

ANEXA I
REZUMATUL CARACTERISTICILOR PRODUSULUI

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI

BESPONSA 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă

2. COMPOZIȚIA CALITATIVĂ ȘI CANTITATIVĂ

Fiecare flacon conține inotuzumab ozogamicin 1 mg.

După reconstituire (vezi pct. 6.6), 1 ml soluție conține inotuzumab ozogamicin 0,25 mg.

Inotuzumab ozogamicin este un conjugat anticorp-medicament (CAM) compus dintr-un anticorp monoclonal recombinant umanizat IgG4 kappa, direcționat împotriva CD22 (produs prin tehnologia ADN-ului recombinant în celule ovariene de hamster chinezesc) care este legat covalent de N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidă.

Pentru lista tuturor excipienților, vezi pct. 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICĂ

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Liofilizat sau pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

4. DATE CLINICE

4.1 Indicații terapeutice

BESPONSA este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică (LAL) recidivată sau refractară cu precursori de celule B pozitive pentru CD22. Pentru pacienții adulți cu LAL recidivată sau refractară cu precursori de celule B, cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph⁺) este necesar ca tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.

4.2 Doze și mod de administrare

BESPONSA trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea terapiei pentru cancer și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare. Atunci când se ia în considerare utilizarea BESPONSA ca tratament pentru LAL cu celule B recidivată sau refractară, înainte de inițierea tratamentului este necesar un nivel de referință al pozitivității CD22 > 0% utilizând o metodă de dozare validată și sensibilă (vezi pct. 5.1).

Pentru pacienți cu limfoblaști circulanți, înainte de prima doză se recomandă citoreducția cu o combinație de hidroxiuree, steroizi și/sau vincristină, până la un număr de blaști periferici $\leq 10000/\text{mm}^3$.

Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic înainte de doză (vezi pct. 4.4).

Pentru pacienți cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicație pentru reducerea nivelului de acid uric și hidratarea (vezi pct. 4.4).

Pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacțiilor legate de perfuzare (vezi pct. 4.4).

Doze

BESPONSA trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.

Pentru pacienții care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) și negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri (vezi pct. 4.4). Pentru pacienții care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toți pacienții care nu obțin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul.

Tabelul 1 prezintă schemele de dozare recomandate.

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de BESPONSA pentru toți pacienții este de 1,8 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²). Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni dacă pacientul obține o RC sau RCi și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată de BESPONSA este de 1,5 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) pentru pacienții care obțin o RC/RCi sau de 1,8 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) pentru pacienții care nu obțin o RC/RCi. Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

Tabelul 1. Schema de dozare pentru Ciclul 1 și ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament

	Ziua 1	Ziua 8 ^a	Ziua 15 ^a
Schema de dozare pentru Ciclul 1			
Toți pacienții:			
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	21 de zile ^b		
Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament			
Pacienții care au obținut RC ^c sau RCi ^d :			
Doza (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile ^e		
Pacienții care nu au obținut RC ^c sau RCi ^d :			
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile ^e		

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; RC=remisiune completă; RCi=remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă.

^a +/- 2 zile (a se menține un minim de 6 zile între doze).

^b Pentru pacienții care obțin o RC/RCi, și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate, durata ciclului poate fi extinsă până la 28 de zile (adică un interval fără tratament de 7 zile, care începe în ziua 21).

^c RC este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și NAN $\geq 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

^d RCi este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $< 100 \times 10^9/l$ și/sau NAN $< 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

^e Interval fără tratament de 7 zile, care începe în ziua 21.

Modificări ale dozei

Modificarea dozei de BESPONSA poate fi necesară pe baza siguranței și toleranței individuale (vezi pct. 4.4). Gestionarea unor reacții adverse la medicament poate necesita întreruperea dozării și/sau

reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a BESPONSA (vezi pct. 4.4 și 4.8). Dacă doza este redusă datorită toxicității legate de BESPONSA, doza nu trebuie crescută din nou.

Tabelul 2 și Tabelul 3 prezintă recomandările privind modificarea dozei pentru toxicitățile hematologice și respectiv non-hematologice. Nu este nevoie ca dozele de BESPONSA din cadrul unui ciclu de tratament (adică zilele 8 și/sau 15) să fie întrerupte datorită neutropeniei sau trombocitopeniei, dar se recomandă întreruperi ale dozajului în cadrul unui ciclu pentru toxicități non-hematologice.

Tabelul 2. Modificări ale dozei pentru toxicități hematologice la începutul ciclului de tratament (Ziua 1)

Toxicitate hematologică	Toxicitate și modificare (modificări) a(le) dozei
Valori înainte de tratamentul cu BESPONSA:	
NAN a fost $\geq 1 \times 10^9/l$	Dacă NAN scade se întrerupe următorul ciclu de tratament până la recuperarea NAN la $\geq 1 \times 10^9/l$.
Numărul de trombocite a fost $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Dacă numărul de trombocite scade se întrerupe următorul ciclu de tratament până la recuperarea numărului de trombocite la $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
NAN a fost $< 1 \times 10^9/l$ și/sau numărul de trombocite a fost $< 50 \times 10^9/l^a$	Dacă NAN și/sau numărul de trombocite scad se întrerupe următorul ciclu de tratament până când are loc cel puțin una din următoarele: - Recuperarea NAN și a numărului de trombocite până cel puțin la nivelurile de la momentul inițial pentru ciclul anterior sau - Recuperarea NAN la $\geq 1 \times 10^9/l$ și recuperarea numărului de trombocite la $\geq 50 \times 10^9/l^a$ sau - Boală stabilă sau ameliorată (pe baza celei mai recente evaluări a măduvei osoase), iar scăderea NAN și a numărului de trombocite se consideră ca fiind datorată bolii de fond (nu este considerată toxicitate legată de BESPONSA).

Abreviere: NAN=numărul absolut de neutrofile.

^a Numărul de trombocite utilizat pentru dozare trebuie să fie independent de transfuzia de sânge.

Tabelul 3. Modificări ale dozei pentru toxicități non-hematologice, oricând în timpul tratamentului

Toxicitate non-hematologică	Modificare (modificări) a(le) dozei
BVO/SOS sau altă toxicitate hepatică severă	Se întrerupe permanent tratamentul (vezi pct. 4.4).
Bilirubină totală $> 1,5 \times \text{LSN}$ și AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$	Se întrerupe doza până la recuperarea bilirubinei totale la $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ și AST/ALT la $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ înainte de fiecare doză, dacă nu se datorează sindromului Gilbert sau hemolizei. Se întrerupe permanent tratamentul dacă bilirubina totală nu se recuperează la $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ sau AST/ALT nu se recuperează la $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (vezi pct. 4.4).
Reacție legată de perfuzie	Se întrerupe perfuzia și se instituie tratamentul medical corespunzător. În funcție de severitatea reacției legate de perfuzie se are în vedere întreruperea temporară a perfuziei sau administrarea de steroizi și antihistaminice. Pentru reacții legate de perfuzie severe sau care pun viața în pericol, se întrerupe permanent tratamentul (vezi pct. 4.4).
Toxicitate non-hematologică gradul $\geq 2^a$ (legată de BESPONSA)	Se întrerupe tratamentul până la recuperarea la gradul 1 sau la gradele dinaintea tratamentului, anterior fiecărei doze.

Abrevieri: ALT=alanin aminotransferază; AST=aspartat aminotransferază; LSN=limita superioară a normalului; BVO/SOS=boală veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal.

^a Grad de severitate în conformitate cu Criteriile de terminologie comună pentru reacțiile adverse ale Institutului Național de Cancer (NCI CTCAE) versiunea 3.0.

Tabelul 4 prezintă recomandările privind modificarea dozei în funcție de durata întreruperii dozării din cauza toxicității.

Tabelul 4. Modificări ale dozei în funcție de durata întreruperii dozei din cauza toxicității

Durata întreruperii dozei datorită toxicității	Modificare (modificări) a(le) dozei
< 7 zile (în cadrul unui ciclu)	Întrerupeți următoarea doză (a se menține un minim de 6 zile între doze).
≥ 7 zile	Omiteți următoarea doză în cadrul ciclului.
≥ 14 zile	După ce se obține recuperarea adecvată, scădeți doza totală cu 25% pentru ciclul ulterior. Dacă este necesară o modificare suplimentară a dozei, atunci reduceți numărul de doze la 2 pe ciclu pentru ciclurile ulterioare. Dacă nu este tolerată o scădere cu 25% din doza totală, urmată de o scădere la 2 doze pe ciclu, atunci întrerupeți permanent tratamentul.
> 28 de zile	Luați în considerare întreruperea permanentă a BESPONSA.

Grupe speciale de pacienți

Vârstnici

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza vârstei (vezi pct. 5.2).

Insuficiență hepatică

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienți cu insuficiență hepatică definită prin bilirubina totală $\leq 1,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) și aspartat aminotransferaza (AST)/alanin aminotransferaza (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN (vezi pct. 5.2). Există informații limitate privind siguranța disponibile pentru pacienți cu bilirubină totală $> 1,5 \times$ LSN și AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN înainte de dozare. Întrerupeți doza până la recuperarea bilirubinei totale la $\leq 1,5 \times$ LSN și AST/ALT la $\leq 2,5 \times$ LSN înainte de fiecare doză, dacă nu se datorează sindromului Gilbert sau hemolizei. Întrerupeți permanent tratamentul dacă bilirubina totală nu se recuperează la $\leq 1,5 \times$ LSN sau AST/ALT nu se recuperează la $\leq 2,5 \times$ LSN (vezi Tabelul 3 și pct. 4.4).

Insuficiență renală

Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă (clearance-ul creatininei [CL_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min sau, respectiv, 15-29 ml/min) (vezi pct. 5.2). Siguranța și eficacitatea BESPONSA nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal.

Copii și adolescenți

Siguranța și eficacitatea BESPONSA la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și < 18 ani nu au fost stabilite. Datele disponibile în prezent sunt descrise la pct. 4.8, 5.1 și 5.2, dar nu se pot face recomandări privind dozele.

Mod de administrare

BESPONSA se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore.

BESPONSA nu trebuie administrat sub formă de injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

BESPONSA trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Pentru instrucțiuni privind reconstituirea și diluarea BESPONSA înainte de administrare, vezi pct. 6.6.

4.3 Contraindicații

- Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienții enumerați la pct. 6.1.
- Pacienți care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
- Pacienți cu boală hepatică gravă, în curs (de exemplu, ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).

4.4 Atenționări și precauții speciale pentru utilizare

Trasabilitate

Pentru a avea sub control trasabilitatea medicamentelor biologice, numele și numărul lotului medicamentului administrat trebuie înregistrate cu atenție.

Hepatotoxicitate, inclusiv BVO/SOS

La pacienții cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat BESPONSA au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv BVO/SOS hepatic(ă) sever(ă), care pune viața în pericol și care, uneori a fost letală (vezi pct. 4.8). BESPONSA a crescut semnificativ riscul de BVO/SOS, peste cel al regimului chimioterapic standard la această populație de pacienți. Acest risc a fost mai evident la pacienți care au fost supuși ulterior TCSH.

În următoarele subgrupuri, frecvența raportată a BVO/SOS după TCSH a fost $\geq 50\%$:

- Pacienți cărora li s-a administrat un regim de condiționare a TCSH ce conține 2 agenți alchilanți;
- Pacienți cu vârstă ≥ 65 ani; și
- Pacienți cu bilirubină serică \geq LSN înainte de TCSH.

Trebuie evitată utilizarea regimului de condiționare a TCSH ce conține 2 agenți alchilanți. Raportul beneficiu/risc trebuie evaluat cu atenție înainte de administrarea BESPONSA la pacienții la care utilizarea viitoare a regimului de condiționare a TCSH ce conține 2 agenți alchilanți este probabil inevitabil.

La pacienții la care bilirubina serică este \geq LSN înainte de TCSH, TCSH după tratamentul cu BESPONSA trebuie efectuat numai după ce se evaluează cu atenție raportul beneficiu/risc. Dacă acești pacienți continuă cu TCSH, semnele și simptomele de BVO/SOS trebuie monitorizate cu atenție (vezi pct. 4.2).

Alți factori care țin de pacient care par să fie asociați cu un risc crescut de BVO/SOS după TCSH includ un TCSH anterior, vârstă ≥ 55 ani, un istoric de boală hepatică și/sau hepatită înainte de tratament, linii de salvare mai târzii și un număr mai mare de cicluri de tratament.

Trebuie acordată o atenție deosebită înainte de administrarea BESPONSA la pacienții care au avut un TCSH anterior. Niciun pacient cu LAL recidivată sau refractară care a fost tratat cu BESPONSA în studii clinice nu a fost supus unui TCSH în ultimele 4 luni.

Pacienții cu un istoric de boală hepatică trebuie să fie evaluați cu atenție (de exemplu, ecografie, testare pentru hepatite virale) înainte de tratamentul cu BESPONSA pentru a exclude boala hepatică gravă, în curs (vezi pct. 4.3).

