

PŘÍLOHA I
SOUHRN ÚDAJŮ O PŘÍPRAVKU

1. NÁZEV PŘÍPRAVKU

BESPONSA 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok

2. KVALITATIVNÍ A KVANTITATIVNÍ SLOŽENÍ

Jedna injekční lahvička obsahuje inotuzumabum ozogamicinum 1 mg.

Jeden ml roztoku po rekonstituci (viz bod 6.6) obsahuje inotuzumabum ozogamicinum 0,25 mg.

Inotuzumab ozogamicin je konjugát léčiva a protilátky (ADC) složený z rekombinantní humanizované monoklonální protilátky IgG4 kappa namířené proti antigenu CD22 (vyrobené technologií rekombinace DNA v ovariálních buňkách čínského křečička), která je kovalentně navázána na N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid.

Úplný seznam pomocných látek viz bod 6.1.

3. LÉKOVÁ FORMA

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát).

Bílý až téměř bílý lyofilizovaný koláč nebo prášek.

4. KLINICKÉ ÚDAJE

4.1 Terapeutické indikace

Přípravek BESPONSA je indikován jako monoterapie k léčbě dospělých s relabující nebo refrakterní CD22-pozitivní akutní lymfoblastickou leukémií (ALL) z prekurzorů B-buněk. U dospělých pacientů s Philadelphia chromozom pozitivní (Ph⁺) relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B-buněk je vyžadováno předchozí selhání léčby alespoň 1 inhibítorem tyrosinkinázy (TKI).

4.2 Dávkování a způsob podání

Přípravek BESPONSA se musí podávat pod dohledem lékaře, který má zkušenosti v podávání protinádorové terapie, a ve zdravotnickém zařízení, kde je okamžitě k dispozici kompletní vybavení pro resuscitaci.

Při zvažování použití přípravku BESPONSA k léčbě relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B-buněk je před zahájením léčby vyžadována počáteční CD22 pozitivita > 0 % stanovená ověřeným a senzitivním analytickým postupem (viz bod 5.1).

U pacientů s cirkulujícími lymfoblasty se před první dávkou doporučuje provést cytoredukcí kombinací hydroxymočoviny, steroidů a/nebo vinkristinu na počet periferních blastů $\leq 10\,000/\text{mm}^3$.

Před podáváním se doporučuje premedikace kortikosteroidy, antipyretiky a antihistaminiky (viz bod 4.4).

U pacientů s vysokou nádorovou zátěží se před podáváním doporučuje premedikace ke snížení hladiny kyseliny močové a hydratace (viz bod 4.4).

U pacientů je třeba sledovat příznaky reakcí spojených s podáváním infuze, a to během infuze a nejméně 1 hodinu po jejím ukončení (viz bod 4.4).

Dávkování

Přípravek BESPONSA se podává v 3týdenních nebo 4týdenních cyklech.

U pacientů, u kterých se předpokládá transplantace hematopoetických kmenových buněk (haematopoietic stem cell transplant, HSCT) je doporučená délka podávání léčby 2 cykly. Třetí cyklus se může zvážit u těch pacientů, kteří po 2 cyklech nedosáhnou kompletní remise (complete remission, CR) nebo kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů (incomplete haematological recovery, CRi) a negativního minimálního reziduálního onemocnění (minimal residual disease, MRD) (viz bod 4.4). U pacientů, kteří nepodstoupí HSCT, lze podat maximálně 6 cyklů. U všech pacientů, kteří během 3 cyklů nedosáhnou CR/CRi, se má léčba ukončit.

V tabulce 1 jsou uvedeny doporučené režimy dávkování.

Doporučená celková dávka přípravku BESPONSA v prvním cyklu je pro všechny pacienty 1,8 mg/m² na cyklus, podávaná ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²). Délka trvání 1. cyklu je 3 týdny, lze ji však prodloužit na 4 týdny, pokud pacient dosáhne CR nebo CRi a/nebo je zapotřebí doba pro zotavení pacienta z případných nežádoucích účinků.

Doporučená celková dávka přípravku BESPONSA v následných cyklech je 1,5 mg/m² na cyklus, podávaná ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,5 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) u pacientů, kteří dosáhli CR/CRi, nebo 1,8 mg/m² na cyklus, podávaná ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) u pacientů, kteří nedosáhli CR/CRi. Následné cykly trvají 4 týdny.

