efter en noggrann nytta-riskbedömning. Om dessa patienter går vidare till HSCT ska tecken och symtom på VOD/SOS övervakas noggrant (se avsnitt 4.2).

Andra faktorer hos patienterna som verkar ha samband med ökad risk för VOD/SOS efter HSCT är tidigare HSCT, ålder ≥ 55 år, leversjukdom och/eller hepatit i anamnesen före behandling, sviktterapi i senare behandlingslinjer och fler behandlingscykler.

Värdera behandlingen noga innan BESPONSA administreras till patienter som tidigare genomgått HSCT. Inga patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med BESPONSA i kliniska studier hade genomgått HSCT under de senaste 4 månaderna.

Patienter med leversjukdom i anamnesen ska utredas noga (t.ex. med ultraljud, test för virushepatit) före behandling med BESPONSA för att utesluta pågående allvarlig leversjukdom (se avsnitt 4.3).

När det gäller patienter som går vidare med HSCT är den rekommenderade behandlingstiden med inotuzumab ozogamicin 2 cykler på grund av risken för VOD/SOS. En tredje cykel kan övervägas för patienter som inte uppnår CR eller Cri och MRD-negativitet efter 2 cykler (se avsnitt 4.2).

Symtom och tecken på VOD/SOS ska noggrant övervakas hos alla patienter, i synnerhet efter HSCT. Symtomen kan vara förhöjt totalt bilirubin, hepatomegali (som kan orsaka smärta), snabb viktökning, samt ascites. Om enbart totalt bilirubin kontrolleras upptäcks eventuellt inte alla patienter med risk för VOD/SOS. Levervärden, inklusive ALAT, ASAT, totalt bilirubin och alkaliskt fosfat, ska alltid övervakas hos alla patienter före och efter varje dos BESPONSA. Om patienten har onormala levervärden och kliniska tecken och symtom på levertoxicitet ska patienten övervakas oftare. För patienter som ska genomgå HSCT ska leverprover tas oftare under den första månaden efter HSCT, därefter mindre ofta, i enlighet med gällande medicinsk praxis. Förhöjda levervärden kan innebära att behandlingen måste avbrytas, dosen minskas eller BESPONSA sätts ut permanent (se avsnitt 4.2).

Behandlingen ska sättas ut permanent om VOD/SOS utvecklas (se avsnitt 4.2). Om svår VOD/SOS utvecklas ska patienten behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Myelosuppression/cytopeni

Hos patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin har neutropeni, trombocytopeni, anemi, leukopeni, febril neutropeni, lymfopeni och pancytopeni rapporterats, i några fall livshotande (se avsnitt 4.8).

Hos patienter som behandlades med inotuzumab ozogamicin rapporterades komplikationer relaterade till neutropeni och trombocytopeni (inkluderande infektioner respektive blödningar) hos vissa patienter (se avsnitt 4.8).

Komplett blodstatus ska kontrolleras före varje dos BESPONSA och tecken och symtom på infektion under behandlingen och efter HSCT (se avsnitt 5.1), blödning och andra följder av myelosuppression ska övervakas vid behov under behandlingen. Profylaktiska antiinfektiva medel och övervakningstester används som lämpligt under och efter behandling.

Vid svår infektion, blödning och andra följder av myelosuppression, även svår neutropeni eller trombocytopeni, kan behandlingen behöva avbrytas eller sättas ut, eller dosen minskas (se avsnitt 4.2).

Infusionsrelaterade reaktioner

Infusionsrelaterade reaktioner har rapporterats hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin (se avsnitt 4.8).

Premedicinering med kortikosteroid, antipyretikum och antihistamin rekommenderas före administreringen (se avsnitt 4.2).

Patienten ska noga övervakas under infusionen och i minst 1 timme efter infusionens slut avseende eventuella infusionsrelaterade reaktioner, vilket inkluderar symtom som hypotoni, blodvallningar och andningsproblem. Om en infusionsrelaterad reaktion uppkommer ska infusionen avbrytas och lämplig medicinsk behandling sättas in. Beroende på den infusionsrelaterade reaktionens svårighetsgrad ska utsättning av infusionen eller administrering av steroider och antihistaminer övervägas (se avsnitt 4.2). Vid allvarliga eller livshotande infusionsreaktioner ska behandlingen sättas ut permanent (se avsnitt 4.2).

Tumörlyssyndrom (TLS)

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har TLS, som kan vara livshotande eller dödligt, rapporterats (se avsnitt 4.8).

Premedicinering för att minska urinsyranivåerna samt hydrering rekommenderas före behandling till patienter med stor tumörbörda (se avsnitt 4.2).

Patienten ska övervakas avseende tecken och symtom på TLS och behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Förlängt QT-intervall

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har förlängt QT-intervall rapporterats (se avsnitt 4.8 och 5.2).

BESPONSA ska administreras med försiktighet till patienter som tidigare haft, eller är predisponerade för, förlängt QT-intervall, patienter som tar läkemedel som förlänger QT-intervallet (se avsnitt 4.5)

och patienter med elektrolytrubbningar. EKG ska tas och elektrolyter mätas före behandlingsstarten och kontrolleras med jämna mellanrum under behandlingen (se avsnitt 4.8 och 5.2).

Förhöjt amylas och lipas

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har förhöjda amylas- och lipasvärden rapporterats (se avsnitt 4.8).

Patienten ska övervakas avseende ökning av amylas- och lipasvärden. Eventuell hepatobiliär sjukdom ska utredas och behandlas i enlighet med gällande medicinsk praxis.

Immuniseringar

Säkerheten för immunisering med levande virala vacciner under eller efter behandling med BESPONSA har inte studerats. Vaccination med levande virala vacciner rekommenderas inte under minst 2 veckor före start av BESPONSA-behandlingen, under behandling och till återhämtning av B-lymfocyter efter den sista behandlingscykeln.

Hjälpämnen

Natrium-innehåll

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 mg inotuzumab ozogamicin, d.v.s. är näst intill ”natriumfritt”.

Detta läkemedel kan beredas ytterligare för administrering med lösningar som innehåller natrium (se avsnitt 4.2 och 6.6) och det ska beaktas i förhållande till den totala mängden natrium från alla källor som ges till patienten.

4.5 Interaktioner med andra läkemedel och övriga interaktioner

Inga interaktionsstudier har utförts (se avsnitt 5.2).

Baserat på *in vitro*-data är det inte sannolikt att samtidig administrering av inotuzumab ozogamicin och hämmare eller inducerare av de läkemedelsmetaboliserande enzymerna cytokrom P450 (CYP) och uridin-difosfat-glukuronosyltransferas (UGT) skulle påverka exponeringen för N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid. Det är inte heller sannolikt att inotuzumab ozogamicin och N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid skulle påverka exponeringen av substrat för CYP-enzym, eller att N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid skulle påverka exponeringen av substrat för UGT-enzym eller viktigare läkemedelstransportörer.

Hos patienter som behandlas med inotuzumab ozogamicin har förlängt QT-intervall rapporterats (se avsnitt 4.4). Samtidig användning av inotuzumab ozogamicin och läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet eller inducerar torsades de pointes ska därför övervägas noga. QT-intervallet ska övervakas om sådana läkemedel ges i kombination (se avsnitt 4.4, 4.8 och 5.2).

4.6 Fertilitet, graviditet och amning

Fertila kvinnor/preventivmedel till män och kvinnor

Fertila kvinnor ska undvika att bli gravida under tiden de behandlas med BESPONSA.

Kvinnor ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med BESPONSA och i minst 8 månader efter den sista dosen. Män som har en kvinnlig fertil partner ska använda effektiva preventivmedel under behandlingen med BESPONSA och i minst 5 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Det finns inga data från användningen av inotuzumab ozogamicin hos gravida kvinnor. Baserat på prekliniska resultat kan inotuzumab ozogamicin orsaka embryofetala skador om det ges till en gravid kvinna. Data från djurstudier har visat reproduktionstoxikologiska effekter (se avsnitt 5.3).

BESPONSA får inte användas under graviditet om inte den möjliga nyttan för modern överväger de möjliga riskerna för fostret. Gravida kvinnor, eller patienter som blir gravida medan de får inotuzumab ozogamicin, eller behandlade manliga patienter som är partner till gravida kvinnor, måste informeras om de möjliga riskerna för fostret.

Amning

Det finns inga data om huruvida inotuzumab ozogamicin eller dess metaboliter utsöndras i bröstmjolk, dess effekter på barnet som ammas, eller dess effekter på mjölkproduktionen. Eftersom det finns en risk för biverkningar hos barn som ammas får kvinnor inte amma under behandling med BESPONSA och i minst 2 månader efter den sista dosen (se avsnitt 5.3).

Fertilitet

Baserat på prekliniska resultat kan fertiliteten hos män och kvinnor försämrats av behandling med inotuzumab ozogamicin (se avsnitt 5.3). Det finns inga uppgifter vad gäller fertilitet hos patienter. Män och kvinnor måste söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

4.7 Effekter på förmågan att framföra fordon och använda maskiner

BESPONSA har måttlig effekt på förmågan att framföra fordon och använda maskiner. Patienterna kan känna sig trötta under behandlingen med BESPONSA (se avsnitt 4.8). Försiktighet rekommenderas därför vid framförande av fordon eller användning av maskiner.

4.8 Biverkningar

Sammanfattning av säkerhetsprofilen

De vanligaste (≥ 20 %) biverkningarna var trombocytopeni (51 %), neutropeni (49 %), infektion (48 %), anemi (36 %), leukopeni (35 %), trötthet (35 %), blödning (33 %), feber (32 %), illamående (31 %), huvudvärk (28 %), febril neutropeni (26 %), förhöjda transaminaser (26 %), buksmärta (23 %), förhöjt gamma-glutamyltransferas (21 %) och hyperbilirubinemi (21 %).

Hos patienter som fick BESPONSA var de vanligaste (≥ 2 %) allvarliga biverkningarna infektion (23 %), febril neutropeni (11 %), blödning (5 %), buksmärta (3 %), feber (3 %), VOD/SOS (2 %) och trötthet (2 %).

Tabell över biverkningar

I tabell 5 redovisas de biverkningar som rapporterats hos patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med BESPONSA.

Biverkningarna presenteras indelade efter organsystem och frekvenskategorier enligt följande: mycket vanliga ($\geq 1/10$), vanliga ($\geq 1/100$, $< 1/10$), mindre vanliga ($\geq 1/1\ 000$, $< 1/100$), sällsynta ($\geq 1/10\ 000$, $< 1/1\ 000$), mycket sällsynta ($< 1/10\ 000$), ingen känd frekvens (kan inte beräknas från tillgängliga data). Inom varje frekvensgrupp presenteras biverkningarna efter fallande allvarlighetsgrad.