Din cauza riscului de BVO/SOS, pentru pacienții care urmează să suporte o procedură de TCSH, durata de tratament recomandată cu inotuzumab ozogamicin este de 2 cicluri; un al treilea ciclu poate

fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin RC sau RCi și negativarea BMR după 2 cicluri (vezi pct. 4.2).

Semnele și simptomele de BVO/SOS trebuie monitorizate cu atenție la toți pacienții, în special după TCSH. Semnele pot include creșteri ale bilirubinei totale, hepatomegalie (care poate fi dureroasă), creștere rapidă în greutate și ascită. Monitorizând numai bilirubina totală este posibil să nu se identifice toți pacienții cu risc de BVO/SOS. La toți pacienții trebuie monitorizate testele hepatice, inclusiv ALT, AST, bilirubina totală și fosfataza alcalină, înainte de și după fiecare doză de BESPONSA. Pentru pacienții care dezvoltă rezultate anormale ale testelor hepatice trebuie monitorizate mai frecvent testele hepatice, semnele clinice și simptomele de hepatotoxicitate. Pentru pacienții care urmează o procedură de TCSH, testele hepatice trebuie monitorizate cu atenție în timpul primei luni după TCSH și ulterior mai puțin frecvent, în conformitate cu practica medicală standard. Creșterea valorilor testelor hepatice poate necesita întreruperea dozei, reducerea dozei sau întreruperea permanentă a BESPONSA (vezi pct. 4.2).

Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS (vezi pct. 4.2). Dacă apare BVO/SOS severă, pacientul trebuie tratat în conformitate cu practica medicală standard.

Mielosupresie/citopenii

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate neutropenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie febrilă, limfopenie și pancitopenie, unele dintre acestea punând viața în pericol (vezi pct. 4.8).

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate complicații asociate cu neutropenia și trombocitopenia (inclusiv infecții și, respectiv, sângerări/evenimente hemoragice) (vezi pct. 4.8).

Înainte de fiecare doză de BESPONSA trebuie monitorizată hemoleucograma completă, iar în timpul tratamentului și după TCSH (vezi pct. 5.1) trebuie monitorizate semnele și simptomele de infecție iar în timpul tratamentului trebuie monitorizate sângerarea/hemoragia și alte efecte ale mielosupresiei. Dacă este necesar, trebuie administrate profilactic antiinfecțioase și trebuie efectuate testări pentru monitorizare, în timpul și după tratament.

Controlul infecției severe, sângerării/hemoragiei și al altor efecte ale mielosupresiei, inclusiv neutropenia sau trombocitopenia severă poate necesita o întrerupere a dozei, reducerea dozei sau întreruperea permanentă a tratamentului (vezi pct. 4.2).

Reacții legate de perfuzie

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate reacții legate de perfuzie (vezi pct. 4.8).

Înainte de dozare se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potențialul debut al reacțiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii. Dacă are loc o reacție legată de perfuzie, perfuzia trebuie întreruptă și trebuie instituit tratamentul medical corespunzător. În funcție de severitatea reacției legate de perfuzie, trebuie luată în considerare întreruperea perfuziei sau administrarea de steroizi și antihistaminice (vezi pct. 4.2). Pentru reacții severe legate de perfuzie sau care pun viața în pericol, tratamentul trebuie întrerupt permanent (vezi pct. 4.2).

Sindromul de liză tumorală (SLT)

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin a fost raportat SLT, care poate pune viața

în pericol sau poate fi letal (vezi pct. 4.8).

Pentru pacienți cu încărcătură tumorală mare, înainte de administrare se recomandă premedicație pentru reducerea concentrațiilor de acid uric și hidratare (vezi pct. 4.2).

Pacienții trebuie monitorizați pentru semnele și simptomele de SLT și tratați în conformitate cu practica medicală standard.

Prelungirea intervalului QT

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin a fost observată prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.8 și 5.2).

BESPONSA trebuie administrat cu precauție la pacienții care au avut în antecedente prelungirea intervalului QT sau au predispoziție la aceasta, care iau medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT (vezi pct. 4.5) și la pacienții cu tulburări electrolitice. ECG și electroliții trebuie obținute înainte de începerea tratamentului și monitorizate periodic în timpul tratamentului (vezi pct. 4.8 și 5.2).

Creșteri ale amilazei și lipazei

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate creșteri ale amilazei și lipazei (vezi pct. 4.8).

Pacienții trebuie monitorizați pentru creșterile amilazei și lipazei. Potențiala boală hepatobiliară trebuie evaluată și tratată în conformitate cu practica medicală standard.

Imunizări

Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu BESPONSA nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată pentru cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu BESPONSA, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B după ultimul ciclu de tratament.

Excipienți

Conținutul de sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 mg inotuzumab ozogamicin, adică practic „nu conține sodiu”.

Acest medicament poate fi preparat în continuare pentru administrare cu soluții care conțin sodiu (vezi pct. 4.2 și pct. 6.6) și acest aspect trebuie avut în vedere în relație cu cantitatea totală de sodiu din toate sursele care va fi administrată pacientului.

4.5 Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune

Nu au fost efectuate studii privind interacțiunea (vezi pct. 5.2).

Pe baza datelor *in vitro*, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inotuzumab ozogamicin cu inhibitori sau inductori ai enzimelor care metabolizează medicamente (enzime aparținând citocromului P450 (CYP) sau uridin difosfat glucuronoziltransferaza (UGT)) să modifice expunerea la N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidă. În plus, este puțin probabil ca inotuzumab ozogamicin și N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazida să modifice expunerea substraturilor enzimelor CYP, și este puțin probabil ca N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazida să modifice expunerea substraturilor enzimelor UGT sau ale transportorilor majori de medicamente.

La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin a fost observată prelungirea intervalului QT (vezi pct. 4.4). Prin urmare, trebuie evaluată cu atenție utilizarea concomitentă de inotuzumab ozogamicin cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau care induc torsada vârfurilor. Intervalul QT trebuie monitorizat în cazul asocierii cu astfel de medicamente (vezi pct. 4.4, 4.8 și 5.2).

4.6 Fertilitatea, sarcina și alăptarea

Femeile aflate la vârsta fertilă/Contracepția la bărbați și femei

Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timp ce li se administrează BESPONSA.

Femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu BESPONSA și timp de cel puțin 8 luni după doza finală. Bărbații cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficace în timpul tratamentului cu BESPONSA și timp de cel puțin 5 luni după doza finală.

Sarcina

Nu există date despre femei gravide care utilizează inotuzumab ozogamicin. Pe baza rezultatelor de siguranță non-clinică, inotuzumab ozogamicin poate provoca afectare embrio-fetală atunci când este administrat unei femei gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere (vezi pct. 5.3).

BESPONSA nu trebuie utilizat în timpul sarcinii decât dacă beneficiul potențial pentru mamă depășește riscul potențial pentru făt. Femeile gravide sau pacientele care rămân gravide în timp ce li se administrează inotuzumab ozogamicin sau pacienții de sex masculin tratați ca parteneri ai femeilor gravide trebuie să fie informați despre riscul potențial pentru făt.

Alăptarea

Nu există date despre prezența inotuzumab ozogamicin sau a metaboliților săi în laptele matern, despre efectele asupra copilului alăptat sau despre efectele asupra producției de lapte. Datorită potențialului pentru reacții adverse asupra copiilor alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu BESPONSA și timp de cel puțin 2 luni după doza finală (vezi pct. 5.3).

Fertilitatea

Pe baza rezultatelor non-clinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi periclitată de tratamentul cu inotuzumab ozogamicin (vezi pct. 5.3). Nu există nicio informație privind fertilitatea la pacienți. Înainte de tratament, atât bărbații, cât și femeile trebuie să solicite recomandări despre menținerea fertilității.

4.7 Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje

BESPONSA are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții pot prezenta fatigabilitate în timpul tratamentului cu BESPONSA (vezi pct. 4.8). Prin urmare, se recomandă precauție atunci când se conduc vehicule și se folosesc utilaje.

4.8 Reacții adverse

Rezumatul profilului de siguranță

Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse au fost trombocitopenie (51%), neutropenie (49%), infecții (48%), anemie (36%), leucopenie (35%), fatigabilitate (35%), hemoragie (33%), pirexie (32%), greață (31%), cefalee (28%), neutropenie febrilă (26%), creștere a transaminazelor (26%), durere abdominală (23%), creștere a gama-glutamyltransferazei (21%) și hiperbilirubinemie (21%).

La pacienții cărora li s-a administrat BESPONSA, cele mai frecvente ($\geq 2\%$) reacții adverse grave au fost infecții (23%), neutropenie febrilă (11%), hemoragie (5%), durere abdominală (3%), pirexie (3%), BVO/SOS (2%) și fatigabilitate (2%).

Lista reacțiilor adverse prezentate sub formă de tabel

Tabelul 5 prezintă reacțiile adverse raportate la pacienți cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat BESPONSA.

Reacțiile adverse sunt prezentate în funcție de clasificarea pe aparate, sisteme și organe (ASO) și de categoria de frecvență, definite utilizând următoarea convenție: foarte frecvente ($\geq 1/10$), frecvente ($\geq 1/100$ și $< 1/10$), mai puțin frecvente ($\geq 1/1000$ și $< 1/100$), rare ($\geq 1/10000$ și $< 1/1000$), foarte rare ($< 1/10000$), cu frecvență necunoscută (care nu poate fi estimată din datele disponibile). În cadrul fiecărui grup de frecvență, reacțiile adverse sunt prezentate în ordinea descrescătoare a gravității.

Tabelul 5. Reacții adverse raportate la pacienți cu LAL cu precursori de celule B recidivată sau refractară cărora li s-a administrat BESPONSA

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Infecții și infestări	Infecții (48%) ^a (include septicemie și bacteriemie [17%], infecții fungice [9%], infecții ale tractului respirator inferior [12%], infecții ale tractului respirator superior [12%], infecții bacteriene [1%], infecții virale [7%], infecții gastro-intestinale [4%], infecții ale pielii [4%])	
Tulburări hematologice și limfatice	Neutropenie febrilă (26%) Neutropenie (49%) Trombocitopenie (51%) Leucopenie (35%) Limfopenie (18%) Anemie (36%)	Pancitopenie ^b (2%)
Tulburări ale sistemului imunitar		Hipersensibilitate (1%)
Tulburări metabolice și de nutriție	Apetit alimentar scăzut (12%)	Sindrom de liză tumorală (2%) Hiperuricemie (4%)
Tulburări ale sistemului nervos	Cefalee (28%)	
Tulburări vasculare	Hemoragie ^c (33%) (include hemoragie a sistemului nervos central [1%], hemoragie gastro-intestinală superioară [6%], hemoragie gastro-intestinală inferioară [4%], epistaxis [15%])	
Tulburări gastro-intestinale	Durere abdominală (23%) Vărsături (15%) Diaree (17%) Greață (31%) Stomatită (13%) Constipație (17%)	Ascită (4%) Distensie abdominală (6%)

Clasificarea MedDRA pe aparate, sisteme și organe	Foarte frecvente	Frecvente
Tulburări hepatobiliare	Hiperbilirubinemie (21%) Creștere a transaminazelor (26%) Creștere a GGT (21%)	BVO/SOS (3% [pre-TCSH] ^d)
Tulburări generale și la nivelul locului de administrare	Pirexie (32%) Fatigabilitate (35%) Frisoane (11%)	
Investigații diagnostice	Creștere a fosfatazei alcaline (13%)	Prelungirea intervalului QT pe ECG (1%) Creștere a amilazei (5%) Creștere a lipazei (9%)
Leziuni, intoxicații și complicații legate de procedurile utilizate	Reacție legată de perfuzie (10%)	

Reacțiile adverse au inclus evenimentele rezultate în urma tratamentului, de orice cauză, care au început în sau după ziua 1, ciclul 1, în interval de 42 de zile după doza finală de BESPONSA, dar înainte de începerea unui nou tratament antineoplazic (inclusiv TCSH).

Termenii preferați au fost găsiți prin aplicarea Dicționarului medical pentru activitățile de reglementare (MedDRA), versiunea 19.1.

Abrevieri: LAL=leucemie acută limfoblastică; BVO/SOS=boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal; ECG=electrocardiogramă; GGT=gama-glutamyltransferază; TCSH=transplant de celule stem hematopoietice.

^a Infecția include, de asemenea și alte tipuri (11%). Notă: este posibil ca pacienții să fi avut > 1 tip de infecție.

^b Pancitopenia include următorii termeni preferați raportați: insuficiența măduvei osoase, aplazie febrilă a măduvei osoase și pancitopenie.

^c Hemoragia include, de asemenea și alte tipuri (17%). Notă: este posibil ca pacienții să fi avut > 1 tip de hemoragie.

^d BVO/SOS include 1 pacient suplimentar cu BVO care a avut loc în ziua 56 fără să intervină TCSH. BVO/SOS a fost de asemenea raportată la 18 pacienți după TCSH ulterior.