Tabulka 1. Režim dávkování pro 1. cyklus a následné cykly v závislosti na odpovědi na léčbu

| | 1. den | 8. den ^a | 15. den ^a |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| Režim dávkování pro 1. cyklus | | | |
| Všichni pacienti: | | | |
| Dávka (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Délka cyklu | 21 dní ^b | | |
| Režim dávkování pro následné cykly v závislosti na odpovědi na léčbu | | | |
| Pacienti, kteří dosáhli CR^c nebo CRi^d: | | | |
| Dávka (mg/m ²) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Délka cyklu | 28 dní ^c | | |
| Pacienti, kteří nedosáhli CR^c ani CRi^d: | | | |
| Dávka (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Délka cyklu | 28 dní ^e | | |

Zkratky: ANC = absolutní počet neutrofilů; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů.

^a +/-2 dny (udržujte odstup mezi dávkami minimálně 6 dní).

^b U pacientů, kteří dosáhli CR/CRi, a/nebo je to potřeba pro zotavení pacienta z toxicity, lze cyklus prodloužit až na 28 dní (tj. 7denní období bez léčby začíná 21. den).

^c CR je definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni a nepřítomnost leukemických blastů v periferní krvi, úplné obnovení periferního krevního obrazu (trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) a úprava jakéhokoli extramedulárního onemocnění.

^d CRi je definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni a nepřítomnost leukemických blastů v periferní krvi, neúplné obnovení periferního krevního obrazu (trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ a/nebo ANC $< 1 \times 10^9/l$) a úprava jakéhokoli extramedulárního onemocnění.

^e 7denní období bez léčby začíná 21. den.

Úprava dávkování

Úprava dávkování přípravku BESPONSA může být nutná s ohledem na individuální bezpečnost a snášenlivost (viz bod 4.4). Léčba některých nežádoucích účinků může vyžadovat přerušování a/nebo snížení dávky nebo trvalé ukončení léčby přípravkem BESPONSA (viz body 4.4 a 4.8). Pokud se

dávka snižuje v důsledku toxicity související s přípravkem BESPONSA, nesmí se dávka znovu zvyšovat.

V tabulce 2 a tabulce 3 jsou uvedeny doporučené postupy úpravy dávkování v případě hematologických, respektive nehematologických toxicit. Podávání přípravku BESPONSA v průběhu léčebného cyklu (tj. 8. a/nebo 15. den) se nemusí přerušovat kvůli neutropenii nebo trombocytopenii; přerušení podávání v průběhu cyklu se však doporučuje u nehematologických toxicit.

Tabulka 2. Úprava dávkování při hematologických toxicitách na začátku léčebného cyklu (1. den)

| Hematologická toxicita | Toxicita a úprava dávkování |
|--|--|
| Hladiny před léčbou přípravkem BESPONSA: | |
| ANC byla $\geq 1 \times 10^9/l$ | Pokud ANC klesne, přerušte příští léčebný cyklus až do úpravy ANC na $\geq 1 \times 10^9/l$. |
| počet trombocytů byl $\geq 50 \times 10^9/l^a$ | Pokud počet trombocytů klesne, přerušte příští léčebný cyklus až do úpravy počtu trombocytů na $\geq 50 \times 10^9/l^a$. |
| ANC byl $< 1 \times 10^9/l$ a/nebo počet trombocytů byl $< 50 \times 10^9/l^a$ | Pokud ANC a/nebo počet trombocytů klesne, přerušte příští léčebný cyklus až do výskytu nejméně jedné následující okolnosti: <ul style="list-style-type: none"> - úprava ANC a počet trombocytů alespoň na počáteční hladiny v předchozím cyklu nebo - úprava ANC na $\geq 1 \times 10^9/l$ a úprava počtu trombocytů na $\geq 50 \times 10^9/l^a$ nebo - stabilní onemocnění nebo jeho zlepšení (dle nejnovějšího vyšetření kostní dřeně) a pokles ANC a počtu trombocytů se připisuje původnímu onemocnění (není považováno za toxicitu související s přípravkem BESPONSA). |

Zkratka: ANC = absolutní počet neutrofilů.

^a Počet trombocytů použitý ke stanovení dávky musí být nezávislý na krevní transfuzi.