Tabell 5. Biverkningar som rapporterats hos patienter med recidiverande eller refraktär pre-B-cells-ALL som behandlats med BESPONSA

Organsystem enligt MedDRA	Mycket vanliga	Vanliga
Infektioner och infestationer	Infektion (48 %) ^a (omfattar sepsis och bakteriemmi [17 %], svampinfektion [9 %], infektion i nedre luftvägarna [12 %], infektion i övre luftvägarna [12 %], bakterieinfektion [1 %], virusinfektion [7 %], gastrointestinal infektion [4 %], hudinfektion [4 %])	
Blodet och lymfsystemet	Febril neutropeni (26 %) Neutropeni (49 %) Trombocytopeni (51 %) Leukopeni (35 %) Lymfopeni (18 %) Anemi (36 %)	Pancytopeni ^b (2 %)
Immunsystemet		Överkänslighet (1 %)
Metabolism och nutrition	Nedsatt aptit (12 %)	Tumörlyssyndrom (2 %) Hyperurikemi (4 %)
Centrala och perifera nervsystemet	Huvudvärk (28 %)	
Blodkärl	Blödning (33 %) ^c (omfattar blödning i centrala nervsystemet [1 %], blödning i övre magtarmkanalen [6 %], blödning i nedre magtarmkanalen [4 %], näsblödning [15 %])	
Magtarmkanalen	Buksmärtor (23 %) Kräkningar (15 %) Diarré (17 %) Illamående (31 %) Stomatit (13 %) Förstoppning (17 %)	Ascites (4 %) Uppsvälld buk (6 %)
Lever och gallvägar	Hyperbilirubinemi (21 %) Förhöjda transaminaser (26 %) Förhöjt GGT (21 %)	VOD/SOS (3 % [pre-HSCT] ^d)
Allmänna symtom och/eller symtom vid administreringsstället	Feber (32 %) Trötthet (35 %) Frossa (11 %)	
Undersökningar och provtagningar	Förhöjt alkaliskt fosfat (13 %)	QT-förlängning enligt EKG (1 %) Förhöjt amylas (5 %) Förhöjt lipas (9 %)
Skador, förgiftningar och behandlingskomplikationer	Infusionsrelaterad reaktion (10 %)	

Biverkningarna innefattade alla händelser, oavsett orsak, som inträffade under behandlingen med början under eller efter cykel 1 dag 1 inom 42 dagar efter den sista dosen BESPONSA men före start av en ny cancerbehandling (inklusive HSCT).

Rekommenderade termer har hämtats från Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) version 19.1.

Förkortningar: ALL=akut lymfatisk leukemi; VOD/SOS = venös oklusiv leversjukdom/sinusoidalt obstruktionssyndrom;

EKG=elektrokardiogram; GGT=gammaglutamyltransferas; HSCT=hematopoetisk stamcellstransplantation

^a Infektion omfattar även andra typer av infektioner (11 %). Obs! Patienterna kan ha > 1 typ av infektion.

^b Pancytopeni omfattar följande rekommenderade termer: Benmärgssvikt, febril benmärgsaplasi samt pancytopeni.

^c Blödning omfattar även andra typer av blödningar (17 %). Obs! Patienterna kan ha > 1 typ av blödning.

^d VOD/SOS omfattar även en patient med VOD som debuterade dag 56, utan HSCT. VOD/SOS rapporterades också hos 18 patienter efter påföljande HSCT.

Beskrivning av utvalda biverkningar

Levertoxicitet, inklusive VOD/SOS

I den pivotala kliniska studien (N=164) rapporterades VOD/SOS hos 23 (14 %) patienter varav hos 5 (3 %) patienter under studiebehandlingen eller under uppföljningen, utan någon HSCT. Bland de 79 patienterna som fick fortsatt behandling med HSCT (av vilka 8 fick tillägg av sviktterapi efter behandlingen med BESPONSA innan man gick vidare med HSCT) rapporterades VOD/SOS hos 18 (23 %) patienter. I 5 av de 18 fall av VOD/SOS som inträffade efter HSCT avled patienten (se avsnitt 5.1).

VOD/SOS rapporterades i upp till 56 dagar efter den sista dosen inotuzumab ozogamicin, utan någon HSCT. Mediantiden från HSCT till VOD/SOS-debut var 15 dagar (intervall: 3–57 dagar). Av de 5 patienter som fick VOD/SOS under behandling med inotuzumab ozogamicin men sedan inte genomgick HSCT hade 2 patienter redan genomgått HSCT före BESPONSA-behandlingen.

Bland de patienter som gick vidare till HSCT efter BESPONSA-behandlingen rapporterades VOD/SOS hos 5/11 (46 %) av de patienter som fick HSCT både före och efter BESPONSA och hos 13/68 (19 %) av de patienter som endast fick HSCT efter BESPONSA-behandling.

Beträffande övriga riskfaktorer rapporterades VOD/SOS hos 6/11 (55 %) patienter som fick HSCT-konditionerande behandling innehållande två alkylnerande ämnen och 9/53 (17 %) patienter som fick HSCT-konditionerande behandling innehållande ett alkylnerande ämne, 7/17 (41 %) patienter som var ≥ 55 år och 11/62 (18 %) patienter som var < 55 år, samt 7/12 (58 %) patienter med ett serumbilirubinvärde \geq ULN före HSCT och 11/67 (16 %) patienter med ett serumbilirubinvärde $<$ ULN före HSCT.

I den pivotala studien (N=164) rapporterades hyperbilirubinemi och förhöjda transaminaser hos 35 (21 %) respektive 43 (26 %) patienter. Hyperbilirubinemi grad ≥ 3 och förhöjda transaminaser rapporterades hos 9 (6 %) respektive 11 (7 %) patienter. Mediantiden till debut av hyperbilirubinemi och förhöjda transaminaser var 73 dagar respektive 29 dagar.

För den kliniska hanteringen av levertoxicitet, inklusive VOD/SOS, se avsnitt 4.4.

Myelosuppression/cytopenier

I den pivotala studien (N=164) rapporterades trombocytopeni och neutropeni hos 83 (51 %) respektive 81 (49 %) patienter. Trombocytopeni och neutropeni grad 3 rapporterades hos 23 (14 %) respektive 33 (20 %) patienter. Trombocytopeni och neutropeni grad 4 rapporterades hos 46 (28 %) respektive 45 (27 %) patienter. Febril neutropeni, som kan vara livshotande, rapporterades hos 43 (26 %) patienter.

För den kliniska hanteringen av myelosuppression/cytopenier, se avsnitt 4.4.

Infektioner

I den pivotala studien (N=164) rapporterades infektioner, även allvarliga infektioner som i vissa fall var livshotande eller dödliga, hos 79 (48 %) patienter. Frekvenserna för specifika typer av infektioner var: sepsis och bakteriemi (17 %), infektion i nedre luftvägarna (12 %), infektion i övre luftvägarna (12 %), svampinfektion (9 %), virusinfektion (7 %), gastrointestinal infektion (4 %), hudinfektion (4 %) och bakterieinfektion (1 %). Infektioner med dödlig utgång, innefattande pneumoni, neutropen sepsis, sepsis, septisk chock samt Pseudomonas-sepsis, rapporterades hos 8 (5 %) patienter.

För den kliniska hanteringen av infektioner, se avsnitt 4.4.

Blödningar

I den pivotala kliniska studien (N=164) rapporterades blödningar, i de flesta fall lindriga, hos 54 (33 %) patienter. Frekvenserna för specifika typer av blödningar var: näsblödning (15 %), blödning i övre magtarmkanalen (6 %), blödning i nedre magtarmkanalen (4 %) och blödning i centrala nervsystemet (CNS) (1 %). Blödningar av grad 3/4 rapporterades hos 8/164 (5 %) patienter. En blödningshändelse av grad 5 (intraabdominell blödning) rapporterades

För den kliniska hanteringen av blödningshändelser, se avsnitt 4.4.

Infusionsrelaterade reaktioner

I den pivotala studien (N=164) rapporterades infusionsrelaterade reaktioner hos 17 (10 %) patienter. Alla händelser var av svårighetsgrad ≤ 2 . Infusionsrelaterade reaktioner inträffade vanligen i cykel 1 och kort efter att infusionen av inotuzumab ozogamicin avslutats. De gick tillbaka spontant eller efter medicinsk behandling.

För den kliniska hanteringen av infusionsrelaterade reaktioner, se avsnitt 4.4.

Tumörlyssyndrom (TLS)

I den pivotala studien (N=164) rapporterades TLS, som kan vara livshotande eller dödligt, hos 4/164 (2 %) patienter. TLS av grad 3/4 rapporterades hos 3 (2 %) patienter. TLS inträffade vanligen kort efter att infusionen av inotuzumab ozogamicin avslutats och gick tillbaka efter medicinsk behandling.

För den kliniska hanteringen av TLS, se avsnitt 4.4.

Förlängt QT-intervall

I den pivotala studien (N=164) rapporterades maximalt förlängt QT-intervall korrigerat för hjärtfrekvens med Fridericia-formeln (QTcF) på ≥ 30 msec och ≥ 60 msec från baslinjen hos 30/162 (19 %) respektive 4/162 (3 %) patienter. En ökning i QTcF-intervall på > 450 msec observerades hos 26/162 (16 %) patienter. En ökning i QTcF-intervall på > 500 msec förekom inte hos någon patient. Förlängt QT-intervall av grad 2 rapporterades hos 2/164 (1 %) patienter. Inget förlängt QT-intervall av grad ≥ 3 eller torsades de pointes rapporterades.

För periodisk övervakning med EKG och elektrolytnivåer, se avsnitt 4.4.

Förhöjt amylas och lipas

I den pivotala studien (N=164) rapporterades förhöjt amylas och lipas hos 8 (5 %) respektive 15 (9 %) patienter. Förhöjda amylas- och lipasvärden till grad ≥ 3 rapporterades hos 3 (2 %) respektive 7 (4 %) patienter.

För periodisk övervakning avseende förhöjda amylas- och lipasvärden, se avsnitt 4.4.

Immunogenicitet

I kliniska studier av inotuzumab ozogamicin hos vuxna patienter med recidiverande eller refraktär ALL testade 7/236 (3 %) av patienterna positivt för antikroppar mot inotuzumab ozogamicin (ADA, anti-drug antibody). Inga patienter testade positivt för neutraliserande ADA. Hos de patienter som testade positivt för ADA sågs ingen effekt på clearance av BESPOLSA baserat på en populationsfarmakokinetisk analys. Antalet patienter som testade positivt för ADA var för litet för att någon utvärdering av ADA:s påverkan på läkemedlets effekt och säkerhet skulle kunna utföras.

I den kliniska studien ITCC-059 av inotuzumab ozogamicin hos pediatrika patienter med recidiverande eller refraktär ALL (N = 51) var förekomsten av ADA mot inotuzumab ozogamicin 0 %.