Descrierea reacțiilor adverse selectate

Hepatotoxicitate, inclusiv BVO/SOS

În studiul clinic pivotal (N=164), BVO/SOS a fost raportată la 23 (14%) pacienți incluzând 5 (3%) pacienți aflați în timpul tratamentului de studiu sau în perioada de urmărire, fără TCSH. În rândul celor 79 de pacienți care au urmat o procedură ulterioară de TCSH (dintre care la 8 pacienți s-a administrat tratament adițional de salvare după tratamentul cu BESPONSA înainte de efectuarea TCSH), BVO/SOS a fost raportată la 18 (23%) pacienți. Cinci dintre cele 18 evenimente BVO/SOS care au avut loc după TCSH au fost letale (vezi pct. 5.1).

BVO/SOS a fost raportată până la 56 de zile după doza finală de inotuzumab ozogamicin la pacienții fără TCSH. Valoarea mediană a timpului de la TCSH până la declanșarea BVO/SOS a fost de 15 zile (interval: 3-57 de zile). Dintre cei 5 pacienți care au suferit de BVO/SOS în timpul tratamentului cu inotuzumab ozogamicin, dar fără TCSH, 2 pacienți au primit de asemenea un TCSH înainte de tratamentul cu BESPONSA.

În rândul pacienților care au urmat o procedură de TCSH după tratamentul cu BESPONSA, BVO/SOS a fost raportată la 5/11 (46%) pacienți care au primit un TCSH atât înainte de, cât și după tratamentul cu BESPONSA și la 13/68 (19%) pacienți care au primit un TCSH numai după tratamentul cu BESPONSA.

Referitor la alți factori de risc, BVO/SOS a fost raportată la 6/11 (55%) pacienți cărora li s-a administrat un regim de condiționare a TCSH ce conține 2 agenți alchilanți și 9/53 (17%) pacienți care au primit un regim de condiționare a TCSH ce conține 1 agent alchilant, 7/17 (41%) pacienți au avut

vârsta ≥ 55 ani și 11/62 (18%) pacienți au avut vârsta < 55 ani și 7/12 (58%) pacienți cu bilirubină serică \geq LSN înainte de TCSH și la 11/67 (16%) pacienți cu bilirubină serică $<$ LSN înainte de TCSH.

În studiul pivotal (N=164), hiperbilirubinemia și transaminazele crescute au fost raportate la 35 (21%) și, respectiv, 43 (26%) pacienți. Hiperbilirubinemia \geq grad 3 și transaminazele crescute au fost raportate la 9 (6%) și, respectiv, 11 (7%) pacienți. Valoarea mediană a timpului până la instalarea hiperbilirubinemiei și transaminazelor crescute a fost de 73 zile și, respectiv, 29 zile.

Pentru gestionarea clinică a hepatotoxicității, inclusiv BVO/SOS, vezi pct. 4.4.

Mielosupresie/citopenii

În studiul clinic pivotal (N=164), trombocitopenia și neutropenia au fost raportate la 83 (51%) și, respectiv, la 81 (49%) pacienți. Trombocitopenia și neutropenia de gradul 3 au fost raportate la 23 (14%) și, respectiv, la 33 (20%) pacienți. Trombocitopenia și neutropenia de gradul 4 au fost raportate la 46 (28%) și, respectiv, la 45 (27%) pacienți. Neutropenia febrilă, care poate pune viața în pericol a fost raportată la 43 (26%) pacienți.

Pentru gestionarea clinică a mielosupresiei/citopeniilor, vezi pct. 4.4.

Infecții

În studiul pivotal (N=164), infecțiile, inclusiv infecțiile grave, dintre care unele au pus viața în pericol sau au fost letale au fost raportate la 79 (48%) pacienți. Frecvența infecțiilor specifice a fost: septicemie și bacteriemie (17%), infecții ale tractului respirator inferior (12%), infecții ale tractului respirator superior (12%), infecții fungice (9%), infecții virale (7%), infecții gastro-intestinale (4%), infecții ale pielii (4%) și infecții bacteriene (1%). Infecțiile letale, inclusiv pneumonie, sepsis neutropenic, sepsis, șoc septic și sepsis cu *Pseudomonas* au fost raportate la 8 (5%) pacienți.

Pentru gestionarea clinică a infecțiilor, vezi pct. 4.4.

Sângerare/hemoragie

În studiul clinic pivotal (N=164), sângerarea/evenimentele hemoragice, majoritatea de severitate ușoară au fost raportate la 54 (33%) pacienți. Frecvența sângerărilor/evenimentelor hemoragice specifice a fost: epistaxis (15%), hemoragii gastro-intestinale superioare (6%), hemoragii gastro-intestinale inferioare (4%), și hemoragii ale sistemului nervos central (SNC) (1%). Sângerarea/evenimentele hemoragice de gradul 3/4 au fost raportate la 8/164 (5%) pacienți. A fost raportată o sângerare/un eveniment hemoragic de gradul 5 (hemoragie intra-abdominală).

Pentru gestionarea clinică a sângerării/evenimentelor hemoragice, vezi pct. 4.4.

Reacții legate de perfuzie

În studiul pivotal (N=164), reacțiile legate de perfuzie au fost raportate la 17 (10%) pacienți. Toate evenimentele au avut gradul de severitate ≤ 2 . Reacțiile legate de perfuzie au avut loc în general în ciclul 1 și la puțin timp după terminarea perfuziei cu inotuzumab ozogamicin și s-au remis spontan sau cu tratament medical.

Pentru gestionarea clinică a reacțiilor legate de perfuzie, vezi pct. 4.4.

Sindromul de liză tumorală (SLT)

În studiul pivotal (N=164), SLT, care poate pune viața în pericol sau poate fi letal a fost raportat la 4/164 (2%) pacienți. SLT de gradul 3/4 a fost raportat la 3 (2%) pacienți. SLT a avut loc la puțin timp după terminarea perfuziei cu inotuzumab ozogamicin și s-a remis cu tratament medical.

Pentru gestionarea clinică a SLT, vezi pct. 4.4.

Prelungirea intervalului QT

În studiul pivotal (N=164) au fost măsurate creșteri maxime ale intervalului QT corectat pentru frecvența cardiacă utilizând formula Fridericia ($QTcF \geq 30$ ms și ≥ 60 ms față de momentul inițial la 30/162 (19%) și, respectiv, 4/162 (3%) pacienți. A fost observată o creștere a intervalului $QTcF$ de > 450 ms la 26/162 (16%) pacienți. Niciun pacient nu a avut o creștere a intervalului $QTcF > 500$ ms. Prelungirea intervalului QT de gradul 2 a fost raportată la 2/164 (1%) pacienți. Nu au fost raportate prelungiri ale intervalului QT de grad ≥ 3 sau evenimente de tip torsadă a vârfurilor.

Pentru monitorizarea periodică a ECG și a concentrațiilor de electroliți, vezi pct. 4.4.

Creșteri ale amilazei și lipazei

În studiul pivotal (N=164), creșteri ale amilazei și lipazei au fost raportate la 8 (5%) și, respectiv, 15 (9%) pacienți. Creșteri ale amilazei și lipazei \geq grad 3 au fost raportate la 3 (2%) și, respectiv, 7 (4%) pacienți.

Pentru monitorizarea periodică a creșterilor amilazei și lipazei, vezi pct. 4.4.

Imunogenitate

În studiile clinice cu inotuzumab ozogamicin efectuate la pacienții adulți cu LAL recidivată sau refractară, 7/236 (3%) pacienți au fost depistați pozitiv pentru anticorpi anti-inotuzumab ozogamicin (ADA). Nu au fost pacienți depistați pozitiv pentru ADA neutralizanti. La pacienții care au fost depistați pozitiv pentru ADA nu a fost observat niciun efect asupra clearance-ului BESPONSA pe baza analizei farmacocinetice a populației. Numărul pacienților cu ADA pozitiv a fost prea mic pentru evaluarea impactului ADA asupra eficacității și siguranței.

În studiul clinic ITCC-059 efectuat cu inotuzumab ozogamicin la copii și adolescenți cu LAL recidivată sau refractară (N=51), incidența ADA împotriva inotuzumab ozogamicin a fost de 0%.

Copii și adolescenți

BESPONSA a fost evaluat la 53 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta între ≥ 1 și < 18 ani cu LAL recidivată sau refractară cu precursori de celule B CD22-pozitive în studiul ITCC-059 (vezi pct. 5.1).

Cele mai frecvente reacții adverse ($> 30\%$) în studiul efectuat la copii și adolescenți ITCC-059 au fost trombocitopenia (60%), pirexia (52%), anemia (48%), vărsăturile (48%), neutropenia (44%), infecțiile (44%), hemoragia (40%), neutropenia febrilă (32%), greața (32%), durerea abdominală (32%) în cadrul coortei de fază 1 și pirexia (46%), trombocitopenia (43%), anemia (43%), vărsăturile (43%), neutropenia (36%), leucopenia (36%), greața (32%), infecțiile (32%), creșterea valorilor serice ale transaminazelor (32%) și hemoragia (32%) în cadrul coortei de fază 2.

În cohorta de fază 1, 2/25 (8,0%) pacienți au avut BVO (la niciunul nu s-a efectuat transplant) și 6/28 (21,4%) pacienți din cohorta de fază 2 au avut BVO, cu o rată a BVO post-TCSH de 5/18 (27,8% [Î 95%: 9,69-53,48]). În cohorta de fază 1, 8/25 pacienți (32%) și 18/28 (64%) în cohorta de fază 2 au avut un TCSH ulterior. Rata mortalității după TCSH fără recădere a fost de 2/8 (25%) și 5/18 (28%) în cohorta de fază 1 și, respectiv, în cohorta de fază 2.

Raportarea reacțiilor adverse suspectate

Raportarea reacțiilor adverse suspectate după autorizarea medicamentului este importantă. Acest lucru permite monitorizarea continuă a raportului beneficiu/risc al medicamentului. Profesioniștii din

domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacție adversă suspectată prin intermediul **sistemului național de raportare**, astfel cum este menționat în [Anexa V](#).

4.9 Supradozaj

În studii clinice la pacienți cu LAL recidivată sau refractară, maximul pentru dozele unice și multiple de inotuzumab ozogamicin a fost de 0,8 mg/m² și, respectiv, 1,8 mg/m² pe ciclu, administrat ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) (vezi pct. 4.2). Supradozele pot conduce la reacții adverse care sunt în concordanță cu reacțiile observate la doza terapeutică recomandată (vezi pct. 4.8).

În eventualitatea unei supradoze, perfuzia trebuie întreruptă temporar, iar pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitățile hepatice și hematologice (vezi pct. 4.2). Reinițierea BESPONSA la doza terapeutică corectă trebuie avută în vedere atunci când toate toxicitățile s-au remis.

5. PROPRIETĂȚI FARMACOLOGICE

5.1 Proprietăți farmacodinamice

Grupa farmacoterapeutică: Agenți antineoplazici și imunomodulatori, anticorpi monoclonali și conjugați anticorp medicament, inhibitori CD22 (Cluster de diferențiere 22), codul ATC: L01 FB01.

Mecanism de acțiune

Inotuzumab ozogamicin este un CAM compus dintr-un anticorp monoclonal direcționat împotriva CD22 care este legat covalent de N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidă. Inotuzumab este un anticorp umanizat, imunoglobulină de clasa G subtipul 4 (IgG4) ce recunoaște în mod specific CD22 uman. Molecula mică, N-acetil-gama-calicheamicina, este un produs citotoxic.

N-acetil-gama-calicheamicina este legată covalent de anticorp prin intermediul unui agent de legare scindabil cu acid. Datele non-clinice sugerează că activitatea antineoplazică a BESPONSA se datorează legării CAM de celulele tumorale care exprimă CD22, urmată de internalizarea complexului CAM-CD22 și de eliberarea intracelulară a N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidei prin intermediul scindării hidrolitice a agentului de legare. Activarea N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidei induce ruperi ale ADN-ului dublu catenar, inducând ulterior oprirea ciclului celular și moartea celulară prin apoptoză.

Eficacitatea și siguranța clinică

Pacienți cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat 1 sau 2 regimuri anterioare de tratament pentru LAL - Studiul 1.

Siguranța și eficacitatea BESPONSA la pacienți cu LAL recidivată sau refractară CD22 pozitivă au fost evaluate într-un studiu multicentric, internațional, în regim deschis, de fază 3 (Studiul 1) în care pacienții au fost randomizați să li se administreze BESPONSA (N=164 [164 au primit tratament]) sau chimioterapie la alegerea investigatorului (N=162 [143 au primit tratament]) și anume, fludarabină plus citarabină, plus factorul de stimulare a coloniilor granulocitare (FLAG) (N=102 [93 au primit tratament]), mitoxantronă/citarabină (MXN/Ara-C) (N=38 [33 au primit tratament]) sau citarabină în doză mare (HIDAC) (N=22 [17 au primit tratament]).