Tabulka 3. Úprava dávkování při nehematologických toxicitách kdykoli během léčby

| Nehematologická toxicita | Úprava dávkování |
|---|---|
| VOD/SOS nebo jiná závažná hepatotoxicita | Trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4). |
| Celkový bilirubin $> 1,5 \times \text{ULN}$ a AST/ALT $> 2,5 \times \text{ULN}$ | Přerušte podávání až do úpravy celkového bilirubinu na $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ a AST/ALT na $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ před každou dávkou s výjimkou případů, kdy je příčinou Gilbertův syndrom nebo hemolýza. Trvale ukončete léčbu, pokud nedojde k úpravě celkového bilirubinu na $\leq 1,5 \times \text{ULN}$ nebo úpravě AST/ALT na $\leq 2,5 \times \text{ULN}$ (viz bod 4.4). |
| Reakce spojená s podáváním infuze | Přerušte infuzi a zahajte odpovídající farmakologickou léčbu. V závislosti na závažnosti reakce spojené s podáváním infuze zvažte ukončení infuze nebo podání steroidů a antihistaminik. U závažných a život ohrožujících reakcí spojených s podáváním infuze trvale ukončete léčbu (viz bod 4.4). |
| Nehematologické toxicity ≥ 2 . stupně ^a (spojené s přípravkem BESPONSA) | Léčbu přerušte až do úpravy na hladiny odpovídající 1. stupni nebo počátečnímu stupni před každou dávkou. |

Zkratky: ALT = alaninaminotransferáza; AST = aspartátaminotransferáza; ULN = horní hranice normálu; VOD/SOS = venookluzivní choroba jater/ sinusoidální obstrukční syndrom.

^a Stupeň závažnosti dle obecných terminologických kritérií pro nežádoucí účinky Národního institutu pro nádorová onemocnění (NCI CTCAE), verze 3.0.

V tabulce 4 jsou uvedeny doporučené postupy pro úpravu dávkování v závislosti na délce přerušení podávání v důsledku toxicity.

Tabulka 4. Úprava dávkování v závislosti na délce přerušení podávání v důsledku toxicity

| Délka přerušení podávání v důsledku toxicity | Úprava dávkování |
|--|--|
| < 7 dní (v rámci jednoho cyklu) | Přerušete příští dávku (udržujte odstup mezi dávkami minimálně 6 dní). |
| ≥ 7 dní | Vynechejte příští dávku v rámci cyklu. |
| ≥ 14 dní | Po dosažení adekvátní úpravy snižte celkovou dávku pro následující cyklus o 25 %. Pokud je nutná další úprava dávkování, pak pro následující cykly snižte počet dávek na 2 dávky na cyklus. Pokud léčba není tolerována po 25% snížení celkové dávky a po následném snížení na 2 dávky na cyklus, léčbu trvale ukončete. |
| > 28 dní | Zvažte trvalé ukončení léčby přípravkem BESPONSA. |

Zvláštní polupace

Starší osoby

Není nutná žádná úprava zahajovací dávky podle věku (viz bod 5.2).

Porucha funkce jater

Úprava zahajovací dávky není nutná u pacientů s poruchou funkce jater definovanou jako celkový bilirubin $\leq 1,5 \times$ horní hranice normálu (ULN) a aspartátaminotransferáza (AST) / alaninaminotransferáza (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN (viz bod 5.2). Dostupné informace o bezpečnosti u pacientů s celkovým bilirubinem $> 1,5 \times$ ULN a AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN před podáním dávky jsou omezené. Přerušete podávání až do úpravy celkového bilirubinu na $\leq 1,5 \times$ ULN a AST/ALT na $\leq 2,5 \times$ ULN před každou dávkou s výjimkou případů, kdy je příčinou Gilbertův syndrom nebo hemolýza. Trvale ukončete léčbu, pokud nedojde k úpravě celkového bilirubinu na $\leq 1,5 \times$ ULN nebo úpravě AST/ALT na $\leq 2,5 \times$ ULN (viz tabulka 3 a bod 4.4).

Porucha funkce ledvin

Úprava zahajovací dávky není nutná u pacientů s lehkou, středně těžkou a těžkou poruchou funkce ledvin (clearance kreatininu [Cl_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min, respektive 15-29 ml/min) (viz bod 5.2). Bezpečnost a účinnost přípravku BESPONSA u pacientů v terminálním stadiu renálního selhání nebyla hodnocena.

Pediatrická populace

Bezpečnost a účinnost přípravku BESPONSA u dětí (ve věku 0 až < 18 let) nebyly stanoveny. V současnosti dostupné údaje jsou uvedeny v bodech 4.8, 5.1 a 5.2, ale na jejich základě nelze učinit žádná doporučení ohledně dávkování.

Způsob podání

Přípravek BESPONSA je určen k intravenóznímu podání. Infuze se musí podávat po dobu 1 hodiny.

Přípravek BESPONSA nesmí být podán jako rychlá intravenózní nebo bolusová injekce.

Přípravek BESPONSA se musí před podáním rekonstituovat a naředit. Návod k rekonstituci a naředení přípravku BESPONSA před jeho podáním je uveden v bodě 6.6.