Pediatriisk population

BESPONSA har utvärderats hos 53 pediatriiska patienter ≥ 1 och < 18 år med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells ALL i studien ITCC-059 (se avsnitt 5.1).

De vanligaste biverkningarna ($> 30\%$) i den pediatriiska studien ITCC-059 var trombocytopeni (60%), feber (52%), anemi (48%), kräkningar (48%), neutropeni (44%), infektion (44%), blödning (40%), febril neutropeni (32%), illamående (32%) och buksmärta (32%) i fas 1-kohorten, och feber (46%), trombocytopeni (43%), anemi (43%), kräkningar (43%), neutropeni (36%), leukopeni (36%), illamående (32%), infektion (32%), förhöjda transaminaser (32%) och blödning (32%) i fas 2-kohorten.

I fas 1-kohorten fick 2/25 (8,0%) patienter VOD (ingendera fick någon transplantation), respektive 6/28 (21,4%) patienter i fas 2-kohorten, med en frekvens av VOD efter HSCT på 5/18 (27,8% [95% KI: 9,69–53,48]). I fas 1-kohorten fick 8/25 (32%) patienter en uppföljande HSCT, respektive 18/28 (64%) i fas 2-kohorten. Frekvensen av mortaliteten efter HSCT utan återfall var 2/8 (25%) i fas 1-kohorten, respektive 5/18 (28%) i fas 2-kohorten.

Rapportering av misstänkta biverkningar

Det är viktigt att rapportera misstänkta biverkningar efter att läkemedlet godkänts. Det gör det möjligt att kontinuerligt övervaka läkemedlets nytta-riskförhållande. Hälso- och sjukvårdspersonal uppmanas att rapportera varje misstänkt biverkning via det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V.

4.9 Överdoser

I kliniska studier av patienter med recidiverande eller refraktär ALL var de högsta singeldoser och multipla doser av inotuzumab ozogamicin som gavs 0,8 mg/m² respektive 1,8 mg/m², per cykel, givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²), och 15 (0,5 mg/m²) (se avsnitt 4.2). Överdoser kan leda till biverkningar som stämmer överens med de reaktioner som observerats vid den rekommenderade terapeutiska dosen (se avsnitt 4.8).

Vid en överdos ska infusionen avbrytas tillfälligt och patienten övervakas avseende leverbiverkningar och hematologiska biverkningar (se avsnitt 4.2). Återinsättning av BESPONSA med lämplig terapeutisk dos ska övervägas när alla biverkningar har gått tillbaka.

5. FARMAKOLOGISKA EGENSKAPER

5.1 Farmakodynamiska egenskaper

Farmakoterapeutisk grupp: Antineoplastiska och immunmodulerande medel, monoklonala antikroppar och antikroppsläkemedelskonjugat, CD22 (Differentieringskluster 22) hämmare. ATC-kod: L01FB01.

Verkningsmekanism

Inotuzumab ozogamicin är ett ADC som är sammansatt av en monoklonal antikropp riktad mot CD22, som är kovalent bunden till N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid. Inotuzumab är ett humaniserat immunglobulin av klass G subtyp4 (IgG4) som specifikt känner igen humant CD22. Den lilla molekylen, N-acetyl-gamma-kalicheamicin, är en cytotoxisk produkt.

N-acetyl-gamma-kalicheamicin är kovalent bunden till antikroppen via en syraklyvbar bindning. Icke-kliniska data tyder på att den cancerbekämpande verkan hos BESPONSA följer av bindningen av ADC till celler som uttrycker CD22, följt av internalisering av ADC-CD22-komplexet, och den intracellulära frisättningen av N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid via hydrolytisk

klyvning av bindningen. Aktivering av N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid inducerar dubbelsträngsbrott i DNA, med efterföljande cellcykelarrest och apoptotisk celledöd.

Klinisk effekt och säkerhet

Patienter med recidiverande eller refraktär ALL som tidigare har fått 1 eller 2 behandlingsregimer för ALL – Studie 1

Säkerheten och effekten av BESPONSA hos patienter med recidiverande eller refraktär CD22-positiv ALL undersöktes i en öppen, internationell multicenterstudie i fas 3 (Studie 1). Patienterna randomiserades till att få BESPONSA (N=164 [164 fick behandling]) eller prövarens val av kemoterapi (N=162 [143 fick behandling]), närmare bestämt fludarabin plus cytarabin plus granulocytolonistimulerande faktor (FLAG) (N=102 [93 fick behandling]), mitoxantron/cytarabin (MXN/Ara-C) (N=38 [33 fick behandling]), eller högdos-cytarabin (HIDAC) (N=22 [17 fick behandling]).

Lämpliga patienter var ≥ 18 år med Philadelphia-kromosomnegativ (Ph⁻) eller Ph⁺ recidiverande eller refraktär CD22-positiv pre-B-cells-ALL.

CD22-uttrycket bedömdes med flödescytometri på benmärgsaspirat. Hos patienter med otillräckligt benmärgsaspirat analyserades ett perifert blodprov. Alternativt analyserades CD22-uttrycket med immunhistokemisk metod hos patienter med otillräckligt benmärgsaspirat och otillräcklig mängd cirkulerande blaster.

Vissa lokala tester som användes i den kliniska studien var mindre känsliga än centrallaboratoriets test. Därför får endast validerade tester med bevisat hög känslighet användas.

Alla patienter måste ha ≥ 5 % benmärgsblaster och tidigare ha fått en eller två behandlingsregimer med induktionskemoterapi för ALL. Patienter med Ph⁺ pre-B-cells-ALL måste ha haft behandlingssvikt på minst en andra eller tredje generationens TKI och standardkemoterapi. Tabell 1 (se avsnitt 4.2) visar den doseringsregim som användes för att behandla patienterna.

Co-primära effektmått var CR/CRi, bedömt av en blindad EAC (endpoint adjudication committee), och total överlevnad (OS). Sekundära effektmått var MRD-negativitet, remissionens varaktighet (DoR), HSCT-frekvens samt progressionsfri överlevnad (PFS).

Den primära analysen av CR/CRi och MRD-negativitet utfördes på de 218 först randomiserade patienterna och analysen av OS, PFS, DoR och HSCT-frekvens utfördes på samtliga 326 randomiserade patienter.

Bland de 326 randomiserade patienterna (ITT-population) hade 215 patienter (66 %) fått 1 tidigare behandling och 108 patienter (33 %) hade fått 2 tidigare behandlingar för ALL. Medianåldern var 47 år (intervall: 18-79 år), 206 patienter (63 %) hade en första remission med en varaktighet på < 12 månader och 55 patienter (17 %) hade genomgått HSCT innan de fick BESPONSA eller prövarens val av kemoterapi. De 2 behandlingsgrupperna var generellt balanserade med hänsyn till baslinjedemografi och sjukdomskaraktistika. Totalt 276 patienter (85 %) hade Ph⁻ ALL. Av de 49 patienter (15 %) som hade Ph⁺ ALL var det 4 patienter som inte fått TKI tidigare, 28 patienter som fått 1 TKI tidigare och 17 patienter som fått 2 TKI tidigare. Dasatinib var den TKI som flest patienter (42 patienter) fått tidigare, följd av imatinib (24 patienter).

Baslinjekaraktistika var liknande för de första 218 patienterna som randomiserades.

Av de 326 patienterna (ITT-population) hade 253 patienter prover som var utvärderingsbara för CD22-testning på både lokala laboratorier och centrallaboratoriet. Enligt de centrala och lokala laboratorietesterna hade 231/253 patienter (91,3 %) respektive 130/253 patienter (51,4 %) ≥ 70 % CD22-positiva leukemiblastar vid baslinjen.

I tabell 6 visas effektsresultaten i denna studie.

Tabell 6. Studie 1: Effektsresultat hos patienter ≥ 18 år med recidiverande eller refraktär pre-B-cells-ALL som tidigare fått 1 eller 2 behandlingar för ALL

	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG, eller 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-sidigt p-värde < 0,0001	
CR ^a ; n (%) [95 % CI]	39 (35,8 %) [26,8 %-45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 %-25,9 %]
	2-sidigt p-värde = 0,0022	
CRi ^b ; n (%) [95 % CI]	49 (45,0 %) [35,4 %-54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 %-19,5 %]
	2-sidigt p-värde < 0,0001	
MRD-negativitet ^c för patienter som uppnådde CR/CRi; frekvens ^d (%) [95 % CI]	69/88 (78,4 %) [68,4 %-86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 %-46,7 %]
	2-sidigt p-värde < 0,0001	
	BESPONSA (N = 164)	HIDAC, FLAG eller MXN/Ara-C (N=162)
Median OS, månader [95 % CI]	7,7 [6,0 till 9,2]	6,2 [4,7 till 8,3]
	Riskkvot [95 % CI] = 0,751 [0,588-0,959] 2-sidigt p-värde = 0,0210	
Median PFS ^{e, f} ; månader [95 % CI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
	Riskkvot [95 % CI] = 0,450 [0,348-0,581] 2-sidigt p-värde < 0,0001	
Median DoR ^g ; månader [95 % CI]	3,7 [2,8 till 4,6]	0,0 [-,-]
	Riskkvot [95 % CI] = 0,471 [0,366-0,606] 2-sidigt p-värde < 0,0001	

Förkortningar: ALL= akut lymfatisk leukemi; ANC=absolut neutrofilital; Ara-C=cytarabin;

CI=konfidensintervall; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning; DoR = remissionens varaktighet; EAC=Endpoint Adjudication Committee; FLAG=fludarabin + cytarabin + granulocytokolonistimulerande faktor; HIDAC=högdos-cytarabin; HSCT=hematopoetisk stamcellstransplantation; ITT=intent-to-treat; MRD=minimal residual disease; MXN=mitoxantron; N/n=antal patienter; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad.

^a CR enligt EAC definierades som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, fullständig återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$ och ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

^b CRi enligt EAC definierades som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, partiell återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter < $100 \times 10^9/l$ och/eller ANC < $1 \times 10^9/l$) samt utläkning av eventuell extramedullär.

^c MRD-negativitet definierades genom flödescytometri som leukemiska celler utgörande < 1×10^{-4} (< 0,01 %) av kärnfärdade celler i benmärgen.

^d Frekvensen definierades som antalet patienter som uppnådde MRD-negativitet delat med totalt antal patienter som uppnådde CR/CRi per EAC.

^e PFS definierades som tiden från randomiseringsdatum till första datum för följande händelser: död, progredierande sjukdom (inkluderar objektiv progression, återfall efter CR/CRi, behandlingsutsättning på grund av allmänt försämrat hälsotillstånd) och start av ny induktionsterapi eller HSCT efter behandling utan uppnådd CR/CRi.