Pacienții eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani, cu LAL cu precursori de celule B pozitive pentru CD22 recidivată sau refractară cu cromozom Philadelphia negativ (Ph-) sau Ph+.

Exprimarea CD22 a fost evaluată utilizând citometria în flux, pe aspirat de măduvă osoasă. La pacienții cu o probă inadecvată de măduvă osoasă, a fost testată o probă de sânge periferic. Alternativ,

exprimarea CD22 a fost evaluată utilizând imunohistochimia la pacienții cu probă inadecvată de măduvă osoasă și blaști circulanți insuficienți.

În studiul clinic, sensibilitatea unor teste locale a fost mai scăzută decât testul în laboratorul central. De aceea, trebuie utilizate numai teste validate cu sensibilitate înaltă demonstrată.

Toți pacienții trebuiau să aibă $\geq 5\%$ blaști în măduva osoasă și să li se fi administrat 1 sau 2 regimuri chimioterapice de inducție anterioare pentru LAL. La pacienții cu LAL cu precursori de celule B Ph+ era necesar ca tratamentul cu cel puțin 1 ITK de generația a doua sau a treia și chimioterapia standard să fi eșuat. Tabelul 1 (vezi pct. 4.2) prezintă schema de dozare utilizată pentru a trata pacienții.

Obiectivele primare au fost RC/RCi, evaluate în orb de un comitet de adjudecare a obiectivelor (CAO) independent, și supraviețuirea generală (SG). Obiectivele secundare au inclus negativarea BMR, durata remisiunii (DR), rata TCSH și supraviețuirea fără progresie (SFP). Analiza primară a RC/RCi și negativarea BMR a fost realizată la cei 218 pacienți randomizați inițial, iar SG, SFP, DR și rata TCSH au fost analizate la toți cei 326 pacienți randomizați.

În rândul tuturor celor 326 pacienți randomizați (populație IT), la 215 (66%) pacienți s-a administrat 1 regim anterior de tratament și la 108 (33%) pacienți s-au administrat 2 regimuri anterioare de tratament pentru LAL. Vârsta mediană a fost de 47 ani (interval: 18-79 ani), 206 (63%) pacienți au avut o durată a primei remisiuni < 12 luni și 55 (17%) pacienți au urmat o procedură TCSH până la tratamentul cu BESPOLSA sau chimioterapie la alegerea investigatorului. Cele 2 grupuri de tratament au fost în general echilibrate în ceea ce privește caracteristicile demografice la momentul inițial și caracteristicile bolii. Un total de 276 (85%) pacienți au avut LAL Ph-. Din 49 (15%) pacienți cu LAL Ph+, la 4 pacienți nu s-a administrat ITK anterior, la 28 pacienți s-a administrat 1 ITK anterior și la 17 pacienți s-au administrat 2 ITK anterior. Dasatinib a fost ITK cel mai frecvent administrat (42 pacienți), urmat de imatinib (24 pacienți).

Particularitățile la momentul inițial au fost similare la cei 218 pacienți randomizați inițial.

Dintre cei 326 pacienți (populație IT), 253 pacienți au avut probe care au fost evaluabile pentru testarea CD22 de către ambele laboratoare, local și central. Conform testelor laboratorului central și local, 231/253 (91,3%) pacienți și, respectiv, 130/253 (51,4%) pacienți au avut $\geq 70\%$ blaști leucemici pozitivi pentru CD22 la momentul inițial.

Tabelul 6 prezintă rezultatele de eficacitate din acest studiu.

Tabelul 6. Studiul 1: Rezultate de eficacitate la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu LAL cu precursori de celule B recidivată sau refractară cărora li s-a administrat 1 sau 2 scheme de tratament anterioare pentru LAL

	BESPOLSA (N=109)	HIDAC, FLAG sau MXN/Ara-C (N=109)
RC ^a /RCi ^b ; n (%); [Î 95%]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
Valoarea p bilaterală $< 0,0001$		
RC ^a ; n (%) [Î 95%]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
Valoarea p bilaterală = 0,0022		
RCi ^b ; n (%) [Î 95%]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
Valoarea p bilaterală $< 0,0001$		
Negativarea BMR ^c pentru pacienții care obțin RC/RCi; rata ^d (%) [Î 95%]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
Valoarea p bilaterală $< 0,0001$		

	BESPONSA (N=164)	HIDAC, FLAG sau MXN/Ara-C (N=162)
Mediana SG; luni [Î 95%]	7,7 [6,0 până la 9,2]	6,2 [4,7 până la 8,3]
	Rata de risc [Î 95%] = 0,751 [0,588-0,959] Valoarea p bilaterală = 0,0210	
Mediana SFP ^{e, f} ; luni [Î 95%]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
	Rata de risc [Î 95%] = 0,450 [0,348-0,581] Valoarea p bilaterală < 0,0001	
Mediana DR ^g ; luni [Î 95%]	3,7 [2,8 până la 4,6]	0,0 [-, -]
	Rata de risc [Î 95%] = 0,471 [0,366-0,606] Valoarea p bilaterală < 0,0001	

Abrevieri: LAL=leucemie acută limfoblastică; NAN=număr absolut de neutrofile; Ara-C=citarabină; Î=interval de încredere; RC= remisiune completă; RCi=remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă; DR=durata remisiunii; CAO=Comitetul de adjudecare a obiectivelor; FLAG=fludarabină + citarabină + factorul de stimulare a coloniilor granulocitare; HIDAC=citarabină în doză mare; TCSH=transplant de celule stem hematopoietice; IT=intenție de tratament; BMR=boală minimă reziduală; MXN=mitoxantronă; N/n=număr de pacienți; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuire fără progresie.

- ^a RC este definită de CAO ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și NAN $\geq 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.
- ^b RCi este definită de CAO ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $< 100 \times 10^9/l$ și/sau NAN $< 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.
- ^c Negativarea BMR a fost definită prin citometrie de flux ca celule leucemice însumând $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01%) din celulele nucleate ale măduvei osoase.
- ^d Rata a fost definită ca numărul de pacienți care a obținut negativarea BMR împărțit la numărul total de pacienți care a obținut RC/RCi conform CAO.
- ^e SFP a fost definită ca timpul de la data randomizării până la cea mai timpurie dată a următoarelor evenimente: deces, boală progresivă (inclusiv progresia obiectivă, recidiva din RC/RCi, întreruperea tratamentului datorită deteriorării globale a stării de sănătate) și începutul unei noi terapii de inducție sau TCSH post-terapie fără obținerea RC/RCi.
- ^f În definiția standard a SFP, definită ca timpul de la data randomizării până la cea mai timpurie dată a următoarelor evenimente: deces, boală progresivă (inclusiv progresia obiectivă și recidiva din RC/RCi), rata de risc a fost 0,568 (valoarea p bilaterală = 0,0002) și SFP mediană a fost de 5,6 luni și 3,7 luni în brațul cu BESPONSA și, respectiv, brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului.
- ^g Durata remisiunii a fost definită ca timpul de la primul răspuns RC^a sau RCi^b conform evaluării investigatorului, până la data unui eveniment SFP sau data de cenzurare dacă nu a fost dovedit niciun eveniment SFP. Analiza s-a bazat pe grupa de pacienți cu IT, pacienților fără remisiune acordându-li-se o durată zero și considerându-se un eveniment.

Dintre cei 218 pacienți randomizați inițiali, 64/88 (73%) și, respectiv, 21/88 (24%) dintre pacienții care au răspuns, conform CAO au obținut RC/RCi în ciclurile 1 și, respectiv, 2, în brațul cu BESPONSA. În brațul cu BESPONSA, niciun alt pacient nu a obținut RC/RCi după ciclul 3.

Rezultatele RC/RCi și negativării BMR la cei 218 pacienți randomizați inițial au fost în concordanță cu cele observate la toți cei 326 pacienți randomizați.

În rândul tuturor celor 326 pacienți randomizați, probabilitatea de supraviețuire la 24 de luni a fost de 22,8% în brațul cu BESPONSA și de 10% în brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului.

Un total de 79/164 (48,2%) pacienți în brațul cu BESPONSA și 36/162 (22,2%) pacienți în brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului au urmat o procedură TCSH ulterior. Acesta a cuprins 70 pacienți în brațul cu BESPONSA, respectiv 18 pacienți în brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului care au urmat direct TCSH. La acești pacienți care au urmat direct TCSH a fost o pauză mediană de 4,8 săptămâni (interval: 1-19 săptămâni) între doza finală de inotuzumab ozogamicin și TCSH. La pacienții care au urmat o procedură TCSH a fost observată îmbunătățirea SG

pentru BESPONSA față de brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului. Deși a existat o frecvență mai mare de deces timpuriu după TCSH (la ziua 100) în brațul cu BESPONSA, au existat dovezi privind beneficiul ulterior al supraviețuirii pentru BESPONSA. La pacienții care au urmat o procedură ulterioară de TCSH, mediana SG a fost de 11,9 luni (95% CI: 9,2, 20,6) pentru BESPONSA față de 19,8 luni (Î 95%: 14,6, 26,7) pentru chimioterapia la alegerea investigatorului. La luna 24, probabilitatea supraviețuirii a fost de 38,0% (Î 95%: 27,4, 48,5) față de 35,5% (Î 95%: 20,1, 51,3) pentru BESPONSA și chimioterapia la alegerea investigatorului. Mai mult, la luna 24, probabilitatea supraviețuirii a fost de 38,0% (Î 95%: 27,4, 48,5) pentru pacienții care au urmat o procedură ulterioară de TCSH față de 8,0% (Î 95%: 3,3, 15,3) pentru pacienții care nu au urmat o procedură ulterioară de TCSH în brațul cu BESPONSA.

BESPONSA a îmbunătățit SG față de chimioterapia la alegerea investigatorului pentru toți factorii de stratificare, inclusiv durata primei remisiuni ≥ 12 luni, stadiul salvare 1 și vârsta la randomizare < 55 ani. A existat și o tendință de îmbunătățire a SG cu BESPONSA pentru pacienții cu alți factori de prognostic (Ph⁻, fără TCSH anterior, $\geq 90\%$ blaști leucemici CD22 pozitivi la momentul inițial, fără blaști periferici la momentul inițial și hemoglobina la momentul inițial ≥ 10 g/dl, pe baza analizelor exploratorii). Pacienții cu rearanjamente ale genei leucemiei cu lineaj mixt (MLL), inclusiv t(4;11), care în general au o expresie mai redusă a CD22 înainte de tratament au avut rezultate de SG mai slabe în urma tratamentului cu BESPONSA sau cu chimioterapie la alegerea investigatorului.

Pentru rezultatele raportate de pacienți, majoritatea scorurilor funcționale și simptomatice au fost în favoarea BESPONSA comparativ cu chimioterapia la alegerea investigatorului. Rezultatele raportate de pacienți măsurate utilizând Chestionarul principal privind calitatea vieții al Organizației Europene pentru Cercetarea și Tratarea Cancerului (EORTC QLQ-C30) au fost semnificativ mai bune pentru BESPONSA după scorurile medii estimate după momentul inițial (BESPONSA și, respectiv, chimioterapia la alegerea investigatorului) pentru funcționarea în rol (64,7 față de 53,4, grad mic de îmbunătățire), funcționarea fizică (75,0 față de 68,1, grad mic de îmbunătățire), funcționarea socială (68,1 față de 59,8, grad mediu de îmbunătățire) și pierderea apetitului alimentar (17,6 față de 26,3, grad mic de îmbunătățire) comparativ cu chimioterapia la alegerea investigatorului. A existat o tendință în favoarea BESPONSA, grad mic de îmbunătățire, pentru scoruri medii estimate după momentul inițial (BESPONSA și, respectiv, alegerea investigatorului) pentru starea globală de sănătate/calitatea vieții (QoL) (62,1 față de 57,8), funcționarea cognitivă (85,3 față de 82,5), dispnee (14,7 față de 19,4), diaree (5,9 față de 8,9), fatigabilitate (35,0 față de 39,4). A existat o tendință în favoarea BESPONSA pentru scorurile medii estimate după momentul inițial utilizând chestionarul EuroQoL în 5 dimensiuni (EQ-5D), (BESPONSA și, respectiv, chimioterapia la alegerea investigatorului) pentru indicele EQ-5D (0,80 față de 0,76, diferența cu importanță minimă pentru cancer = 0,06).

Pacienți cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat 2 sau mai multe scheme anterioare de tratament pentru LAL - Studiul 2

Siguranța și eficacitatea BESPONSA au fost evaluate într-un studiu multicentric în regim deschis cu un singur braț, de fază 1/2 (Studiul 2). Pacienții eligibili au avut vârsta ≥ 18 ani, cu LAL cu precursori de celule B recidivată sau refractară.