4.3 Kontraindikace

- Hypersenzitivita na léčivou látku nebo na kteroukoli pomocnou látku uvedenou v bodě 6.1.

- Pacienti, u kterých probíhá nebo se v minulosti potvrdila závažná venookluzivní choroba jater/ sinusoidální obstrukční syndrom (venoocclusive liver disease/sinusoidal obstruction syndrome, VOD/SOS).
- Pacienti s probíhajícím těžkým onemocněním jater (např. cirhózou, nodulární regenerativní hyperplazií, aktivní hepatitidou).

4.4 Zvláštní upozornění a opatření pro použití

Sledovatelnost

Aby se zlepšila sledovatelnost biologických léčivých přípravků má se přehledně zaznamenat název podaného přípravku a číslo šarže.

Hepatotoxicita, včetně VOD/SOS

Hepatotoxicita, včetně závažné, život ohrožující a někdy fatální VOD/SOS byla hlášena u pacientů s relabující nebo refrakterní ALL, kteří dostávali přípravek BESPONSA (viz bod 4.8). Přípravek BESPONSA v této populaci pacientů vedl k významně zvýšenému riziku VOD/SOS, než jaké je spojované se standardními chemoterapeutickými režimy. Nejpatrnější riziko bylo pozorováno u pacientů, kteří následně podstupovali HSCT.

V následujících podskupinách byla hlášena četnost VOD/SOS po HSCT $\geq 50\%$:

- pacienti, kteří dostali přípravný režim pro HSCT zahrnující 2 alkylační látky;
- pacienti ve věku ≥ 65 let; a
- pacienti se sérovým bilirubinem \geq ULN před HSCT.

Vyvarujte se podávání přípravných režimů pro HSCT, které zahrnují 2 alkylační látky. Pečlivě zvažte poměr přínosů a rizik před podáním přípravku BESPONSA pacientům, u kterých je pravděpodobně nevyhnutelné podávání přípravných režimů pro HSCT, které zahrnují 2 alkylační látky.

U pacientů se sérovým bilirubinem \geq ULN před HSCT, je podstoupení HSCT po léčbě přípravkem BESPONSA možné teprve po pečlivém zvážení poměru přínosů a rizik. Pokud budou tito pacienti podstupovat HSCT, mají u nich být pečlivě sledovány známky a příznaky VOD/SOS (viz bod 4.2).

Mezi další faktory u pacientů, které se zdají být spojené se zvýšeným rizikem VOD/SOS po HSCT, patří předchozí HSCT, věk ≥ 55 let, onemocnění jater v anamnéze a/nebo hepatitida před léčbou, pozdější záchranné terapie a větší počet léčebných cyklů.

Podání přípravku BESPONSA pacientům, kteří v minulosti podstoupili HSCT, je třeba důkladně zvážit. V klinických studiích u pacientů s relabující nebo refrakterní ALL, kteří byli léčeni přípravkem BESPONSA, nebyli žádní pacienti, kteří by v předchozích 4 měsících podstoupili HSCT.

Důkladně vyšetřete pacienty s onemocněním jater v anamnéze před zahájením léčby přípravkem BESPONSA (např. ultrazvukový sken, testování na virovou hepatitidu), aby se vyloučila možnost probíhajícího těžkého onemocnění jater (viz bod 4.3).

Kvůli riziku VOD/SOS u pacientů podstupujících HSCT je doporučena délka trvání léčby inotuzumabem ozogamicinem 2 cykly; třetí cyklus lze zvážit u těch pacientů, kteří po 2 cyklech nedosáhnou CR nebo CRi a negativního MRD (viz bod 4.2).

Pečlivě sledujte známky a příznaky VOD/SOS u všech pacientů, a to zejména po podstoupení HSCT. Známky mohou zahrnovat zvýšení celkového bilirubinu, hepatomegalii (která může být bolestivá), rychlý přírůstek tělesné hmotnosti a ascites. Sledování pouze celkového bilirubinu nemusí odhalit všechny pacienty s rizikem VOD/SOS. U všech pacientů sledujte jaterní testy, včetně ALT, AST, celkového bilirubinu a alkalické fosfatázy, a to před každou dávkou přípravku BESPONSA i po ní. U pacientů, u nichž se objeví abnormální jaterní testy, se mají častěji sledovat jaterní testy a klinické známky a příznaky hepatotoxicity. U pacientů, kteří podstupují HSCT, pečlivě sledujte jaterní testy během prvního měsíce po HSCT a poté méně často, v souladu se standardními lékařskými postupy.