^f Enligt standarddefinitionen av PFS, definierad som tiden från randomiseringsdatum till första datum för följande händelser: död, progredierande sjukdom (inkluderar objektiv progression och återfall efter CR/CRi) var HR 0,568 (2-sidigt p-värde=0,0002) och median-PFS var 5,6 månader respektive 3,7 månader i BESPONSA-armen och armen som fick provarens val av kemoterapi.

^g Remissionens varaktighet definierades som tiden sedan första respons med CR^a eller CRi^b enligt provarens bedömning, fram till datum för PFS-händelse eller censurering av data om ingen PFS-händelse dokumenterades. Analysen baserades på ITT-populationen där patienter utan remission fick varaktigheten noll och bedömdes som en händelse.

Bland de första 218 randomiserade patienterna uppnådde 64/88 (73 %) respektive 21/88 (24 %) av de patienter som svarade på behandling enligt EAC en CR/CRi i cykel 1 respektive 2 i BESPONSA-armen. Inga fler patienter uppnådde CR/CRi efter cykel 3 i BESPONSA-armen.

Negativa resultat avseende CR/CRi och MRD för de första 218 randomiserade patienterna stämde överens med resultaten för samtliga 326 patienter.

Bland alla 326 randomiserade patienter var sannolikheten för överlevnad efter 24 månader 22,8 % i BESPONSA-armen och 10 % i armen som fick kemoterapi enligt prövarens val.

Totalt 79/164 patienter (48,2 %) i BESPONSA-armen och 36/162 patienter (22,2 %) i armen som fick prövarens val av kemoterapi fick även uppföljande HSCT. Dessa inkluderade 70 patienter i BESPONSA-armen respektive 18 patienter i armen med prövarens val av kemoterapi som gick direkt vidare till HSCT. Hos patienterna som gick direkt vidare till HSCT var mediantiden 4,8 veckor (intervall: 1–19 veckor) mellan den sista dosen inotuzumab ozogamicin och HSCT. OS-förbättringen för BESPONSA jämfört med prövarens val av kemoterapi-armen observerades hos patienter som genomgick HSCT. Trots att frekvensen av tidiga dödsfall efter HSCT (vid dag 100) var högre i BESPONSA-armen fanns belägg för en fördel för BESPONSA vad gäller långtidsöverlevnad. Hos patienterna som genomgick uppföljande HSCT var median-OS 11,9 månader (95 % CI: 9,2; 20,6) för BESPONSA jämfört med 19,8 månader (95 % CI: 14,6; 26,7) för prövarens val av kemoterapi. Vid månad 24 var sannolikheten för överlevnad 38,0 % (95 % CI: 27,4; 48,5) jämfört med 35,5 % (95 % CI: 20,1; 51,3) för BESPONSA respektive prövarens val av kemoterapi. Vid månad 24 var dessutom sannolikheten för överlevnad 38,0 % (95 % CI: 27,4; 48,5) för patienter som genomgick en uppföljande HSCT jämfört med 8,0 % (95 % CI: 3,3; 15,3) för patienter som inte genomgick en uppföljande HSCT i BESPONSA-armen.

BESPONSA förbättrade OS jämfört med prövarens val av kemoterapi för alla stratifieringsfaktorer, inklusive varaktighet för första remission ≥ 12 månader, status för första svikterterapi och ålder vid randomisering < 55 år. Det fanns också en trend för bättre OS med BESPONSA för patienter med andra prognosfaktorer (Ph⁺, ingen tidigare HSCT, ≥ 90 % CD22-positiva leukemiska blaster vid baslinjen, inga perifera blaster vid baslinjen samt hemoglobin vid baslinjen på ≥ 10 g/dl, baserat på explorativa analyser). Patienter med rearrangemang i MLL-genen (mixed lineage leukaemia), bland annat t(4;11), som generellt har lägre CD22-uttryck före behandlingen, fick sämre resultat för OS efter behandling med BESPONSA eller prövarens val av kemoterapi.

När det gäller patientrapporterade resultat var funktions- och symtampoäng bättre för BESPONSA än för prövarens val av kemoterapi. Patientrapporterade resultat uppmätta med hjälp av frågeformuläret European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30) var signifikant högre för BESPONSA i beräknade genomsnittliga poäng efter baslinjen (BESPONSA respektive prövarens val av kemoterapi) för rollfunktion (64,7 respektive 53,4; låg förbättringsgrad), fysisk funktion (75,0 respektive 68,1; låg förbättringsgrad), social funktion (68,1 respektive 59,8; medium förbättringsgrad) samt aptitlöshet (17,6 respektive 26,3; låg förbättringsgrad) jämfört med prövarens val av kemoterapi. Det fanns en trend till förmån för BESPONSA, låg förbättringsgrad för beräknade genomsnittspoäng efter baslinjen (för BESPONSA respektive prövarens val) för globalt hälsostatus/livskvalitet (QoL) (62,1 respektive 57,8), kognitiv funktionsförmåga (85,3 respektive 82,5), dyspné (14,7 respektive 19,4), diarré (5,9 respektive 8,9), trötthet (35,0 respektive 39,4). Det fanns en trend till förmån för BESPONSA för beräknade genomsnittspoäng efter baslinjen från EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) frågeformuläret (BESPONSA respektive prövarens val av kemoterapi) för EQ-5D-indexet (0,80 respektive 0,76; minimalt betydelsefull skillnad för cancer = 0,06).

Patienter med recidiverande eller refraktär ALL som tidigare har fått 2 eller fler behandlingsregimer för ALL – Studie 2

Säkerheten och effekten av BESPONSA undersöktes i en öppen, enarmad multicenterstudie i fas 1/2 (Studie 2). Lämpliga patienter var ≥ 18 år med recidiverande eller refraktär pre-B-cells-ALL.

Av de 93 patienter som screenades tilldelades 72 patienter studieläkemedlet och fick behandling med BESPONSA. Medianåldern var 45 år (intervall: 20–79 år) och 76,4 % hade sviktstatus ≥ 2 ; 31,9 % hade tidigare fått HSCT och 22,2 % var Ph+. De vanligaste orsakerna till utsättning av behandlingen var: sjukdomsprogression/återfall (30 [41,7 %]), resistent sjukdom (4 [5,6 %]); HSCT (18 [25,0 %]) och biverkningar (13 [18,1 %]).

I fas 1-delen av studien fick 37 patienter BESPONSA i en total dos på 1,2 mg/m² (N = 3) 1,6 mg/m² (N = 12) eller 1,8 mg/m² (N = 22). Rekommenderad BESPONSA-dos bestämdes till 1,8 mg/m²/cykel administrerat i doserna 0,8 mg/m² dag 1 och 0,5 mg/m² dag 8 och 15 i en 28-dagarscykel, med dosminskning vid uppnådd CR/CRi.

I fas 2-delen av studien var patienterna tvungna att ha fått minst 2 tidigare behandlingar för ALL och patienter med Ph+ B-cells-ALL måste ha haft uteblivet behandlingssvar på minst 1 TKI. Av de 9 patienterna med Ph+ B-cells-ALL var det 1 patient som hade fått 1 tidigare TKI och 1 patient som inte hade fått någon tidigare TKI.

Tabell 7 visar effektresultaten i denna studie.

Tabell 7. Studie 2: Effekresultat hos patienter ≥ 18 år med recidiverande eller refraktär pre-B-cells-ALL som fått 2 eller fler tidigare behandlingar för 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 %]
Median-DoR ^f ; månader [95 % CI]	2,2 [1,0–3,8]
MRD negativitet ^c för patienter som uppnått CR/CRi; frekvens ^d (%) [95 % CI]	18/24 (75 %) [53,3 %-90,2 %]
Median-PFS ^e ; månader [95 % CI]	3,7 [2,6–4,7]
Median-OS; månader [95 % CI]	6,4 [4,5–7,9]

Förkortningar: ALL= akut lymfatisk leukemi; ANC=absolut neutrofilital; CI=konfidensintervall; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning; DoR = remissionens varaktighet; HSCT=hematopoetisk stamcellstransplantation; MRD=minimal residual disease; N/n=antal patienter; OS=total överlevnad; PFS=progressionsfri överlevnad.

^{a, b, c, d, e, f} Definition finns i tabell 6 (med undantag för att CR/CRi inte angavs per EAC för studie 2)

I fas 2-delen av studien fick 8/35 patienter (22,9 %) uppföljande HSCT.

Pediatrik population

Studie ITCC-059 har utförts i enlighet med överenskommen Paediatric Investigation Plan (PIP) (se avsnitt 4.2 för information om pediatrik användning).

Studie ITCC-059 var en enarmad, öppen multicenterstudie i fas 1/2 som utfördes på 53 pediatrika patienter ≥ 1 och < 18 år med recidiverande eller refraktär CD22-positiv prekursor B-cells ALL. Syftet var att identifiera en rekommenderad fas 2-dos (fas 1), samt att ytterligare utvärdera effekten, säkerheten och toleransen för den valda dosen BESPONSA som monoterapiläkemedel (fas 2). Studien utvärderade också farmakokinetiken och farmakodynamiken för BESPONSA som monoterapi (se avsnitt 5.2).

I fas 1-kohorten (N = 25) undersöktes två olika dosnivåer (en startdos på 1,4 mg/m² per cykel och en startdos på 1,8 mg/m² per cykel). I fas 2-kohorten (N = 28) behandlades patienterna med startdosen 1,8 mg/m² per cykel (0,8 mg/m² dag 1, 0,5 mg/m² dag 8 och 15), följt av en dosminskning till 1,5 mg/m² per cykel för patienter i remission. I båda kohorterna fick patienterna 2 behandlingscykler i median (intervall: 1 till 4 cykler). I fas 1-kohorten var medianåldern 11 år (intervall: 1–16 år) och 52 % av patienterna hade ett andra eller fler återfall av prekursor B-cells ALL. I fas 2-kohorten var medianåldern 7,5 år (intervall: 1–17 år) och 57 % av patienterna hade ett andra eller fler återfall av prekursor B-cells ALL.

Effekten utvärderades på grundval av den objektiva svarsfrekvensen (ORR), definierad som frekvensen av patienter med CR+CRp+CRi. I fas 1-kohorten fick 20/25 (80 %) patienter CR. ORR var 80 % (95 % KI: 59,3–93,2) och median DoR (remissionens varaktighet) var 8,0 månader (95 % KI: 3,9–13,9). I fas 2-kohorten fick 18/28 (64 %) patienter CR. ORR var 79 % (95 % KI: 59,0–91,7) och DoR var 7,6 månader (95 % KI: 3,3–NE [går ej utvärdera]). I fas 1-kohorten fick 8/25 (32 %) patienter en uppföljande HSCT, respektive 18/28 (64 %) i fas 2-kohorten.