Dintre 93 pacienți selectați, 72 pacienți au fost distribuiți medicamentului de studiu și tratați cu BESPONSA. Vârsta mediană a fost de 45 ani (interval: 20-79 ani); 76,4% erau cu condiție de salvare ≥ 2 ; 31,9% au primit anterior TCSH și 22,2% erau Ph⁺. Cele mai frecvente motive pentru întreruperea tratamentului au fost: progresia bolii/recidivă (30 [41,7%]), boală rezistentă (4 [5,6%]); TCSH (18 [25,0%]) și evenimente adverse (13 [18,1%]).

În partea de studiu de fază 1, la 37 de pacienți s-a administrat BESPONSA în doză totală de 1,2 mg/m² (N=3), 1,6 mg/m² (N=12) sau 1,8 mg/m² (N=22). S-a stabilit că doza recomandată de BESPONSA este de 1,8 mg/m²/ciclu, administrată în doză de 0,8 mg/m² în ziua 1 și 0,5 mg/m² în zilele 8 și 15 ale unui ciclu de 28 de zile, cu o reducere a dozei la obținerea RC/RCi.

În partea de studiu de fază 2, pacienții trebuie să fi primit cel puțin 2 regimuri anterioare de tratament pentru LAL și tratamentul cu cel puțin 1 ITK trebuie să fi eșuat la pacienții cu LAL cu precursori de celule B Ph⁺. Dintre cei 9 pacienți cu LAL cu precursori de celule B Ph⁺, unui pacient i s-a administrat 1 ITK anterior și unui pacient nu i s-a administrat ITK anterior. Tabelul 7 prezintă rezultatele de eficacitate din acest studiu.

Tabelul 7. Studiul 2: Rezultatele de eficacitate la pacienți cu vârsta ≥ 18 ani cu LAL cu precursori de celule B recidivată sau refractară cărora li s-au administrat 2 sau mai multe scheme de tratament anterioare pentru LAL

	BESPONSA (N=35)
RC ^a /RCi ^b ; n (%) [Î 95%]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
RC ^a ; n (%) [Î 95%]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
RCi ^b ; n (%) [Î 95%]	14 (40,0%) [23,9% - 57,9%]
DR mediană ^f ; luni [Î 95%]	2,2 [1,0 - 3,8]
Negativarea BMR ^c pentru pacienți care au obținut RC/RCi; rata ^d (%) [Î 95%]	18/24 (75%) [53,3% - 90,2%]
SFP mediană ^e ; luni [Î 95%]	3,7 [2,6 - 4,7]
Mediana SG; luni [Î 95%]	6,4 [4,5 - 7,9]

Abrevieri: LAL=leucemie acută limfoblastică; NAN=număr absolut de neutrofile; IC=interval de confidențialitate; RC=remisiune completă; RCi=remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă; DR=durata remisiunii; TCSH= transplant de celule stem hematopoietice; BMR=boala minima reziduală; N/n=număr de pacienți; SG=supraviețuirea generală; SFP=supraviețuirea fără progresie.

a, b, c, d, e, f Pentru definiții, vezi Tabelul 6 (cu excepția RC/RCi care nu a fost per CAO pentru Studiul 2)

În partea de studiu de fază 2, 8/35 (22,9%) pacienți au urmat o procedură ulterioară de TCSH.

Copii și adolescenți

Studiul ITCC-059 a fost efectuat în conformitate cu Planul de Investigație pentru Copii și Adolescenți agreeat (vezi pct. 4.2 pentru informații despre utilizarea la copii și adolescenți).

Studiul ITCC-059 a fost un studiu multicentric de fază 1/2, cu un singur braț, în regim deschis, efectuat la 53 de pacienți copii și adolescenți cu vârsta între ≥ 1 și < 18 ani, cu LAL recidivată sau refractară cu precursori de celule B CD22-pozitive, pentru a identifica o doză recomandată pentru faza 2 (faza 1) și pentru a evalua mai departe eficacitatea, siguranța și tolerabilitatea dozei selectate de BESPONSA ca agent în monoterapie (faza 2). Studiul a evaluat, de asemenea, farmacocinetica și farmacodinamica BESPONSA în monoterapie (vezi pct. 5.2).

În cohorta de fază 1 (N=25), au fost examinate două valori ale dozelor (doza inițială de 1,4 mg/m² per ciclu și o doză inițială de 1,8 mg/m² per ciclu). În cohorta de fază 2 (N=28), pacienții au fost tratați cu doza inițială de 1,8 mg/m² per ciclu (0,8 mg/m² în ziua 1, 0,5 mg/m² în zilele 8 și 15), după care a urmat o reducere a dozei la 1,5 mg/m² per ciclu pentru pacienți în remisie. În ambele cohorte, pacienților li s-a administrat o mediană de 2 cicluri de tratament (interval: 1 până la 4 cicluri). În cohorta de fază 1, vârsta mediană a fost 11 ani (interval: 1-16 ani), iar 52% dintre pacienți au avut LAL cu precursori de celule B recidivată de cel puțin două ori. În cohorta de fază 2, vârsta mediană a fost 7,5 ani (interval: 1-17 ani), iar 57% dintre pacienți au avut LAL cu precursori de limfocite B recidivată de cel puțin două ori.

Eficacitatea a fost evaluată pe baza ratei de răspuns obiectiv (RRO), definită ca rata de pacienți cu CR+CRp+CRi. În cohorta de fază 1, 20/25 (80%) pacienți au avut RC, RRO a fost de 80% (Î 95%:

59,3-93,2) și mediana duratei remisiunii (DR) a fost de 8,0 luni (Î 95%: 3.9-13.9). În cohorta de fază 2, 18/28 (64%) pacienți au avut RC, RRO a fost de 79% (Î 95%: 59,0-91,7) și DR a fost de 7,6 luni (Î 95%: 3,3-Nu poate fi evaluat). În cohorta de fază 1, 8/25 pacienți (32%) și 18/28 (64%) din cohorta de fază 2 au avut un TCSH ulterior.

5.2 Proprietăți farmacocinetice

La pacienții cu LAL recidivată sau refractară tratați cu inotuzumab ozogamicin cu doza de inițiere recomandată de 1,8 mg/m²/ciclu (vezi pct. 4.2), expunerea la starea de echilibru a fost obținută până la ciclul 4. Concentrația plasmatică maximă (C_{max}) medie (DS) de inotuzumab ozogamicin a fost de 308 ng/ml (362). Aria medie (DS) totală simulată de sub curba concentrație-timp (ASC) pe ciclu la starea de echilibru a fost de 100 μg•h/ml (32,9).

Distribuție

In vitro, legarea N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidei de proteinele plasmatice umane este de aproximativ 97%. *In vitro*, N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazida este un substrat al glicoproteinei P (P-gp). La om, volumul total de distribuție al inotuzumab ozogamicin a fost de aproximativ 12 l.

Metabolizare

In vitro, N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazida a fost metabolizată în principal prin intermediul reducerii non-enzimatice. La om, concentrațiile plasmatice ale N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazidei au fost în mod tipic sub limita de cuantificare (50 pg/ml), însă au apărut niveluri măsurabile sporadice de calicheamicină neconjugată de până la 276 pg/ml la unii pacienți.

Eliminare

Farmacocinetica inotuzumab ozogamicin a fost bine caracterizată de un model cu 2 compartimente cu un clearance liniar și dependent de timp al componentelor. La 234 pacienți cu LAL recidivată sau refractară, clearance-ul inotuzumab ozogamicin la starea de echilibru a fost de 0,0333 l/h, iar timpul de înjumătățire plasmatică prin eliminare, terminal (t_{1/2}), la sfârșitul ciclului 4 a fost de aproximativ 12,3 zile. Ca urmare a administrării de doze multiple, a fost observată o acumulare de inotuzumab ozogamicin, de 5,3 ori între ciclurile 1 și 4.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale efectuată la 765 de pacienți, s-a constatat că suprafața corporală a afectat semnificativ distribuția inotuzumab ozogamicin. Doza de inotuzumab ozogamicin este administrată pe baza suprafeței corporale (vezi pct. 4.2).

Farmacocinetica la grupe specificate de subiecți sau pacienți

Vârstă, rasă și sex

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale, vârsta, rasa și sexul nu au afectat semnificativ distribuția inotuzumab ozogamicin.

Insuficiență hepatică

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice formale cu inotuzumab ozogamicin la pacienți cu insuficiență hepatică.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale efectuată la 765 pacienți, clearance-ul inotuzumab ozogamicin la pacienți cu insuficiență hepatică definită de Grupul de lucru privind disfuncția de organ al Institutului Național de Cancer (NCI ODWG) categoria B1 (bilirubină totală ≤ LSN și AST > LSN; N=133) sau B2 (bilirubină totală > 1,0-1,5 × LSN și AST orice concentrație, N=17) a fost similar cu al pacienților cu funcție hepatică normală (bilirubină totală/AST ≤ LSN, N=611) (vezi pct. 4.2). La

3 pacienți cu insuficiență hepatică definită de NCI ODWG categoria C (bilirubină totală $> 1,5-3 \times \text{LSN}$ și AST orice concentrație) și la 1 pacient cu insuficiență hepatică definită de NCI ODWG categoria D (bilirubină totală $> 3 \times \text{LSN}$ și AST orice concentrație), clearance-ul inotuzumab ozogamicin nu a părut să fie redus.

Insuficiență renală

Nu au fost efectuate studii farmacocinetice formale cu inotuzumab ozogamicin la pacienți cu insuficiență renală.

Pe baza unei analize farmacocinetice populaționale efectuată la 765 pacienți, clearance-ul inotuzumab ozogamicin la pacienți cu insuficiență renală ușoară (CL_{cr} 60-89 ml/min; N=237), insuficiență renală moderată (CL_{cr} 30-59 ml/min; N=122) sau insuficiență renală severă (CL_{cr} 15-29 ml/min; N=4) a fost similar cu al pacienților cu funcție renală normală ($\text{CL}_{\text{cr}} \geq 90$ ml/min; N=402) (vezi pct. 4.2). Inotuzumab ozogamicin nu a fost studiat la pacienții cu insuficiență renală în stadiu terminal (vezi pct. 4.2).

Copii și adolescenți

La doza recomandată la adulți, expunerea mediană la copii și adolescenți cu LAL (cu vârsta între ≥ 1 și < 18 ani) a fost cu 25% mai mare decât cea de la adulți. Relevanța clinică a expunerii crescute nu este cunoscută.

Electrofiziologie cardiacă

Evaluarea farmacocinetică/farmacodinamică a populației a sugerat o corelație între creșterea concentrațiilor plasmatice de inotuzumab ozogamicin și prelungirea intervalului QTc la pacienții cu LAL și limfom non-Hodgkin (LNH). Valoarea mediană (limita superioară a Î 95%) pentru modificarea QTcF la o concentrație C_{max} supratherapeutică a fost de 3,87 ms (7,54 ms).

Într-un studiu clinic randomizat efectuat la pacienți cu LAL recidivată sau refractară (Studiul 1) au fost măsurate creșteri maxime ale intervalului QTcF de ≥ 30 ms și ≥ 60 ms față de momentul inițial la 30/162 (19%) și, respectiv, 4/162 (3%) pacienți din brațul cu inotuzumab ozogamicin, față de 18/124 (15%) și respectiv la 3/124 (2%) pacienți din brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului. Au fost observate creșteri ale intervalului QTcF de > 450 ms și > 500 ms la 26/162 (16%) pacienți și respectiv nu au fost observate la niciunul dintre pacienții din brațul cu inotuzumab ozogamicin față de 12/124 (10%) și respectiv 1/124 (1%) pacienți din brațul cu chimioterapie la alegerea investigatorului (vezi pct. 4.8).

5.3 Date preclinice de siguranță

Toxicitatea după doze repetate

La animale, principalele organe țintă au inclus ficatul, măduva osoasă și organele limfoide cu modificări hematologice asociate, rinichii și sistemul nervos. Alte modificări observate au inclus efecte asupra organelor reproducătoare masculine și feminine (vezi mai jos) și leziuni hepatice preneoplazice și neoplazice (vezi mai jos). Cele mai multe efecte au fost reversibile sau parțial reversibile cu excepția efectelor asupra ficatului și sistemului nervos. Relevanța la om a constatărilor ireversibile la animale este incertă.

Genotoxicitate

Inotuzumab ozogamicin a fost clastogen *in vivo* în măduva osoasă a șoarecilor masculi. Aceasta este în concordanță cu inducerea cunoscută de către calicheamicină a ruperii ADN-ului. N-acetil-gama-calicheamicin dimetilhidrazida (agentul citotoxic eliberat din inotuzumab ozogamicin) a fost mutagenă într-un test *in vitro* de mutație inversă bacteriană (Ames).

Potențial carcinogen

Nu au fost efectuate studii formale de carcinogenitate cu inotuzumab ozogamicin. În cadrul studiilor de toxicitate, șobolani au dezvoltat hiperplazia celulelor ovale, focare hepatocelulare alterate și adenoame hepatocelulare în ficat la o concentrație de aproximativ 0,3 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC. La o maimuță, un focar de alterare hepatocelulară a fost detectat la concentrații de aproximativ 3,1 ori expunerea clinică la om, pe baza ASC, la sfârșitul perioadei de dozare de 26 săptămâni. Relevanța la om a acestor constatări la animale este incertă.