Zvýšení hodnot jaterních testů může vyžadovat přerušeni podávání, snížení dávky nebo trvale ukončení léčby přípravkem BESPONSA (viz bod 4.2).

Léčba má být trvale ukončena, pokud se vyskytne VOD/SOS (viz bod 4.2). V případě závažné VOD/SOS zahajte léčbu v souladu se standardními lékařskými postupy.

Myelosuprese/cytopenie

U pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, byly hlášeny neutropenie, trombocytopenie, anémie, leukopenie, febrilní neutropenie, lymfopenie a pancytopenie, přičemž některé případy byly život ohrožující (viz bod 4.8).

U některých pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, byly hlášeny komplikace spojené s neutropenií a trombocytopenií (včetně infekcí, respektive krvácení/krvácivých příhod) (viz bod 4.8).

Před podáním každé dávky přípravku BESPONSA zkontrolujte krevní obraz a během léčby a po HSCT (viz bod 5.1) sledujte známky a příznaky infekce, během léčby potom známky krvácení a jiných myelosupresivních účinků. Podle potřeby podejte profylaktická antiinfektiva a zaveďte kontrolní testy během léčby a po jejím ukončení.

Léčba závažné infekce, krvácení a jiných myelosupresivních účinků, včetně závažné neutropenie nebo trombocytopenie může vyžadovat přerušeni podávání, snížení dávky nebo ukončení léčby (viz bod 4.2).

Reakce spojené s podáváním infuze

U pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, byly hlášeny reakce spojené s podáváním infuze (viz bod 4.8).

Před podáváním se doporučuje premedikace kortikosteroidy, antipyretiky a antihistaminiky (viz bod 4.2).

Během infuze a nejméně 1 hodinu po jejím ukončení u pacientů pečlivě sledujte potenciální nástup reakcí spojených s podáváním infuze včetně příznaků, jako jsou hypotenze, návaly horka nebo dýchací obtíže. Pokud se vyskytne reakce spojená s podáváním infuze, přerušete infuzi a zaveďte odpovídající farmakologickou léčbu. V závislosti na závažnosti reakce spojené s podáváním infuze zvažte ukončení infuze nebo podání steroidů a antihistaminik (viz bod 4.2). U závažných a život ohrožujících reakcí spojených s podáváním infuze trvale ukončete léčbu (viz bod 4.2).

Syndrom nádorového rozpadu (tumour lysis syndrome, TLS)

U pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, byl hlášen TLS, který může být život ohrožující nebo fatální (viz bod 4.8).

U pacientů s vysokou nádorovou zátěží se před podáváním doporučuje premedikace ke snížení hladiny kyseliny močové a hydratace (viz bod 4.2).

Sledujte známky a příznaky TLS a poskytněte léčbu v souladu se standardními lékařskými postupy.

Prodloužení QT intervalu

U pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, bylo pozorováno prodloužení QT intervalu (viz body 4.8 a 5.2).

Přípravek BESPONSA se má podávat s opatrností u pacientů, kteří mají prodloužení QT intervalu v anamnéze nebo k němu mají predispozice, užívají léčivé přípravky, o nichž je známo, že prodloužují QT interval (viz bod 4.5), a u pacientů s elektrolytovými poruchami. Vyšetření EKG a elektrolytů je třeba provést před zahájením léčby a pravidelně je kontrolovat v průběhu léčby (viz body 4.8 a 5.2).

Zvýšená amyláza a lipáza

U pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, bylo hlášeno zvýšení amylázy a lipázy (viz bod 4.8).

Sledujte zvýšení hladin amylázy a lipázy. Vyhodnoťte riziko hepatobiliárního onemocnění a při léčbě následujte standardní lékařské postupy.

Imunizace

Bezpečnost imunizace živými virovými vakcínami během léčby nebo po léčbě přípravkem BESPONSA nebyla studována. Očkování živými virovými vakcínami se nedoporučuje nejméně 2 týdny před začátkem léčby přípravkem BESPONSA, během léčby a až do obnovení B lymfocytů po posledním léčebném cyklu.

Pomocné látky

Obsah sodíku

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 mg inotuzumabu ozogamicinu, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

Tento léčivý přípravek může být dále připraven pro podání pomocí roztoků obsahujících sodík (viz body 4.2 a 4.6) a to je třeba zvážit v souvislosti s celkovým sodíkem ze všech zdrojů, které budou podány pacientovi.

4.5 Interakce s jinými léčivými přípravky a jiné formy interakce

Nebyly provedeny žádné studie interakcí (viz bod 5.2).