5.2 Farmakokinetiska egenskaper

Hos patienter med recidiverande eller refraktär ALL som behandlades med inotuzumab ozogamicin med den rekommenderade startdosen 1,8 mg/m²/cykel (se avsnitt 4.2), uppnåddes steady-state för exponeringen i cykel 4. Genomsnittlig (SD) maximal serumkoncentration (C_{max}) för inotuzumab ozogamicin var 308 ng/ml (362). Genomsnittlig (SD) simulerad total area under koncentration-tid-kurvan (AUC) per cykel vid steady state var 100 mikrogram•h/ml (32,9).

Distribution

In vitro är bindningen av N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid till humana plasmaproteiner cirka 97 %. *In vitro* är N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid ett substrat för P-glykoprotein (P-gp). Hos människa var den totala distributionsvolymen för inotuzumab ozogamicin cirka 12 l.

Metabolism

In vitro metaboliserades N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid främst genom icke-enzymatisk reduktion. Hos människa låg N-acetyl-gamma-kalicheamicin-dimetylhydrazid-nivåerna oftast under mätgränsen (50 pg/ml), men sporadiskt mätbara nivåer av okonjugerat kalicheamicin på upp till 276 pg/ml uppträdde hos vissa patienter.

Eliminering

Farmakokinetiken för inotuzumab ozogamicin kunde väl beskrivas med en två-kompartmentsmodell med linjära och tidsberoende clearance-komponenter. Hos 234 patienter med recidiverande eller refraktär ALL var clearance för inotuzumab ozogamicin vid steady state 0,0333 l/timme, och terminal halveringstid (t_{1/2}) i slutet av cykel 4 var cirka 12,3 dagar. Efter administrering av flera doser observerades en 5,3-faldig ackumulering av inotuzumab ozogamicin mellan cykel 1 och 4.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 765 patienter fann man att kroppsytan hade en signifikant inverkan på dispositionen av inotuzumab ozogamicin. Inotuzumab ozogamicin-dosen baseras på kroppsytan (se avsnitt 4.2).

Farmakokinetiken för specifika grupper av forskningspersoner eller patienter

Ålder, ras och kön

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys hade inte ålder, ras eller kön någon signifikant inverkan på dispositionen av inotuzumab ozogamicin.

Nedsatt leverfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier av inotuzumab ozogamicin har utfört på patienter med nedsatt leverfunktion.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 765 patienter var clearance av inotuzumab ozogamicin hos patienter med nedsatt leverfunktion, definierat enligt National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG), kategori B1 (totalt bilirubin \leq ULN och ASAT $>$ ULN; N = 133) eller B2 (totalt bilirubin $> 1,0$ – $1,5 \times$ ULN och ASAT oavsett nivå; N = 17) densamma som hos patienter med normal leverfunktion (totalt bilirubin/ASAT \leq ULN; N = 611) (se avsnitt 4.2). Hos tre patienter med nedsatt leverfunktion, definierat enligt NCI ODWG kategori C (totalt bilirubin $> 1,5$ – $3 \times$ ULN och ASAT oavsett nivå) och en patient med nedsatt leverfunktion definierat enligt NCI ODWG kategori D (totalt bilirubin $> 3 \times$ ULN och ASAT oavsett nivå), verkade clearance av inotuzumab ozogamicin inte vara reducerad.

Nedsatt njurfunktion

Inga formella farmakokinetiska studier av inotuzumab ozogamicin har utförts på patienter med nedsatt njurfunktion.

Baserat på en populationsfarmakokinetisk analys av 765 patienter var clearance av inotuzumab ozogamicin hos patienter med lätt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 60–89 ml/min; N = 237), måttligt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 30–59 ml/min; N = 122) eller gravt nedsatt njurfunktion (CL_{cr} 15–29 ml/min; N = 4) densamma som hos patienter med normal njurfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; N = 402) (se avsnitt 4.2). Inotuzumab ozogamicin har inte studerats hos patienter med terminal njursjukdom (se avsnitt 4.2).

Pediatrik population

Vid den rekommenderade dosen för vuxna var medianexponeringen för pediatrika patienter med ALL (i åldern ≥ 1 och < 18 år) 25 % högre än för vuxna. Den kliniska relevansen för den ökade exponeringen är inte känd.

Hjärtats elektrofysiologi

En populationsfarmakokinetisk/-farmakodynamisk utvärdering tydde på en korrelation mellan förhöjda koncentrationer av inotuzumabozogamicin i serum och förlängt QTc-intervall hos ALL och icke-Hodgkins lymfom (NHL) patienter. Medianen (övre gränsen av 95 % CI) för förändring i QTcF vid en supratherapeutisk C_{max} -koncentration var 3,87 msek (7,54 msek).

I en randomiserad klinisk studie på patienter med recidiverande eller refraktär ALL (Studie 1) uppmättes maximala ökning av QTcF-intervall på ≥ 30 msek och ≥ 60 msek från baslinjen hos 30/162 (19 %) respektive 4/162 (3 %) patienter i inotuzumab ozogamicin-armen jämfört med 18/124 (15 %) respektive 3/124 (2 %) patienter i armen som fick kemoterapi enligt provarens val. Ökningar av QTcF-intervall på > 450 msek och > 500 msek sågs hos 26/162 (16 %) respektive inga patienter i inotuzumab ozogamicin-armen jämfört med 12/124 (10 %) respektive 1/124 (1 %) patienter i armen som fick kemoterapi enligt provarens val (se avsnitt 4.8).

5.3 Prekliniska säkerhetsuppgifter

Toxicitet vid upprepad dosering

Hos djur var de primära målorganen lever, benmärg och lymfatiska organ med associerade hematologiska förändringar, njurar samt nervsystem. Andra observerade förändringar förekom i hanliga och honliga könsorgan (se nedan) och preneoplastiska och neoplastiska leverlesioner (se nedan). De flesta effekterna var reversibla eller delvis reversibla, undantaget effekterna på lever och nervsystem. Betydelsen för människa av dessa irreversibla förändringar hos djur är oklar.

Gentoxicitet

Inotuzumab ozogamicin var klastogent *in vivo* i benmärgen hos hanmöss. Detta står i överensstämmelse med den kända induktionen av DNA-brott av kalicheamicin. N-acetyl-gamma-kalicheamicindimetylhydrazid (den cytotoxiska substansen som frisätts från inotuzumab ozogamicin) var mutagen i en analys *in vitro* av bakteriell omvänd mutation (Ames).

Karcinogenicitet

Inga formella karcinogenicitetsstudier har utförts med inotuzumab ozogamicin. I toxicitetsstudier utvecklade råttor hyperplasi av ovalceller, foci av förändrade hepatocyter och hepatocellulära adenom i levern vid en exponering på cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC. Hos en apa upptäcktes hepatocellulära förändringar vid en exponering på cirka 3,1 gånger den kliniska exponeringen hos människa, baserat på AUC i slutet av den 26 veckor långa doseringsperioden. Betydelsen för människa av dessa förändringar hos djur är oklar.

Reproduktionstoxicitet

Administrering av inotuzumab ozogamicin till honråttor med den för moderdjur toxiska dosen (cirka 2,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC), före parning och under den första gestationsveckan, resulterade i embryofetal toxicitet med ökat antal resorptioner och färre livsdugliga embryon. Den för moderdjur toxiska dosen (cirka 2,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC) ledde även till hämmad fostertillväxt, lägre fostervikt och försenad benbildning. Något hämmad fostertillväxt hos råttor inträffade även vid doser på cirka 0,4 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC (se avsnitt 4.6).

Inotuzumab ozogamicin bedöms kunna försämra reproduktionsfunktion och fertilitet hos män och kvinnor baserat på icke-kliniska fynd (se avsnitt 4.6). Vid toxicitetsstudier med upprepad dosering hos råttor och apa fann man effekter på hondjurens reproduktionsorgan i form av atrofi av ovarier, uterus, vagina och bröstkörtlar. Nivån för ingen observerad negativ effekt (NOAEL) på hondjurens reproduktionsorgan hos råttor och apa var ungefär 2,2 respektive 3,1 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC. Vid toxicitetsstudier med upprepad dosering hos råttor fann man effekter på handjurens reproduktionsorgan i form av testikeldegeneration associerad med hypospermi, samt atrofi av prostata och sädesblåsor. NOAEL fastställdes inte för effekterna på handjurs reproduktionsorgan, vilka observerades vid cirka 0,3 gånger den kliniska exponeringen hos människa baserat på AUC.

6. FARMACEUTISKA UPPGIFTER

6.1 Förteckning över hjälpämnen

Sackaros
Polysorbat 80
Natriumklorid
Trometamin

6.2 Inkompatibiliteter

Då blandbarhetsstudier saknas får detta läkemedel inte blandas med andra läkemedel förutom de som nämns i avsnitt 6.6.

6.3 Hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år.

Lösning efter beredning

BESPONSA innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel. Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Utspädd lösning

Den utspädda lösningen måste användas omedelbart eller förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

6.4 Särskilda förvaringsanvisningar

Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).

Får ej frysas.

Förvaras i originalförpackningen. Ljuskänsligt.

Förvaringsanvisningar för läkemedlet efter beredning och spädning finns i avsnitt 6.3.

6.5 Förpackningstyp och innehåll

Bärnstensfärgad injektionsflaska av typ I-glas med propp av klorbutylgummi samt krympförsegling med snäpplock, innehållande 1 mg pulver.

Varje kartong innehåller 1 injektionsflaska.

6.6 Särskilda anvisningar för destruktion och övrig hantering

Anvisningar för beredning, spädning och administrering

Använd lämplig aseptisk teknik vid beredning och spädning. Inotuzumab ozogamicin (som har en densitet på 1,02 g/ml vid 20 °C) är ljuskänsligt och ska skyddas från ultraviolett ljus under beredning, spädning och administrering.

Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning.

Beredning

- Beräkna vilken dos (mg) och antalet injektionsflaskor av BESPONSA som behövs.
- Bered varje 1 mg-flaska med 4 ml vatten för injektionsvätskor, så att en lösning för engångsbruk med koncentrationen 0,25 mg/ml BESPONSA erhålles.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen. Skaka inte flaskan.
- Kontrollera att den färdigberedda lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Den färdigberedda lösningen måste vara klar till lätt grumlig, färglös och fri från främmande partiklar. Om partiklar eller missfärgning förekommer ska lösningen inte användas.
- BESPONSA innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel. Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Spädning

- Beräkna hur stor mängd av den färdigberedda lösningen som behövs för att få rätt dos enligt patientens kroppsytta. Dra upp denna mängd från injektionsflaskan/-flaskorna med en spruta.

Skydda lösningen från ljus. All oanvänd färdigberedd lösning som är kvar i injektionsflaskan ska kasseras.