Toxicitatea asupra funcției de reproducere

Administrarea inotuzumab ozogamicin la șobolani femele în doza toxică maternă (aproximativ de 2,3 ori expunerea clinică umană pe baza ASC) înainte de împerechere și în timpul primei săptămâni de gestație a condus la toxicitate embrio-fetală, inclusiv număr crescut de resorbții și număr scăzut de embrioni viabili. Doza toxică maternă (aproximativ de 2,3 ori expunerea clinică umană pe baza ASC) a condus, de asemenea, la întârzierea creșterii fetale, inclusiv greutatea fetale scăzută și osificare scheletică întârziată. Întârzierea ușoară a creșterii fetale la șobolani a avut loc și la aproximativ 0,4 ori expunerea clinică umană pe baza ASC (vezi pct. 4.6).

Se consideră că inotuzumab ozogamicin are potențial de a deteriora funcția de reproducere și fertilitatea la bărbați și femei pe baza rezultatelor non-clinice (vezi pct. 4.6). În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani și maimuțe, constatările privind reproducerea feminină au inclus atrofia ovarelor, uterului, vaginului și a glandei mamare. Nivelul la care nu se observă niciun efect advers (NOAEL) pentru efectele asupra organelor de reproducere feminine la șobolani și maimuțe a fost de aproximativ 2,2 ori și, respectiv, 3,1 ori expunerea clinică umană pe baza ASC. În studiile privind toxicitatea după doze repetate efectuate la șobolani, constatările privind reproducerea masculină au inclus degenerare testiculară asociată cu hipospermie și atrofie a prostatei și veziculei seminale. NOAEL nu a fost identificat pentru efectele asupra organelor de reproducere masculine, care au fost observate la aproximativ 0,3 ori expunerea clinică umană pe baza ASC.

6. PROPRIETĂȚI FARMACEUTICE

6.1 Lista excipienților

Zaharoză
Polisorbat 80
Clorură de sodiu
Trometamină

6.2 Incompatibilități

În absența studiilor de compatibilitate, acest medicament nu trebuie amestecat cu alte medicamente, cu excepția celor menționate la pct. 6.6.

6.3 Perioada de valabilitate

Flacon nedeschis

5 ani.

Soluția reconstituită

BESPONSA nu conține conservanți bacteriostatici. Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluția reconstituită nu poate fi utilizată imediat, ea poate fi păstrată până la 4 ore la frigider (2°C - 8°C). A se proteja de lumină și a nu se congela.

Soluția diluată

Soluția diluată trebuie utilizată imediat sau păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare. A se proteja de lumină și a nu se congela.

6.4 Precauții speciale pentru păstrare

A se păstra la frigider (2°C - 8°C).

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

Pentru condițiile de păstrare după reconstituire și diluare, vezi pct. 6.3.

6.5 Natura și conținutul ambalajului

Flacon din sticlă brună de tip I cu dop din cauciuc clorobutilic și sigiliu îndoit cu capac detașabil ce conține pulbere 1 mg.

Fiecare cutie conține 1 flacon.

6.6 Precauții speciale pentru eliminarea reziduurilor și alte instrucțiuni de manipulare

Instrucțiuni pentru reconstituire, diluare și administrare

Utilizați tehnica aseptică corespunzătoare pentru procedurile de reconstituire și diluare. Inotuzumab ozogamicin (cu o densitate de 1,02 g/ml la 20°C) este sensibil la lumină și trebuie protejat de lumina ultravioletă în timpul reconstituirii, diluării și administrării.

Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare.

Reconstituire

- Calculați doza (mg) și numărul de flacoane de BESPONSA necesare.
- Reconstituiți fiecare flacon de 1 mg cu 4 ml apă pentru preparate injectabile, pentru a obține o soluție de BESPONSA cu concentrația de 0,25 mg/ml, de unică folosință.
- Rotiți încet flaconul pentru a ajuta dizolvarea. Nu agitați.
- Inspectați soluția reconstituită pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor tulbure, incoloră și lipsită practic de particule străine vizibile. Nu utilizați dacă observați particule sau modificări de culoare.
- BESPONSA nu conține conservanți bacteriostatici. Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluția reconstituită nu poate fi utilizată imediat, poate fi păstrată la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 4 ore. A se proteja de lumină și a nu se congela.

Diluare

- Calculați volumul necesar din soluția reconstituită, necesar pentru a obține doza corespunzătoare în conformitate cu suprafața corporală a pacientului. Extrageți această cantitate din flacon (flacoane) utilizând o seringă. A se proteja de lumină. Eliminați orice soluție reconstituită neutilizată rămasă în flacon.
- Adăugați soluția reconstituită într-un recipient de perfuzare cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, până la un volum nominal total de 50 ml. Concentrația finală trebuie să fie cuprinsă între 0,01 și 0,1 mg/ml. A se proteja de lumină. Se recomandă un recipient de perfuzare fabricat din policlorură de vinil (PVC) (conținând di(2-etilhexil)ftalat [DEHP] sau non-DEHP), poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă) sau etilen acetat de vinil (EVA).

- Răsturnați ușor recipientul de perfuzare pentru a amesteca soluția diluată. Nu agitați.
- Soluția diluată trebuie utilizată imediat, păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare. A se proteja de lumină și a nu se congela.

Administrare

- Dacă soluția diluată este păstrată la frigider (2°C - 8°C), ea trebuie lăsată înainte de administrare la temperatura camerei (20°C - 25°C), timp de aproximativ 1 oră.
- Nu este necesară filtrarea soluției diluate. Cu toate acestea, dacă soluția diluată este filtrată se recomandă filtre pe bază de polietersulfonă (PES), fluorură de poliviniliden (FPVD) sau polisulfonă hidrofilă (PSH). Nu utilizați filtre fabricate din nailon sau amestec de esteri de celuloză (EMC).
- În timpul perfuziei protejați punga de perfuzie intravenoasă de lumină folosind o protecție împotriva radiațiilor ultraviolete (adică pungi de culoare brună, maro închis sau verde ori folie din aluminiu). Linia de perfuzare nu trebuie protejată de lumină.
- Perfuzati soluția diluată timp de 1 oră, cu un ritm de 50 ml/h, la temperatura camerei (20°C - 25°C). A se proteja de lumină. Se recomandă liniile de perfuzare fabricate din PVC (conținând DEHP sau non-DEHP), poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă) sau polibutadienă.

A nu se amesteca BESPONSA sau a nu se administra sub formă de perfuzie împreună cu alte medicamente.

Tabelul 8 prezintă intervalele de timp și condițiile de păstrare pentru reconstituirea, diluarea și administrarea BESPONSA.

Tabelul 8. Intervalele de timp și condițiile de păstrare pentru soluția reconstituită și diluată de BESPONSA

Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării ≤ 8 ore ^a		
Soluția reconstituită	Soluția diluată	
	După începerea diluării	Administrare
Utilizați soluția reconstituită imediat sau după ce a fost păstrată la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 4 ore. A se proteja de lumină. A nu se congela.	Utilizați soluția diluată imediat sau după ce a fost păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare. A se proteja de lumină. A nu se congela.	Dacă soluția diluată este păstrată la frigider (2°C - 8°C) se aduce la temperatura camerei (20°C - 25°C) timp de aproximativ 1 oră înainte de administrare. Administrați soluția diluată sub formă de perfuzie, timp de 1 oră, cu un ritm de 50 ml/h, la temperatura camerei (20°C - 25°C). A se proteja de lumină.

^a Cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare.

Eliminare

BESPONSA este numai pentru unică folosință.

Orice medicament neutilizat sau material rezidual trebuie eliminat în conformitate cu reglementările locale.

7. DEȚINĂTORUL AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

8. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1200/001

9. DATA PRIMEI AUTORIZĂRI SAU A REÎNNOIRII AUTORIZAȚIEI

Data primei autorizări: 29 iunie 2017
Data ultimei reînnoiri a autorizației: 16 februarie 2022

10. DATA REVIZUIRII TEXTULUI

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru
Medicamente <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXA II

- A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI**
- B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA**
- C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ**
- D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI**

A. FABRICANTUL SUBSTANȚEI BIOLOGIC ACTIVE ȘI FABRICANTUL RESPONSABIL PENTRU ELIBERAREA SERIEI

Numele și adresa fabricantului substanței biologice active

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
Statele Unite ale Americii (SUA)

Numele și adresa fabricantului responsabil pentru eliberarea seriei

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

B. CONDIȚII SAU RESTRICȚII PRIVIND FURNIZAREA ȘI UTILIZAREA

Medicament eliberat pe bază de prescripție medicală restrictivă (vezi anexa I: Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

C. ALTE CONDIȚII ȘI CERINȚE ALE AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

- **Rapoartele periodice actualizate privind siguranța (RPAS)**

Cerințele pentru depunerea RPAS privind siguranța pentru acest medicament sunt prezentate în lista de date de referință și frecvențe de transmitere la nivelul Uniunii (lista EURD), menționată la articolul 107c alineatul (7) din Directiva 2001/83/CE și orice actualizări ulterioare ale acestora publicată pe portalul web european privind medicamentele.

D. CONDIȚII SAU RESTRICȚII CU PRIVIRE LA UTILIZAREA SIGURĂ ȘI EFICACE A MEDICAMENTULUI

- **Planul de management al riscului (PMR)**

Deținătorul autorizației de punere pe piață (DAPP) se angajează să efectueze activitățile și intervențiile de farmacovigilență necesare detaliate în PMR aprobat și prezentat în modulul 1.8.2 al autorizației de punere pe piață și orice actualizări ulterioare aprobate ale PMR.

O versiune actualizată a PMR trebuie depusă:

- la cererea Agenției Europene pentru Medicamente;
- la modificarea sistemului de management al riscului, în special ca urmare a primirii de informații noi care pot duce la o schimbare semnificativă a raportului beneficiu/risc sau ca urmare a atingerii unui obiectiv important (de farmacovigilență sau de reducere la minimum a riscului).

ANEXA III
ETICHETAREA ȘI PROSPECTUL

A. ETICHETAREA

INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJUL SECUNDAR**CUTIE****1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI**

BESPONSA 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
inotuzumab ozogamicin

2. DECLARAREA SUBSTANȚEI(SUBSTANȚELOR) ACTIVE

Fiecare flacon conține inotuzumab ozogamicin 1 mg.
După reconstituire, fiecare flacon conține inotuzumab ozogamicin 0,25 mg/ml.

3. LISTA EXCIPIENȚILOR

Zaharoză
Polisorbat 80
Clorură de sodiu
Trometamină

4. FORMA FARMACEUTICĂ ȘI CONȚINUTUL

Pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă
1 flacon
1 mg

5. MODUL ȘI CALEA(CĂILE) DE ADMINISTRARE

A se citi prospectul înainte de utilizare.
Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.
Numai pentru unică folosință.

6. ATENȚIONARE SPECIALĂ PRIVIND FAPTUL CĂ MEDICAMENTUL NU TREBUIE PĂSTRAT LA VEDEREA ȘI ÎNDEMÂNA COPIILOR

A nu se lăsa la vederea și îndemâna copiilor.

7. ALTĂ(E) ATENȚIONARE(ĂRI) SPECIALĂ(E), DACĂ ESTE(SUNT) NECESARĂ(E)**8. DATA DE EXPIRARE**

EXP

9. CONDIȚII SPECIALE DE PĂSTRARE

A se păstra la frigider.

A nu se congela.

A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.

10. PRECAUȚII SPECIALE PRIVIND ELIMINAREA MEDICAMENTELOR NEUTILIZATE SAU A MATERIALELOR REZIDUALE PROVENITE DIN ASTFEL DE MEDICAMENTE, DACĂ ESTE CAZUL

11. NUMELE ȘI ADRESA DEȚINĂTORULUI AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

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

12. NUMĂRUL(ELE) AUTORIZAȚIEI DE PUNERE PE PIAȚĂ

EU/1/17/1200/001

13. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

14. CLASIFICARE GENERALĂ PRIVIND MODUL DE ELIBERARE
--

15. INSTRUCȚIUNI DE UTILIZARE

16. INFORMAȚII ÎN BRAILLE

Justificare acceptată pentru neincluderea informației în Braille.

17. IDENTIFICATOR UNIC - COD DE BARE BIDIMENSIONAL

Cod de bare bidimensional care conține identificatorul unic.

18. IDENTIFICATOR UNIC - DATE LIZIBILE PENTRU PERSOANE

PC
SN
NN

MINIMUM DE INFORMAȚII CARE TREBUIE SĂ APARĂ PE AMBALAJELE PRIMARE MICI

FLACON

1. DENUMIREA COMERCIALĂ A MEDICAMENTULUI ȘI CALEA DE ADMINISTRARE

BESPONSA 1 mg pulbere pentru concentrat

inotuzumab ozogamicin

Administrare intravenoasă după reconstituire și diluare.