Podle údajů získaných *in vitro* je nepravděpodobné, že by souběžné podávání inotuzumabu ozogamicinu s inhibitory nebo induktory enzymů metabolizujících lék, cytochromu P450 (CYP) nebo uridin difosfát-glukuronosyltransferázy (UGT) změnilo expozici N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidu. Kromě toho je nepravděpodobné, že by inotuzumab ozogamicin a N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid změnil expozici substrátů enzymů CYP a že by N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid změnil expozici substrátů enzymů UGT nebo hlavních transportérů léku.

U pacientů, kteří dostávali inotuzumab ozogamicin, byl pozorován prodloužený QT interval (viz bod 4.4). Proto je třeba pečlivě zvážit souběžné používání inotuzumabu ozogamicinu s léčivými přípravky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval nebo indukují torsade de pointes. V případě kombinací s takovými léčivými přípravky je nutné kontrolovat QT interval (viz body 4.4, 4.8 a 5.2).

4.6 Fertilita, těhotenství a kojení

Ženy ve fertilním věku/antikoncepce u mužů a žen

Ženy ve fertilním věku se v průběhu léčby přípravkem BESPONSA musí vyvarovat otěhotnění.

Ženy musí během léčby přípravkem BESPONSA a nejméně 8 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Muži, jejichž partnerky jsou ve fertilním věku, musí během léčby přípravkem BESPONSA a nejméně 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Údaje o těhotných ženách, kterým je podáván inotuzumab ozogamicin, nejsou k dispozici. Podle neklinických zjištění týkajících bezpečnosti může inotuzumab ozogamicin podávaný těhotným ženám způsobovat embryofetální poškození. Studie na zvířatech prokázaly reprodukční toxicitu (viz bod 5.3).

Přípravek BESPONSA se smí v těhotenství použít pouze tehdy, když potenciální přínos pro matku převažuje nad potenciálními riziky pro plod. Těhotné ženy nebo pacientky, které otěhotní v průběhu léčby inotuzumabem ozogamicinem, nebo léčení pacienti mužského pohlaví, jejichž partnerka je těhotná, musí být upozorněni na potenciální riziko pro plod.

Kojení

Neexistují žádné údaje o přítomnosti inotuzumabu ozogamicinu nebo jeho metabolitů v lidském mateřském mléce, účincích na kojené děti nebo účincích na tvorbu mléka. Vzhledem k potenciálním nežádoucím účinkům na kojené děti nesmí ženy kojit během léčby přípravkem BESPONSA a nejméně 2 měsíce po poslední dávce (viz bod 5.3).

Fertilita

Podle neklinických zjištění týkajících bezpečnosti může léčba inotuzumabem ozogamicinem ovlivnit fertilitu u mužů a žen (viz bod 5.3). Nejsou k dispozici žádné informace o fertilitě pacientů. Muži i ženy musí před léčbou vyhledat pomoc za účelem zachování fertility.

4.7 Účinky na schopnost řídit a obsluhovat stroje

Přípravek BESPONSA může mít mírný vliv na schopnost řídit nebo obsluhovat stroje. Pacienti mohou během léčby přípravkem BESPONSA pociťovat únavu (viz bod 4.8). Proto se při řízení nebo obsluze strojů doporučuje opatrnost.

4.8 Nežádoucí účinky

Souhrn bezpečnostního profilu

Nejčastějšími (≥ 20 %) nežádoucími účinky byly trombocytopenie (51 %), neutropenie (49 %), infekce (48 %), anémie (36 %), leukopenie (35 %), únava (35 %), krvácení (33 %), pyrexie (32 %), nauzea (31 %), bolest hlavy (28 %), febrilní neutropenie (26 %), zvýšené aminotransferázy (26 %), bolest břicha (23 %), zvýšená gamaglutamyltransferáza (21 %) a hyperbilirubinemie (21 %).

Nejčastějšími (≥ 2 %) závažnými nežádoucími účinky u pacientů léčených přípravkem BESPONSA byly infekce (23 %), febrilní neutropenie (11 %), krvácení (5 %), bolest břicha (3 %), pyrexie (3 %), VOD/SOS (2 %) a únava (2 %).

Tabulkový seznam nežádoucích účinků

V tabulce 5 jsou uvedeny nežádoucí účinky hlášené u pacientů s relabující nebo refrakterní ALL, kteří dostávali přípravek BESPONSA.

Nežádoucí účinky jsou uvedeny podle třídy orgánových systémů a frekvence, která je definována pomocí následující klasifikace: velmi časté ($\geq 1/10$), časté ($\geq 1/100$ až $< 1/10$), méně časté ($\geq 1/1\ 000$ až $< 1/100$), vzácné ($\geq 1/10\ 000$ až $< 1/1\ 000$), velmi vzácné ($< 1/10\ 000$) a není známo (z dostupných údajů nelze určit). V každé skupině frekvence jsou nežádoucí účinky seřazeny podle klesající závažnosti.