- Tillsätt den färdigberedda lösningen till en infusionsbehållare innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, till en totalvolym på 50 ml. Den slutliga koncentrationen ska vara mellan 0,01 och 0,1 mg/ml. Skydda lösningen från ljus. En infusionsbehållare av polyvinylklorid (PVC) (di(2-etylhexyl)ftalat [DEHP]- eller icke-DEHP-innehållande), polyolefin (polypropen och/eller polyeten), eller etylenvinylacetat (EVA) rekommenderas.
- Vänd försiktigt behållaren upp och ner för att blanda till lösningen. Skaka den inte.
- Den utspädda lösningen måste användas omedelbart eller förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Administrering

- Om den utspädda lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C), måste den få anta rumstemperatur (20 °C–25 °C) i cirka 1 timme före administreringen.
- Den utspädda lösningen behöver inte filtreras. Om den utspädda lösningen ska filtreras rekommenderas filter baserade på polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF) eller hydrofilt polysulfon (HPS). Använd inte filter av nylon eller blandad celluloester (MCE).
- Skydda infusionspåsen från ljus med hjälp av UV-skyddande överdrag (d.v.s. bärnstensfärgade, mörkbruna eller gröna påsar alternativt aluminiumfolie) under infusionen. Infusionsslangen behöver inte skyddas från ljus.
- Infundera den utspädda lösningen under 1 timme med en hastighet på 50 ml/timme, vid rumstemperatur (20 °C–25 °C). Skydda lösningen från ljus. Infusionsslangar av PVC (DEHP- eller icke-DEHP-innehållande), polyolefin (polypropen och/eller polyeten) eller polybutadien rekommenderas.

BESPONSA ska inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel.

Tabell 8 visar vilka förvaringstider och förutsättningar för beredning, spädning och administrering av BESPONSA som ska följas

Tabell 8. Förvaringstider och förutsättningar för färdigberedd och utspädd BESPONSA-lösning

← Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar ^a →		
Färdigberedd lösning	Utspädd lösning	
	Efter start av spädning	Administrering
Använd färdigberedd lösning omedelbart eller efter förvaring i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.	Använd den utspädda lösningen omedelbart eller efter förvaring i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.	Om den utspädda lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C), måste den få anta rumstemperatur (20 °C–25 °C) i cirka 1 timme före administreringen. Administrera den utspädda lösningen under 1 timme med en hastighet på 50 ml/timme, vid rumstemperatur (20 °C–25 °C). Ljuskänsligt.

^a Med högst 4 timmar mellan beredning och spädning.

Destruktion

BESPONSA är endast avsett för engångsbruk.

Ej använt läkemedel och avfall ska kasseras enligt gällande anvisningar.

7. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

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

8. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1200/001

9. DATUM FÖR FÖRSTA GODKÄNNANDE/FÖRNYAT GODKÄNNANDE

Datum för det första godkännandet: 29 juni 2017
Datum för den senaste förnyelsen: 16 februari 2022

10. DATUM FÖR ÖVERSYN AV PRODUKTRESUMÉN

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats
<http://www.ema.europa.eu>.

BILAGA II

- A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS**
- B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING**
- C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING**
- D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET**

A. TILLVERKARE AV DEN AKTIVA SUBSTANSEN AV BIOLOGISKT URSPRUNG OCH TILLVERKARE SOM ANSVARAR FÖR FRISLÄPPANDE AV TILLVERKNINGSSATS

Namn och adress till tillverkare av aktiv substans av biologiskt ursprung

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

Namn och adress till tillverkare som ansvarar för frisläppande av tillverkningsatts

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

B. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR FÖR TILLHANDAHÅLLANDE OCH ANVÄNDNING

Läkemedel som med begränsningar lämnas ut mot recept (se bilaga I: Produktresumén, avsnitt 4.2).

C. ÖVRIGA VILLKOR OCH KRAV FÖR GODKÄNNANDET FÖR FÖRSÄLJNING

• **Periodiska säkerhetsrapporter**

Kraven för att lämna in periodiska säkerhetsrapporter för detta läkemedel anges i den förteckning över referensdatum för unionen (EURD-listan) som föreskrivs i artikel 107c.7 i direktiv 2001/83/EG och eventuella uppdateringar som finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

D. VILLKOR ELLER BEGRÄNSNINGAR AVSEENDE EN SÄKER OCH EFFEKTIV ANVÄNDNING AV LÄKEMEDLET

• **Riskhanteringsplan**

Innehavaren av godkännandet för försäljning ska genomföra de erforderliga farmakovigilansaktiviteter och -åtgärder som finns beskrivna i den överenskomna riskhanteringsplanen (Risk Management Plan, RMP) som finns i modul 1.8.2 i godkännandet för försäljning samt eventuella efterföljande överenskomna uppdateringar av riskhanteringsplanen.

En uppdaterad riskhanteringsplan ska lämnas in

- på begäran av Europeiska läkemedelsmyndigheten,
- när riskhanteringssystemet ändras, särskilt efter att ny information framkommit som kan leda till betydande ändringar i läkemedlets nytta-riskprofil eller efter att en viktig milstolpe (för farmakovigilans eller riskminimering) har nåtts.

BILAGA III
MÄRKNING OCH BIPACKSEDEL

A. MÄRKNING

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ YTTRE FÖRPACKNINGEN

YTTERKARTONG

1. LÄKEMEDLETS NAMN

BESPONSA 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
inotuzumab ozogamicin

2. DEKLARATION AV AKTIV(A) SUBSTANS(ER)

Varje injektionsflaska innehåller 1 mg inotuzumab ozogamicin.
Efter beredning innehåller varje injektionsflaska 0,25 mg/ml inotuzumab ozogamicin.

3. FÖRTECKNING ÖVER HJÄLPÄMNEN

Sackaros
Polysorbat 80
Natriumklorid
Trometamin

4. LÄKEMEDELFORM OCH FÖRPACKNINGSTORLEK

Pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning
1 injektionsflaska
1 mg

5. ADMINISTRERINGSSÄTT OCH ADMINISTRERINGSVÄG

Läs bipacksedeln före användning.
Intravenös användning efter beredning och spädning.
Endast för engångsbruk.

**6. SÄRSKILD VARNING OM ATT LÄKEMEDLET MÅSTE FÖRVARAS UTOM SYN-
OCH RÄCKHÅLL FÖR BARN**

Förvaras utom syn- och räckhåll för barn.

7. ÖVRIGA SÄRSKILDA VARNINGAR OM SÅ ÄR NÖDVÄNDIGT

8. UTGÅNGSDATUM

EXP

9. SÄRSKILDA FÖRVARINGSANVISNINGAR

Förvaras i kylskåp.

Får ej frysas.

Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.

10. SÄRSKILDA FÖRSIKTIGHETSÅTGÄRDER FÖR DESTRUKTION AV EJ ANVÄNT LÄKEMEDEL OCH AVFALL I FÖREKOMMANDE FALL

11. INNEHAVARE AV GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING (NAMN OCH ADRESS)

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

12. NUMMER PÅ GODKÄNNANDE FÖR FÖRSÄLJNING

EU/1/17/1200/001

13. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

14. ALLMÄN KLASSIFICERING FÖR FÖRSKRIVNING

15. BRUKSANVISNING

16. INFORMATION I PUNKTSKRIFT

Braille krävs ej.

17. UNIK IDENTITETSBECKNING – TVÅDIMENSIONELL STRECKKOD

Tvådimensionell streckkod som innehåller den unika identitetsbeteckningen.

18. UNIK IDENTITETSBECKNING – I ETT FORMAT LÄSBART FÖR MÄNSKLIGT ÖGA

PC
SN
NN

UPPGIFTER SOM SKA FINNAS PÅ SMÅ INRE LÄKEMEDELSFÖRPACKNINGAR
INJEKTIONSFLASKA

1. LÄKEMEDLETS NAMN OCH ADMINISTRERINGSVÄG

BESPONSA 1 mg pulver till koncentrat
inotuzumab ozogamicin
Intravenös användning efter beredning och spädning.

2. ADMINISTRERINGSSÄTT

Endast för engångsbruk.

3. UTGÅNGSDATUM

EXP

4. TILLVERKNINGSSATSNUMMER

Lot

5. MÄNGD UTTRYCKT I VIKT, VOLYM ELLER PER ENHET

6. ÖVRIGT

B. BIPACKSEDEL

Bipacksedel: Information till användaren

BESPONSA 1 mg pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning inotuzumab ozogamicin

Läs noga igenom denna bipacksedel innan du börjar använda detta läkemedel. Den innehåller information som är viktig för dig.

- Spara denna information, du kan behöva läsa den igen.
- Om du har ytterligare frågor, vänd dig till läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.
- Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Se avsnitt 4.

I denna bipacksedel finns information om följande:

1. Vad BESPONSA är och vad det används för
2. Vad du behöver veta innan du ges BESPONSA
3. Hur BESPONSA ges
4. Eventuella biverkningar
5. Hur BESPONSA ska förvaras
6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

1. Vad BESPONSA är och vad det används för

Den aktiva substansen i BESPONSA är inotuzumab ozogamicin. Den tillhör en grupp läkemedel som bekämpar cancerceller. Sådana läkemedel kallas antineoplastiska medel.

BESPONSA används för att behandla vuxna med akut lymfatisk leukemi. Akut lymfatisk leukemi är en cancer i blodet som innebär att man har för många vita blodkroppar. BESPONSA används för behandling av akut lymfatisk leukemi hos vuxna patienter som tidigare fått andra behandlingar som inte har fungerat.

BESPONSA verkar genom att fästa sig på celler som har ett protein kallat CD22. De lymfatiska leukemicellerna har detta protein. När läkemedlet har fäst sig på de lymfatiska leukemicellerna avger det ett ämne i cellerna som stör deras DNA och slutligen dödar dem.

2. Vad du behöver veta innan du ges BESPONSA

Använd inte BESPONSA om du

- är allergisk mot inotuzumab ozogamicin eller något annat innehållsämne i detta läkemedel (anges i avsnitt 6)
- tidigare haft konstaterad allvarlig venös ocklusiv sjukdom (ett tillstånd då blodkärlen i levern skadas och täpps till av blodproppar), eller har pågående venös ocklusiv sjukdom
- har en pågående allvarlig leversjukdom, t.ex. cirros (skrumplever, ett tillstånd då levern inte fungerar som den ska på grund av långvarig skada), nodulär regenerativ hyperplasi (ett tillstånd med symtom på förhöjt blodtryck i leverns portåder som kan orsakas av långtidsanvändning av läkemedel), eller aktiv hepatit (inflammation i levern).