2. MODUL DE ADMINISTRARE

Numai pentru unică folosință.

3. DATA DE EXPIRARE

EXP

4. SERIA DE FABRICAȚIE

Lot

5. CONȚINUTUL PE MASĂ, VOLUM SAU UNITATEA DE DOZĂ

6. ALTE INFORMAȚII

B. PROSPECTUL

Prospectul: Informații pentru utilizator

BESPONSA 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă inotuzumab ozogamicin

Citiți cu atenție și în întregime acest prospect înainte de a începe să utilizați acest medicament deoarece conține informații importante pentru dumneavoastră.

- Păstrați acest prospect. S-ar putea să fie necesar să-l recitiți.
- Dacă aveți orice întrebări suplimentare, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.
- Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nemenționate în acest prospect. Vezi pct. 4.

Ce găsiți în acest prospect

1. Ce este BESPONSA și pentru ce se utilizează
2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BESPONSA
3. Cum se administrează BESPONSA
4. Reacții adverse posibile
5. Cum se păstrează BESPONSA
6. Conținutul ambalajului și alte informații

1. Ce este BESPONSA și pentru ce se utilizează

Substanța activă din BESPONSA este inotuzumab ozogamicin. Acesta aparține unui grup de medicamente care ținesc celulele canceroase. Aceste medicamente se numesc agenți antineoplazici.

BESPONSA este utilizat pentru a trata adulți cu leucemie acută limfoblastică. Leucemia acută limfoblastică este un cancer al sângelui în care aveți prea multe globule albe. BESPONSA este destinat tratamentului leucemiei acute limfoblastice pentru pacienți adulți care au încercat anterior alte tratamente și pentru care acele tratamente au eșuat.

BESPONSA acționează prin atașarea de celulele cu o proteină numită CD22. Celulele leucemiei limfoblastice au această proteină. O dată atașat celulelor leucemiei limfoblastice, medicamentul eliberează în celule o substanță care interferează cu ADN-ul celulelor și, în cele din urmă, le distruge.

2. Ce trebuie să știți înainte să utilizați BESPONSA

Nu utilizați BESPONSA dacă

- sunteți alergic la inotuzumab ozogamicin sau la oricare dintre celelalte componente ale acestui medicament (enumerate la pct. 6).
- ați avut boală veno-ocluzivă severă (o afecțiune în care vasele de sânge din ficat devin deteriorate și blocate de cheaguri de sânge) care a fost confirmată sau aveți în prezent boală veno-ocluzivă.
- aveți în prezent o boală hepatică gravă, de exemplu, ciroză (o afecțiune în care ficatul nu funcționează corespunzător din cauza deteriorării pe termen lung), hiperplazie regenerativă nodulară (o afecțiune cu semnele și simptomele hipertensiunii portale care poate fi provocată de utilizarea cronică a medicamentelor), hepatită activă (o boală caracterizată de inflamația ficatului).

Atenționări și precauții

Adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale înainte de a vi se administra BESPONSA dacă:

- ați avut în trecut probleme cu ficatul sau boli de ficat sau dacă aveți semne și simptome ale unei afecțiuni grave numite boală hepatică veno-ocluzivă, o afecțiune în care vasele de sânge din ficat devin deteriorate și blocate de cheaguri de sânge. Boala veno-ocluzivă poate fi fatală și se asociază cu o creștere rapidă în greutate, durere în partea superioară dreaptă a abdomenului dumneavoastră (burta), creștere în dimensiuni a ficatului, acumulare de lichid provocând umflarea abdomenului și creștere a bilirubinei și/sau a enzimelor hepatice (care poate duce la îngălbenirea pielii sau ochilor). Această afecțiune poate apărea în timpul tratamentului cu BESPONSA sau ca urmare a tratamentului ulterior cu un transplant de celule stem. Un transplant de celule stem este o procedură de transplantare a celulelor stem ale altei persoane (celule care se dezvoltă în celule sangvine noi) în sângele dumneavoastră. Această procedură poate avea loc dacă boala dumneavoastră răspunde complet la tratament.
- aveți semne sau simptome ale unui număr scăzut de celule ale sângelui cunoscute ca neutrofile (uneori însoțit de febră), globule roșii, globule albe, limfocite sau ale unui număr scăzut de componente ale sângelui cunoscute ca trombocite; aceste semne și simptome includ dezvoltarea unei infecții sau a febrei ori învinetire cu ușurință sau producerea de sângerări nazale frecvente.
- aveți semne și simptome ale unei reacții legate de perfuzie, cum sunt febră și frisoane sau probleme de respirație în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu BESPONSA.
- aveți semne și simptome ale sindromului de liză tumorală, care poate fi asociat cu simptome la nivelul stomacului și intestinelor (de exemplu, greață, vărsături, diaree), al inimii (de exemplu, modificări de ritm), al rinichilor (de exemplu, cantitate scăzută de urină, sânge în urină) și al nervilor și mușchilor (de exemplu, spasme musculare, slăbiciune, crampe) în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu BESPONSA.
- ați avut în trecut sau aveți tendința de a prezenta prelungirea intervalului QT (o schimbare în activitatea electrică a inimii care poate provoca bătăi neregulate grave ale inimii), luați medicamente care sunt cunoscute a prelungi intervalul QT și/sau aveți concentrații anormale de electroliți (de exemplu, calciu, magneziu, potasiu).
- aveți creșteri ale enzimelor amilază sau lipază care pot fi un semn al problemelor de pancreas sau ficat și vezică biliară sau canale hepatice.

Spuneți medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale imediat dacă rămâneți gravidă în timpul perioadei de tratament cu BESPONSA și până la 8 luni de la finalizarea tratamentului.

În timpul tratamentului cu BESPONSA, medicul dumneavoastră vă va efectua regulat teste de sânge pentru a vă monitoriza numărul de celule ale sângelui. Vezi, de asemenea, pct. 4.

În timpul tratamentului, în special în primele câteva zile după începerea tratamentului, numărul dumneavoastră de globule albe poate fi scăzut drastic (neutropenie) și poate fi însoțit de febră (neutropenie febrilă).

În timpul tratamentului, mai ales în primele câteva zile după începerea tratamentului, puteți prezenta enzime ale ficatului crescute. În timpul tratamentului cu BESPONSA, medicul dumneavoastră vă va efectua regulat analize de sânge pentru a vă monitoriza enzimele ficatului.

Tratamentul cu BESPONSA poate prelungi intervalul QT (o modificare în activitatea electrică a inimii, care poate produce bătăi neregulate ale inimii, grave). Medicul dumneavoastră vă va efectua o electrocardiogramă (EKG) și analize de sânge pentru măsurarea electroliților (de exemplu, calciu, magneziu, potasiu) înainte de prima doză de BESPONSA și va repeta aceste analize în timpul tratamentului. Vezi, de asemenea, pct. 4.

De asemenea, după ce utilizați BESPONSA, medicul dumneavoastră vă va monitoriza pentru semne și simptome de sindrom de liză tumorală. Vezi, de asemenea, pct. 4.

Copii și adolescenți

BESPONSA nu trebuie administrat la copii și adolescenți sub vârsta de 18 ani, deoarece la această grupă de pacienți sunt disponibile date limitate.

BESPONSA împreună cu alte medicamente

Spuneți medicului dumneavoastră sau farmacistului dacă luați, ați luat recent sau s-ar putea să luați orice alte medicamente. Aceasta include medicamentele obținute fără prescripție și medicamentele din plante.

Sarcina, alăptarea și fertilitatea

Dacă sunteți gravidă sau alăptați, credeți că ați putea fi gravidă sau intenționați să rămâneți gravidă, adresați-vă medicului sau asistentei medicale pentru recomandări înainte de a lua acest medicament.

Contracepția

Trebuie să evitați să rămâneți gravidă sau să concepeți un copil în calitate de tată biologic. Femeile trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 8 luni după doza finală a tratamentului. Bărbații trebuie să utilizeze metode contraceptive eficace în timpul tratamentului și timp de cel puțin 5 luni după doza finală a tratamentului.

Sarcina

Nu se cunosc efectele BESPONSA la femeile gravide, dar pe baza mecanismului său de acțiune, BESPONSA vă poate vătăma fătul. Nu trebuie să utilizați BESPONSA în timpul sarcinii, cu excepția cazului în care medicul dumneavoastră crede că este cel mai bun medicament pentru dumneavoastră.

Adresați-vă imediat medicului dumneavoastră dacă dumneavoastră sau partenera dumneavoastră rămâneți (rămâne) gravidă în timpul perioadei de tratament cu acest medicament.

Fertilitatea

Înainte de tratament, bărbații și femeile trebuie să solicite recomandări cu privire la menținerea fertilității.

Alăptarea

Dacă aveți nevoie de tratament cu BESPONSA, trebuie să opriți alăptarea în timpul tratamentului și timp de cel puțin 2 luni după tratament. Adresați-vă medicului dumneavoastră.

Conducerea vehiculelor și folosirea utilajelor

Dacă vă simțiți neobișnuit de obosit (aceasta este o reacție adversă foarte frecventă a BESPONSA), nu trebuie să conduceți vehicule sau să folosiți utilaje.

BESPONSA conține sodiu

Acest medicament conține sodiu mai puțin de 1 mmol (23 mg) per 1 mg inotuzumab ozogamicin, adică practic „nu conține sodiu”.

3. Cum se administrează BESPONSA

Utilizați întotdeauna acest medicament exact așa cum v-a spus medicul dumneavoastră, farmacistul sau asistenta medicală. Discutați cu medicul dumneavoastră, farmacistul sau cu asistenta medicală dacă nu sunteți sigur.

Cum se administrează BESPONSA

- Medicul dumneavoastră va decide asupra dozei corecte.
- Un medic sau o asistentă medicală vă va administra BESPONSA prin picurare în venă (perfuzie intravenoasă), timp de 1 oră.
- Fiecare doză se administrează săptămânal și fiecare ciclu de tratament este de 3 doze.
- Dacă medicamentul funcționează bine și urmează să vi se efectueze un transplant de celule stem (vezi pct. 2), puteți primi 2 cicluri sau un maxim de 3 cicluri de tratament.
- Dacă medicamentul funcționează bine, dar nu urmează să vi se efectueze un transplant de celule stem (vezi pct. 2), puteți primi până la un maxim de 6 cicluri de tratament.
- Dacă nu răspundeți la medicament în decurs de 3 cicluri, tratamentul dumneavoastră va fi oprit.
- Dacă aveți anumite reacții adverse, medicul dumneavoastră vă poate modifica doza, poate întrerupe sau opri complet tratamentul cu BESPONSA.
- Medicul dumneavoastră vă poate scădea doza pe baza răspunsului dumneavoastră la tratament.
- Medicul dumneavoastră vă va efectua analize de sânge în timpul tratamentului pentru a verifica reacțiile adverse și răspunsul la tratament.

Dacă aveți orice întrebări suplimentare cu privire la acest medicament, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale.

Medicamente administrate înainte de tratamentul cu BESPONSA

Înainte de tratamentul dumneavoastră cu BESPONSA, vi se vor administra alte medicamente (premedicații) pentru a ajuta la reducerea reacțiilor la perfuzie și a altor reacții adverse posibile. Acestea pot include corticosteroizi (de exemplu, dexametazona), antipiretice (medicamente care reduc febra) și antihistaminice (medicamente care reduc reacțiile alergice).

Înainte de tratamentul dumneavoastră cu BESPONSA, vi se pot administra medicamente și puteți fi hidratat pentru prevenirea apariției sindromului de liză tumorală. Sindromul de liză tumorală este asociat cu o varietate de simptome la nivelul stomacului și intestinelor (de exemplu, greață, vărsături, diaree), inimii (de exemplu, schimbări ale bătailor inimii), rinichilor (de exemplu, scăderea cantității de urină, sânge în urină) și nervilor și mușchilor (de exemplu, spasme ale mușchilor, slăbiciune, crampe).

4. Reacții adverse posibile

Ca toate medicamentele, acest medicament poate provoca reacții adverse, cu toate că nu apar la toate persoanele. Unele din aceste reacții adverse pot să fie grave.

Spuneți imediat medicului dumneavoastră dacă prezentați semne și simptome ale oricăror din următoarele reacții adverse grave:

- reacție legată de perfuzie (vezi pct. 2); semnele și simptomele includ febră și frisoane sau probleme de respirație în timpul sau la scurt timp după perfuzia cu BESPONSA.
- boală hepatică veno-ocluzivă (vezi pct. 2); semnele și simptomele includ creștere rapidă în greutate, durere în partea superioară dreaptă a abdomenului, creștere în dimensiuni a ficatului,

acumulare de lichid provocând umflarea abdomenului și creștere a bilirubinei și/sau a enzimelor hepatice (ce poate duce la îngălbenirea pielii sau ochilor).