Tabulka 5. Nežádoucí účinky hlášené u pacientů s relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B-buněk, kteří dostávali přípravek BESPONSA

| Třídy orgánových systémů podle databáze MedDRA | Velmi časté | Časté |
|---|--|---|
| Infekce a infestace | Infekce (48 %) ^a (včetně sepse a bakteriémie [17 %], mykotické infekce [9 %], infekce dolních cest dýchacích [12 %], infekce horních cest dýchacích [12 %], bakteriální infekce [1 %], virové infekce [7 %], gastrointestinální infekce [4 %], kožní infekce [4 %]) | |
| Poruchy krve a lymfatického systému | Febrilní neutropenie (26 %) Neutropenie (49 %) Trombocytopenie (51 %) Leukopenie (35 %) Lymfopenie (18 %) Anémie (36 %) | Pancytopenie ^b (2 %) |
| Poruchy imunitního systému | | Hypersenzitivita (1 %) |
| Poruchy metabolismu a výživy | Snížená chuť k jídlu (12 %) | Syndrom nádorového rozpadu (2 %) Hyperurikemie (4 %) |
| Poruchy nervového systému | Bolest hlavy (28 %) | |
| Cévní poruchy | Krvácení ^c (33 %) (včetně krvácení do centrálního nervového systému [1 %], krvácení v horní části zažívacího traktu [6 %], krvácení v dolní části zažívacího traktu [4 %], epistaxe [15 %]) | |
| Gastrointestinální poruchy | Bolest břicha (23 %) Zvracení (15 %) Průjem (17 %) Nauzea (31 %) Stomatitida (13 %) Zácpa (17 %) | Ascites (4 %) Břišní distenze (6 %) |
| Poruchy jater a žlučových cest | Hyperbilirubinemie (21 %) Zvýšené aminotransferázy (26 %) Zvýšení GGT (21 %) | VOD/SOS (3 % [před HSCT] ^d) |
| Celkové poruchy a reakce v místě aplikace | Pyrexie (32 %) Únava (35 %) Zimnice (11 %) | |
| Vyšetření | Zvýšená alkalická fosfatáza (13 %) | Prodloužený QT interval na záznamu EKG (1 %) Zvýšená amyláza (5 %) Zvýšená lipáza (9 %) |
| Poranění, otravy a procedurální komplikace | Reakce spojená s infuzí (10 %) | |

Nežádoucí účinky zahrnovaly všechny případy související s léčbou bez ohledu na kauzalitu, které se objevily 1. den 1. cyklu nebo později až do 42 dní po poslední dávce přípravku BESPONSA, avšak před zahájením nové protinádorové léčby (včetně HSCT).

Preferované termíny byly získány z databáze Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA), verze 19.1.

Zkratky: ALL = akutní lymfoblastická leukemie; VOD/SOS = venookluzivní choroba jater / sinusoidální obstrukční syndrom; EKG = elektrokardiografické vyšetření; GGT = gama-glutamyltransferáza; HSCT = transplantace hematopoetických kmenových buněk.

- ^a Do infekce spadají také další typy infekcí (11 %). Poznámka: u pacientů se mohl vyskytnout > 1 typ infekce.
- ^b Pancytopenie zahrnuje následující hlášené preferované termíny: selhání kostní dřeně, febrilní aplazie kostní dřeně a pancytopenie.
- ^c Do krvácení spadají také další typy krvácení (17 %). Poznámka: u pacientů se mohl vyskytnout > 1 typ krvácení.
- ^d VOD/SOS zahrnuje 1 dalšího pacienta s VOD, která se vyskytla 56. den bez provedené HSCT. VOD/SOS byla také hlášena u 18 pacientů po následné HSCT.

Popis vybraných nežádoucích účinků

Hepatotoxicita, včetně VOD/SOS

V pivotní klinické studii (n = 164) byla VOD/SOS hlášena u 23 (14 %) pacientů, mimo jiné u 5 (3 %) pacientů během hodnocené léčby nebo následného sledování bez provedení HSCT. Ze 79 pacientů, kteří podstoupili následnou HSCT (a z nichž 8 podstoupilo dodatečnou záchrannou terapii po léčbě přípravkem BESPONSA a před přikročením k HSCT), byla VOD/SOS hlášena u 18 (23 %) pacientů. Pět z 18 příhod VOD/SOS, k nimž došlo po HSCT, bylo fatálních (viz bod 5.1).