Varningar och försiktighet

Tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska innan du får BESPONSA om du:

- har haft leverproblem eller leversjukdomar tidigare eller om du har symtom på en allvarlig sjukdom kallad hepatisk venös ocklusiv sjukdom, som är ett tillstånd då blodkärlen i levern skadas och täpps till av blodproppar. Venös ocklusiv sjukdom kan vara dödlig och symtomen är snabb viktökning, smärtor i övre högra sidan av buken, förstörd lever, vätskeansamling i

buken som leder till uppsvälldhet, samt förhöjda bilirubin- och/eller leverenzymvärden i blodet (något som kan yttra sig som guldfärgning av huden eller ögonvitorna). Tillståndet kan uppkomma under behandlingen med BESPONSA eller under efterföljande stamcellstransplantation. En stamcellstransplantation innebär att man transplanterar in stamceller (celler som utvecklas till nya blodkroppar) från en annan person i ditt blod. Transplantation kan bli aktuellt om din sjukdom svarar fullständigt på behandlingen.

- har symtom på lågt antal blodkroppar av typerna neutrofiler (ibland åtföljt av feber), röda blodkroppar, vita blodkroppar, lymfocyter eller blodplättar. Symtom på detta är att du lätt får infektioner, feber eller blåmärken, eller ofta får näsblod.
- har symtom på en reaktion i samband med infusion, till exempel feber och frossa eller andningsproblem under eller strax efter en infusion med BESPONSA.
- har symtom på tumörlyssyndrom, vilket kan ge symtom i magsäck och tarmar (till exempel illamående, kräkningar och diarré), hjärtat (till exempel förändrad hjärtrytm), njurarna (till exempel minskad urinmängd, blod i urinen), och nerver och muskler (till exempel muskelspasmer, svaghet och kramper), under eller strax efter en infusion med BESPONSA.
- tidigare har haft eller har en tendens att få förlängt QT-intervall (en förändring i hjärtats elektriska aktivitet som kan leda till allvarlig oregelbunden hjärtrytm), tar läkemedel som man vet förlänger QT-intervallet och/eller har onormala elektrolytvärden (t.ex. kalcium, magnesium, kalium).
- har ökad mängd av enzymerna amylas eller lipas i blodet, vilket kan vara tecken på problem med bukspottkörtel eller lever och gallblåsa eller gallgångar.

Tala omedelbart om för läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du blir gravid under tiden du behandlas med BESPONSA och upp till 8 månader efter avslutad behandling.

Läkaren kommer att ta blodprover med jämna mellanrum för att kontrollera dina blodvärden under behandlingen med BESPONSA. Se även avsnitt 4.

Under behandlingen, särskilt de allra första dagarna efter behandlingsstarten, kan antalet vita blodkroppar sjunka kraftigt (neutropeni), vilket kan åtföljas av feber (febril neutropeni).

Under behandlingen, särskilt de allra första dagarna efter behandlingsstarten, kan du få förhöjda leverenzymvärden. Läkaren kommer att ta blodprover med jämna mellanrum för att kontrollera dina leverenzymvärden under behandlingen med BESPONSA.

Behandling med BESPONSA kan förlänga QT-intervallet (en förändring av hjärtats elektriska aktivitet som kan orsaka allvarliga oregelbundna hjärtrytmer). Läkaren kommer att ta ett elektrokardiogram (EKG) och blodprover för att mäta elektrolyter (t.ex. kalcium, magnesium, kalium) före den första dosen av BESPONSA och sen upprepa dessa tester under behandlingen. Se även avsnitt 4.

Läkaren kommer också kontrollera symtom på tumörlyssyndrom efter att du fått BESPONSA. Se även avsnitt 4.

Barn och ungdomar

BESPONSA ska inte användas till barn och ungdomar under 18 år. Begränsade data finns tillgängliga om behandling i denna patientgrupp.

Andra läkemedel och BESPONSA

Tala om för läkare eller apotekspersonal om du tar, nyligen har tagit eller kan tänkas ta andra läkemedel. Detta gäller även receptfria läkemedel och växtbaserade läkemedel.

Graviditet, amning och fertilitet

Om du är gravid eller ammar, tror att du kan vara gravid eller planerar att skaffa barn, rådfråga läkare eller sjuksköterska innan du tar detta läkemedel.

Preventivmedel

Du måste undvika att bli gravid eller bli pappa. Kvinnor måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 8 månader efter den sista dosen. Män måste använda effektiva preventivmedel under behandlingen och i minst 5 månader efter den sista dosen.

Graviditet

Effekten av BESPONSA hos gravida kvinnor är inte känd men med tanke på dess verkningsätt skulle BESPONSA kunna skada ett ofött barn. Du ska inte använda BESPONSA under graviditet, såvida inte läkaren anser att det är det bästa läkemedlet för dig.

Kontakta läkaren omedelbart om du eller din partner blir gravid under tiden behandlingen med detta läkemedel pågår.

Fertilitet

Män och kvinnor bör söka rådgivning om fertilitetsbevarande åtgärder före behandlingen.

Amning

Om du ska behandlas med BESPONSA måste du avbryta amningen under behandlingstiden och i minst 2 månader efter behandlingen. Tala med din läkare.

Körförmåga och användning av maskiner

Om du känner dig ovanligt trött (en mycket vanlig biverkning av BESPONSA) ska du inte köra något fordon eller använda maskiner.

BESPONSA innehåller natrium

Detta läkemedel innehåller mindre än 1 mmol (23 mg) natrium per 1 mg inotuzumab ozogamicin, d.v.s. är näst intill "natriumfritt".

3. Hur BESPONSA ges

Använd alltid detta läkemedel enligt läkarens, apotekspersonalens eller sjuksköterskans anvisningar. Rådfråga läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska om du är osäker.

Hur BESPONSA ges

- Läkaren bestämmer korrekt dos för dig.
- En läkare eller sjuksköterska ger dig BESPONSA genom dropp i en ven (intravenös infusion) som pågår i 1 timme.
- Du får en dos varje vecka och varje behandlingscykel består av 3 doser.
- Om läkemedlet fungerar bra och du ska genomgå stamcellstransplantation (se avsnitt 2) kan du få 2 eller högst 3 behandlingsomgångar (cykler).
- Om läkemedlet fungerar bra men du inte ska genomgå stamcellstransplantation (se avsnitt 2) kan du få högst 6 behandlingscykler.
- Om läkemedlet inte fungerat bra efter 3 cykler avbryts behandlingen.
- Läkaren kan ändra dosen, avbryta tillfälligt eller helt stoppa behandlingen med BESPONSA om du får vissa biverkningar.
- Läkaren kan komma att sänka dosen beroende på hur du svarar på behandlingen.

- Läkaren tar blodprover under behandlingen för att kontrollera eventuella biverkningar och se hur du svarar på behandlingen.

Om du har ytterligare frågor om detta läkemedel, kontakta läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska.

Läkemedel som ges före behandlingen med BESPONSA

Innan behandlingen med BESPONSA kommer du att få andra läkemedel (premedicinering) för att minska infusionsreaktioner och andra möjliga biverkningar. Det kan vara kortikosteroider (kortison t.ex. dexametason), febernedsättande medel och antihistaminer (läkemedel för att minska allergiska reaktioner).

Före behandlingen med BESPONSA kan du få läkemedel och vätskebehandling för att förhindra att tumöryllyssyndrom utvecklas. Tumöryllyssyndrom kan ge flera olika symtom från mage och tarmar (t.ex. illamående, kräkningar och diarré), hjärtat (t.ex. förändrad hjärtrytm), njurar (t.ex. minskad urinmängd, blod i urinen), och nerver och muskler (t.ex. muskelryckningar, svaghet och kramper).

4. Eventuella biverkningar

Liksom alla läkemedel kan detta läkemedel orsaka biverkningar, men alla användare behöver inte få dem. Vissa biverkningar kan vara allvarliga.

Tala omedelbart om för läkaren om du får symtom på någon av följande allvarliga biverkningar:

- reaktion i samband med infusionen (se avsnitt 2): symtom på detta kan bland annat vara feber och frossa eller andningsproblem under eller strax efter BESPONSA-infusionen.
- venös oklusiv leversjukdom (se avsnitt 2): symtom på detta kan bland annat vara snabb viktökning, smärtor i övre högra sidan av buken, förstörd lever, vätskeansamling i buken som leder till uppsvälldhet samt förhöjda bilirubin- och/eller leverenzymvärden i blodet (något som kan yttra sig som gulfärgning av huden eller ögonvitorna).
- lågt antal blodkroppar av typerna neutrofiler (ibland åtföljt av feber), röda blodkroppar, vita blodkroppar, lymfocyter eller blodplättar (se avsnitt 2): symtom på detta kan bland annat vara att du lätt får infektioner, feber eller blåmärken, eller ofta får näsblod.
- tumöryllyssyndrom (se avsnitt 2): detta tillstånd kan åtföljas av flera olika symtom från mage och tarmar (t.ex. illamående, kräkningar och diarré), hjärtat (t.ex. förändrad hjärtrytm), njurar (t.ex. minskad urinmängd, blod i urinen), och nerver och muskler (t.ex. muskelryckningar, svaghet och kramper).
- förlängt QT-intervall (se avsnitt 2): symtom på detta kan bland annat vara en förändring i hjärtats elektriska aktivitet som kan leda till allvarlig oregelbunden hjärtrytm. Tala om för din läkare om du har symtom såsom yrsel, svindel eller svimning.

Andra biverkningar kan vara:

Mycket vanliga: kan förekomma hos fler än 1 av 10 personer

- infektioner
- minskat antal vita blodkroppar, som kan leda till allmän svaghet och en tendens att få infektioner
- minskat antal lymfocyter (en typ av vita blodkroppar), som kan leda till en tendens att få infektioner
- minskat antal röda blodkroppar, som kan leda till trötthet och andfåddhet
- nedsatt aptit
- huvudvärk
- blödning
- magsmärtor
- kräkningar

- diarré
- illamående
- inflammation i munnen
- förstoppning
- förhöjt bilirubin i blodet, som kan orsaka gulfärgning av huden, ögonen och andra vävnader
- feber
- frossa
- trötthet
- hög halt leverenzymmer i blodet (kan tyda på leverskada).

Vanliga: kan förekomma hos upp till 1 av 10 personer

- minskat antal av olika typer av blodkroppar
- överskott av urinsyra i blodet
- ansamling av vätska i buken
- svullnad av buken
- förändrad hjärtrytm (kan synas på EKG)
- onormalt höga nivåer av amylas i blodet (ett enzym som krävs för matsmältningen och omvandlingen av stärkelse till sockerarter)
- onormalt höga nivåer av lipas i blodet (ett enzym som behövs för nedbrytning av fett i maten)
- överkänslighet.

Rapportering av biverkningar

Om du får biverkningar, tala med läkare, apotekspersonal eller sjuksköterska. Detta gäller även eventuella biverkningar som inte nämns i denna information. Du kan också rapportera biverkningar direkt via [det nationella rapporteringssystemet listat i bilaga V](#). Genom att rapportera biverkningar kan du bidra till att öka informationen om läkemedels säkerhet.