- număr scăzut de celule ale sângelui cunoscute ca neutrofile (uneori însoțit de febră), globule roșii, globule albe, limfocite sau număr scăzut de componente ale sângelui cunoscute ca trombocite (vezi pct. 2); semnele și simptomele includ dezvoltarea unei infecții sau a febrei ori învinetire cu ușurință sau producerea de sângerări nazale frecvente.
- sindrom de liză tumorală (vezi pct. 2); poate fi asociat cu simptome variate la nivelul stomacului și intestinelor (de exemplu, greață, vărsături, diaree), al inimii (de exemplu, modificări de ritm), al rinichilor (de exemplu, cantitate scăzută de urină, sânge în urină) și al nervilor și mușchilor (de exemplu, spasme musculare, slăbiciune, crampe).
- prelungire a intervalului QT (vezi pct. 2); semnele și simptomele includ o schimbare în activitatea electrică a inimii care poate provoca bătăi neregulate grave ale inimii. Spuneți medicului dumneavoastră dacă aveți simptome cum sunt amețeală, stare confuzională sau leșin.

Alte reacții adverse pot include:

Foarte frecvente: pot afecta mai mult de 1 din 10 persoane

- Infecții
- Număr redus de globule albe care poate determina slăbiciune generalizată și o tendință de a dezvolta infecții
- Număr redus de limfocite (un tip de globule albe) care poate determina o tendință de a dezvolta infecții
- Număr redus de globule roșii care poate determina oboseală și respirație dificilă
- Scădere a poftei de mâncare
- Durere de cap
- Sângerare
- Durere la nivelul abdomenului
- Vărsături
- Diaree
- Greață
- Inflamație la nivelul gurii
- Constipație
- Concentrație crescută de bilirubină, care poate provoca o culoare gălbuie a pielii, ochilor și a altor țesuturi
- Febră
- Frisoane
- Oboseală
- Concentrații crescute ale enzimelor hepatice în sânge (care pot fi indicatori ai afectării ficatului)

Frecvente: pot afecta până la 1 din 10 persoane

- Reducere a numărului diferitelor tipuri de celule ale sângelui
- Exces de acid uric în sânge
- Acumulare excesivă de lichid în abdomen
- Umflare a abdomenului
- Modificări ale bătăilor inimii (pot apărea pe electrocardiogramă)
- Concentrații anormal de mari ale amilazei (o enzimă necesară pentru digestie și transformarea amidonului în zaharuri) în sânge
- Concentrații anormal de crescute de lipază (o enzimă necesară pentru procesarea grăsimilor alimentare) în sânge
- Hipersensibilitate

Raportarea reacțiilor adverse

Dacă manifestați orice reacții adverse, adresați-vă medicului dumneavoastră, farmacistului sau asistentei medicale. Acestea includ orice posibile reacții adverse nementionate în acest prospect. De asemenea, puteți raporta reacțiile adverse direct prin intermediul **sistemului național de raportare**, așa cum este menționat în [Anexa V](#). Raportând reacțiile adverse, puteți contribui la furnizarea de informații suplimentare privind siguranța acestui medicament.

5. Cum se păstrează BESPONSA

Nu lăsați acest medicament la vederea și îndemâna copiilor.

Nu utilizați acest medicament după data de expirare înscrisă pe eticheta flaconului și pe cutie, după EXP. Data de expirare se referă la ultima zi a lunii respective.

Flacon nedeschis

- A se păstra la frigider (2°C - 8°C).
- A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină.
- A nu se congela.

Soluția reconstituită

- A se utiliza imediat sau a se păstra la frigider (2°C - 8°C), timp de până la 4 ore.
- A se proteja de lumină.
- A nu se congela.

Soluția diluată

- A se utiliza imediat sau a se păstra la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare.
- A se proteja de lumină.
- A nu se congela.

Acest medicament trebuie inspectat vizual pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare înainte de administrare. A nu se utiliza dacă se observă particule sau modificări de culoare.

Nu aruncați niciun medicament pe calea apei sau a reziduurilor menajere. Întrebați-l pe medicul dumneavoastră cum să aruncați medicamentele pe care nu le mai folosiți. Aceste măsuri vor ajuta la protejarea mediului.

6. Conținutul ambalajului și alte informații

Ce conține BESPONSA

- Substanța activă este inotuzumab ozogamicin. Fiecare flacon conține inotuzumab ozogamicin 1 mg. După reconstituire, 1 ml soluție conține inotuzumab ozogamicin 0,25 mg.
- Celelalte componente sunt zaharoză, polisorbit 80, clorură de sodiu și trometamină (vezi pct. 2).

Cum arată BESPONSA și conținutul ambalajului

BESPONSA este o pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă (pulbere pentru concentrat).

Fiecare ambalaj de BESPONSA conține:

- 1 flacon din sticlă conținând liofilizat sau pulbere liofilizată de culoare albă până la aproape albă.

Deținătorul autorizației de punere pe piață

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

Fabricantul

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

Pentru orice informații referitoare la acest medicament, vă rugăm să contactați reprezentanța locală a deținătorului autorizației de punere pe piață:

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

Acest prospect a fost revizuit în**Alte surse de informații**

Informații detaliate privind acest medicament sunt disponibile pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente: <http://www.ema.europa.eu>. Există, de asemenea, linkuri către alte site-uri despre boli rare și tratamente.

Acest prospect este disponibil în toate limbile UE/SEE, pe site-ul Agenției Europene pentru Medicamente.

Următoarele informații sunt destinate numai profesioniștilor din domeniul sănătății. Pentru informații complete despre dozare și modificări ale dozei, consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.

Mod de administrare

BESPONSA se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore.

A nu se administra BESPONSA ca injecție intravenoasă rapidă sau bolus intravenos.

BESPONSA trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare.

BESPONSA trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni.

Pentru pacienții care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin o RC/RCi și negativarea BMR după 2 cicluri. Pentru pacienții care nu urmează o procedură de TCSH, se pot administra maximum 6 cicluri. Toți pacienții care nu obțin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul. (vezi Rezumatul caracteristicilor produsului, pct. 4.2).

Tabelul de mai jos prezintă schemele de dozare recomandate.

Pentru primul ciclu, doza totală recomandată pentru toți pacienții este de 1,8 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²). Ciclu 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la 4 săptămâni dacă pacientul obține o RC sau RCi și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate.

Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată este de 1,5 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) pentru pacienții care obțin o RC/RCi sau de 1,8 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) pentru pacienții care nu obțin o RC/RCi. Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni.

Schema de dozare pentru Ciclu 1 și ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament

	Ziua 1	Ziua 8 ^a	Ziua 15 ^a
Schema de dozare pentru Ciclu 1			
Toți pacienții:			
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	21 de zile ^b		
Schema de dozare pentru ciclurile ulterioare, în funcție de răspunsul la tratament			
Pacienții care au obținut RC ^c sau RCi ^d :			
Doza (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile ^e		
Pacienții care nu au obținut RC ^c sau RCi ^d :			
Doza (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata ciclului	28 de zile ^e		

Abrevieri: NAN=număr absolut de neutrofile; RC=remisiune completă; RCi=remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă.

^a +/- 2 zile (a se menține un minim de 6 zile între doze).

^b Pentru pacienții care obțin o RC/RCi, și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate, durata ciclului poate fi extinsă până la 28 de zile (adică un interval fără tratament de 7 zile, care începe în ziua 21).

^c RC este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea completă a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $\geq 100 \times 10^9/l$ și NAN $\geq 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

^d RCi este definită ca < 5% blaști în măduva osoasă și absența blaștilor leucemici din sângele periferic, recuperarea parțială a numărului de celule din sângele periferic (trombocite $< 100 \times 10^9/l$ și/sau NAN $< 1 \times 10^9/l$) și rezoluția oricărei boli extramedulare.

^e Interval fără tratament de 7 zile, care începe în ziua 21.

Instrucțiuni pentru reconstituire, diluare și administrare

Utilizați tehnica aseptică corespunzătoare pentru procedurile de reconstituire și diluare. Inotuzumab ozogamicin (cu o densitate de 1,02 g/ml la 20 °C) este sensibil la lumină și trebuie protejat de lumina ultravioletă în timpul reconstituirii, diluării și administrării.

Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare.

Reconstituire:

- Calculați doza (mg) și numărul de flacoane de BESPONSA necesare.
- Reconstituiți fiecare flacon de 1 mg cu 4 ml de apă pentru preparate injectabile, pentru a obține o soluție de BESPONSA cu concentrația de 0,25 mg/ml, de unică folosință.
- Rotiți încet flaconul pentru a ajuta dizolvarea. Nu agitați.
- Inspectați soluția reconstituită pentru observarea particulelor și a modificărilor de culoare. Soluția reconstituită trebuie să fie limpede până la ușor tulbure, incoloră și practic lipsită de particule străine vizibile. A nu se utiliza dacă se observă particule sau modificări de culoare.
- BESPONSA nu conține conservanți bacteriostatici. Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluția reconstituită nu poate fi utilizată imediat, poate fi păstrată la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 4 ore. A se proteja de lumină și a nu se congela.

Diluare:

- Calculați volumul necesar din soluția reconstituită pentru a obține doza corespunzătoare în conformitate cu suprafața corporală a pacientului. Extrageți această cantitate din flacon (flacoane) utilizând o seringă. A se proteja de lumină. Eliminați orice soluție reconstituită neutilizată rămasă în flacon.
- Adăugați soluția reconstituită într-un recipient de perfuzare cu soluție de clorură de sodiu 9 mg/ml (0,9%) pentru preparate injectabile, până la un volum nominal total de 50 ml. Concentrația finală trebuie să fie cuprinsă între 0,01 și 0,1 mg/ml. A se proteja de lumină. Se recomandă un recipient de perfuzare fabricat din policlorură de vinil (PVC) (conținând di(2-etilhexil)ftalat [DEHP] sau non-DEHP), poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă) sau etilen acetat de vinil (EAV).
- Răsturnați ușor recipientul de perfuzare pentru a amesteca soluția diluată. Nu agitați.
- Soluția diluată trebuie utilizată imediat, păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la administrare trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare. A se proteja de lumină și a nu se congela.

Administrare:

- Dacă soluția diluată este păstrată la frigider (2°C - 8°C), trebuie lăsată la temperatura camerei (20°C - 25°C) timp de aproximativ 1 oră înainte de administrare.
- Nu este necesară filtrarea soluției diluate. Cu toate acestea, dacă soluția diluată este filtrată, se recomandă filtre pe bază de polietersulfonă (PES), fluorură de poliviniliden (FPVD) sau polisulfonă hidrofilă (PSH). Nu utilizați filtre fabricate din nailon sau amestec de esteri de celuloză (EMC).
- În timpul perfuziei protejați punga de perfuzie intravenoasă de lumină folosind o protecție împotriva radiațiilor ultraviolete (adică pungi de culoare brună, maro închis sau verde ori folie din aluminiu). Linia de perfuzare nu trebuie protejată de lumină.
- Perfuzați soluția diluată timp de 1 oră cu un ritm de 50 ml/h la temperatura camerei (20°C - 25°C). A se proteja de lumină. Se recomandă liniile de perfuzare fabricate din PVC (conținând DEHP sau non-DEHP), poliolefină (polipropilenă și/sau polietilenă) sau polibutadienă.

A nu se amesteca BESPONSA sau a nu se administra ca perfuzie împreună cu alte medicamente.

Intervalele de timp și condițiile de păstrare pentru reconstituirea, diluarea și administrarea BESPONSA sunt prezentate mai jos.

Intervalele de timp și condițiile de păstrare pentru soluția BESPONSA reconstituită și diluată

← Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării ≤ 8 ore ^a →		
Soluția reconstituită	Soluția diluată	
	După începerea diluării	Administrare
Utilizați soluția reconstituită imediat sau după ce a fost păstrată la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 4 ore. A se proteja de lumină. A nu se congela.	Utilizați soluția diluată imediat sau după ce a fost păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare. A se proteja de lumină. A nu se congela.	Dacă soluția diluată este păstrată la frigider (2°C - 8°C) se aduce la temperatura camerei (20°C - 25°C) timp de aproximativ 1 oră înainte de administrare. Administrați soluția diluată sub formă de perfuzie, timp de 1 oră, cu un ritm de 50 ml/h, la temperatura camerei (20°C - 25°C). A se proteja de lumină.

^a Cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare

Condiții de păstrare și perioadă de valabilitate

Flacoane nedeschise

5 ani.

Soluția reconstituită

BESPONSA nu conține conservanți bacteriostatici. Soluția reconstituită trebuie utilizată imediat. Dacă soluția reconstituită nu poate fi utilizată imediat, poate fi păstrată la frigider (2°C - 8°C) timp de până la 4 ore. A se proteja de lumină și a nu se congela.

Soluția diluată

Soluția diluată trebuie utilizată imediat sau păstrată la temperatura camerei (20°C - 25°C) sau la frigider (2°C - 8°C). Intervalul maxim de timp de la reconstituire până la sfârșitul administrării trebuie să fie ≤ 8 ore, cu ≤ 4 ore între reconstituire și diluare. A se proteja de lumină și a nu se congela.