5. Hur BESPONSA ska förvaras

Förvara detta läkemedel utom syn- och räckhåll för barn.

Används före utgångsdatum som anges på injektionsflaskans etikett och på kartongen efter EXP. Utgångsdatumet är den sista dagen i angiven månad.

Oöppnad injektionsflaska

- Förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C).
- Förvaras i originalkartongen. Ljuskänsligt.
- Får ej frysas.

Färdigberedd lösning

- Ska användas omedelbart eller förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar.
- Ljuskänsligt.
- Får ej frysas.

Utspädd lösning

- Ska användas omedelbart eller förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tillåtna tid från beredning och tills läkemedlet har givits är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning.
- Ljuskänsligt.
- Får ej frysas.

Läkemedlet ska inspekteras visuellt avseende partiklar och missfärgning före användning. Om läkemedlet innehåller partiklar eller är missfärgat ska det inte användas.

Läkemedel ska inte kastas i avloppet eller bland hushållsavfall. Fråga läkaren hur man kastar läkemedel som inte längre används. Dessa åtgärder är till för att skydda miljön.

6. Förpackningens innehåll och övriga upplysningar

Innehållsdeklaration

- Den aktiva substansen är inotuzumab ozogamicin. Varje injektionsflaska innehåller 1 mg inotuzumab ozogamicin. Efter beredning innehåller 1 ml av lösningen 0,25 mg inotuzumab ozogamicin.
- Övriga innehållsämnen är sackaros, polysorbat 80, natriumklorid och trometamin (se avsnitt 2).

Läkemedlets utseende och förpackningsstorlekar

BESPONSA är ett pulver till koncentrat till infusionsvätska, lösning (pulver till koncentrat). Varje förpackning med BESPONSA innehåller:

- 1 injektionsflaska av glas, innehållande en vit till benvit frystorkad kaka eller pulver.

Innehavare av godkännande för försäljning

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

Tillverkare

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Belgien

Kontakta ombudet för innehavaren av godkännandet för försäljning om du vill veta mer om detta läkemedel:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Latvija

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

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

Denna bipacksedel ändrades senast

Övriga informationskällor

Ytterligare information om detta läkemedel finns på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats <http://www.ema.europa.eu>. Där finns också länkar till andra webbplatser rörande sällsynta sjukdomar och behandlingar.

Denna bipacksedel finns på samtliga EU-/EES-språk på Europeiska läkemedelsmyndighetens webbplats.

Följande uppgifter är endast avsedda för hälso- och sjukvårdspersonal. Fullständig information om dosering och dosjusteringar finns i produktresumén.

Administreringsätt

BESPONSA är avsett för intravenös användning. Infusionen måste administreras under 1 timme.

Ge inte BESPONSA som intravenös stöt- eller bolusdos.

BESPONSA måste beredas och spädas före administreringen.

BESPONSA ska administreras i 3- till 4-veckorscykler.

Till patienter som får fortsatt behandling med transplantation av hematopoetiska stamceller (HSCT) rekommenderas 2 behandlingscykler. En tredje cykel kan övervägas till patienter som inte uppnått CR/CRi och MRD-negativitet efter 2 cykler. Patienter som inte ska behandlas med HSCT kan få högst 6 cykler. Alla patienter som inte uppnått CR/CRi efter 3 cykler ska avbryta behandlingen (se avsnitt 4.2 i produktresumén).

Rekommenderade doseringsregimer visas i tabellen nedan.

I den första cykeln är den rekommenderade totaldosen för alla patienter 1,8 mg/m² per cykel, givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) och 15 (0,5 mg/m²). Cykel 1 varar i 3 veckor men kan förlängas till 4 veckor om patienten uppnår CR eller CRi, och/eller för att medge återhämtning från toxicitet.

För efterföljande cykler är den rekommenderade totaldosen 1,5 mg/m² per cykel givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) och 15 (0,5 mg/m²) för patienter som uppnår CR/CRi eller 1,8 mg/m² per cykel givet som 3 uppdelade doser dag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) och 15 (0,5 mg/m²) för patienter som inte uppnår CR/CRi. Efterföljande cykler varar i 4 veckor.

Doseringsregim för cykel 1 och efterföljande cykler beroende på behandlingssvar

	Dag 1	Dag 8^a	Dag 15^a
Doseringsregim för cykel 1			
Alla patienter:			
Dos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	21 dagar ^b		
Doseringsregim för efterföljande cykler beroende på behandlingssvar			
Patient som uppnått CR^c eller CRi^d:			
Dos (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	28 dagar ^c		
Patient som inte uppnått CR^c eller CRi^d:			
Dos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Cykelns varaktighet	28 dagar ^c		

Förkortningar: ANC=absolut neutrofilantal; CR=komplett remission; CRi=komplett remission med inkomplett hematologisk återhämtning.

^a +/- 2 dagar (alltid minst 6 dagar mellan doserna).

^b För patienter som uppnår CR/CRi, och/eller för att medge återhämtning från toxicitet, kan cykeln förlängas till högst 28 dagar (dvs. 7 dagars behandlingsfritt intervall med start dag 21).

^c CR definieras som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, fullständig återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter $\geq 100 \times 10^9/l$ och ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

^d CRi definieras som < 5 % blaster i benmärgen och frånvaro av leukemiska blaster i perifert blod, partiell

återhämtning av perifera blodkroppar (trombocyter $< 100 \times 10^9/l$ och/eller ANC $< 1 \times 10^9/l$) samt utläkning av eventuell extramedullär sjukdom.

^c 7 dagar utan behandling med start dag 21.

Anvisningar för beredning, spädning och administrering

Använd lämplig aseptisk teknik vid beredning och spädning. Inotuzumab ozogamicin (som har en densitet på 1,02 g/ml vid 20 °C) är ljuskänsligt och ska skyddas från ultraviolett ljus under beredning, spädning och administrering.

Längsta tillåtna tid från beredning och tills läkemedlet har administrerats är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning.

Beredning:

- Beräkna vilken dos (mg) och antalet injektionsflaskor av BESPONSA som behövs.
- Bered varje 1 mg-flaska med 4 ml vatten för injektionsvätskor, så att en lösning för engångsbruk med koncentrationen 0,25 mg/ml BESPONSA erhålles.
- Snurra injektionsflaskan försiktigt för att underlätta upplösningen. Skaka den inte.
- Kontrollera att den färdigberedda lösningen inte innehåller några partiklar eller är missfärgad. Den färdigberedda lösningen måste vara klar till lätt grumlig, färglös och fri från främmande partiklar. Använd inte lösningen om partiklar eller missfärgning observeras.
- BESPONSA innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel. Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) i högst 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Spädning:

- Beräkna hur stor mängd av den färdigberedda lösningen som behövs för att få rätt dos enligt patientens kroppsytta. Dra upp denna mängd från injektionsflaskan/-flaskorna med en spruta. Lösningen ska skyddas från ljus. All oanvänd färdigberedd lösning som är kvar i injektionsflaskan ska kasseras.
- Tillsätt den färdigberedda lösningen till en infusionsbehållare innehållande natriumklorid 9 mg/ml (0,9 %) lösning för injektion, till en totalvolym på 50 ml. Den slutliga koncentrationen ska vara mellan 0,01 och 0,1 mg/ml. Skydda lösningen från ljus. En infusionsbehållare av polyvinylklorid (PVC) (di(2-etylhexyl)ftalat [DEHP]- eller icke-DEHP-innehållande), polyolefin (polypropen och/eller polyeten), eller etylenvinylacetat (EVA) rekommenderas.
- Vänd försiktigt behållaren upp och ner för att blanda till lösningen. Skaka den inte.
- Den utspädda lösningen måste användas omedelbart, förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tillåtna tid från beredning och tills läkemedlet har administrerats är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Administrering:

- Om den utspädda lösningen förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) måste den få anta rumstemperatur (20 °C–25 °C) i cirka 1 timme före administreringen.
- Den utspädda lösningen behöver inte filtreras. Om den utspädda lösningen ska filtreras rekommenderas filter baserade på polyetersulfon (PES), polyvinylidenfluorid (PVDF) eller hydrofilt polysulfon (HPS). Använd inte filter av nylon eller blandad celluloaester (MCE).
- Skydda infusionspåsen från ljus med hjälp av UV-skyddande överdrag (d.v.s. bärnstensfärgade, mörkbruna eller gröna påsar alternativt aluminiumfolie) under infusionen. Infusionsslangen behöver inte skyddas från ljus.
- Infundera den utspädda lösningen under 1 timme med en hastighet på 50 ml/timme, vid rumstemperatur (20 °C–25 °C). Skydda lösningen från ljus. Infusionsslangar av PVC (DEHP-

eller icke-DEHP-innehållande), polyolefin (polypropen och/eller polyeten) eller polybutadien rekommenderas.

BESPONSA ska inte blandas eller infunderas tillsammans med andra läkemedel.

Förvaringstider och förutsättningar för beredning, spädning och administrering av BESPONSA visas nedan.

Förvaringstider och –förhållanden för färdigberedd och utspädd BESPONSA-lösning

← Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar ^a →		
Färdigberedd lösning	Utspädd lösning	
	Efter påbörjad spädning	Administrering
Använd den färdigberedda lösningen omedelbart, eller efter högst 4 timmars förvaring i kylskåp (2 °C-8 °C). Ljuskänsligt. Får ej frysas.	Använd den utspädda lösningen omedelbart eller efter förvaring i rumstemperatur (20 °C-25 °C) eller kylskåp (2 °C-8 °C). Längsta tid från beredning till avslutad administrering är 8 timmar, varav 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.	Om den utspädda lösningen förvaras i kylskåp (2 °C-8 °C) måste den få anta rumstemperatur (20 °C-25 °C) i cirka 1 timme före administreringen. Administrera den utspädda lösningen under 1 timme med hastigheten 50 ml/timme vid rumstemperatur (20 °C-25 °C). Ljuskänsligt.

^a Med högst 4 timmar mellan beredning och spädning.

Förvaring och hållbarhet

Oöppnad injektionsflaska

5 år.

Färdigberedd lösning

BESPONSA innehåller inte några bakteriostatiska konserveringsmedel. Den färdigberedda lösningen måste användas omedelbart. Om den färdigberedda lösningen inte kan användas omedelbart kan den förvaras i kylskåp (2 °C–8 °C) upp till 4 timmar. Ljuskänsligt. Får ej frysas.

Utspädd lösning

Den utspädda lösningen måste användas omedelbart eller förvaras i rumstemperatur (20 °C–25 °C) eller i kylskåp (2 °C–8 °C). Längsta tillåtna tid från spädning till avslutad administrering är 8 timmar, varav högst 4 timmar mellan beredning och spädning. Ljuskänsligt. Får ej frysas.