VOD/SOS byla hlášena bez provedení HSCT, a to až 56 dní po poslední dávce inotuzumabu ozogamicinu. Medián doby od HSCT do nástupu VOD/SOS byl 15 dní (rozsah: 3-57 dní). Mezi 5 pacienty, u kterých se vyskytla VOD/SOS během léčby inotuzumabem ozogamicinem avšak bez provedení HSCT, byli také 2 pacienti, u nichž byla před léčbou přípravkem BESPONSA provedena HSCT.

Mezi pacienty, kteří podstoupili HSCT po léčbě přípravkem BESPONSA, byla VOD/SOS hlášena u 5/11 (46 %) pacientů, kterým byla HSCT provedena jak před léčbou přípravkem BESPONSA, tak i po ní, a u 13/68 (19 %) pacientů, kterým byla HSCT provedena pouze po léčbě přípravkem BESPONSA.

Co se týče dalších rizikových faktorů, VOD/SOS byla hlášena u 6/11 (55 %) pacientů, kteří podstoupili přípravný režim HSCT zahrnující 2 alkylační látky, a u 9/53 (17 %) pacientů, kteří podstoupili přípravný režim HSCT zahrnující 1 alkylační látku, u 7/17 (41 %) pacientů ve věku \geq 55 let a 11/62 (18 %) pacientů ve věku $<$ 55 let, a u 7/12 (58 %) pacientů s hladinou sérového bilirubinu \geq ULN před HSCT a u 11/67 (16 %) pacientů s hladinou sérového bilirubinu $<$ ULN před HSCT.

V pivotní studii (n = 164) byly hlášeny hyperbilirubinemie a zvýšené aminotransferázy u 35 (21 %), respektive 43 (26 %) pacientů. U 9 (6 %), respektive 11 (7 %) pacientů byl hlášen \geq 3. stupeň hyperbilirubinemie a zvýšených aminotransferáz. Medián doby do nástupu hyperbilirubinemie a zvýšených aminotransferáz byl 73 dní, respektive 29 dní.

Informace o klinické léčbě hepatotoxicity, včetně VOD/SOS, viz bod 4.4.

Myelosuprese/cytopenie

V pivotní studii (n = 164) byla trombocytopenie hlášena u 83 (51 %) pacientů a neutropenie u 81 (49 %) pacientů. Trombocytopenie a neutropenie 3. stupně byly hlášeny u 23 (14 %), respektive 33 (20 %) pacientů. Trombocytopenie a neutropenie 4. stupně byly hlášeny u 46 (28 %), respektive 45 (27 %) pacientů. Febrilní neutropenie, která může být život ohrožující, byla hlášena u 43 (26 %) pacientů.

Informace o klinické léčbě myelosuprese/cytopenií viz bod 4.4.

Infekce

V pivotní studii (n = 164) byly infekce, včetně závažných infekcí, z nichž některé byly život ohrožující nebo fatální, hlášeny u 79 (48 %) pacientů. Frekvence konkrétních typů infekcí byly: sepsa a bakteriemie (17 %), infekce dolních cest dýchacích (12 %), infekce horních cest dýchacích (12 %), mykotické infekce (9 %), virové infekce (7 %), gastrointestinální infekce (4 %), kožní infekce (4 %) a bakteriální infekce (1 %). Fatální infekce včetně pneumonie, neutropenické sepsy, septického šoku a pseudomonádové sepsy byly hlášeny u 8 (5 %) pacientů.

Informace o klinické léčbě infekcí viz bod 4.4.

Krvácení

V pivotní klinické studii (n = 164) bylo krvácení/krvácivé příhody většinou lehké a bylo hlášeno u 54 (33 %) pacientů. Frekvence konkrétních typů krvácení/krvácivých příhod byly: epistaxe (15 %), krvácení v horní části zažívacího traktu (6 %), krvácení v dolní části zažívacího traktu (4 %) a krvácení do centrálního nervového systému (CNS) (1 %). U 8/164 (5 %) pacientů bylo hlášeno krvácení/krvácivé příhody 3/4. stupně. Bylo hlášeno jedno krvácení/krvácivá příhoda 5. stupně (nitrobřišní krvácení).

Informace o klinické léčbě krvácení/krvácivých příhod viz bod 4.4.

Reakce spojené s podáváním infuze

V pivotní studii (n = 164) byly reakce spojené s podáváním infuze hlášeny u 17 (10 %) pacientů. Všechny příhody byly ≤ 2 . stupně závažnosti. Reakce spojené s podáváním infuze se obecně vyskytovaly v 1. cyklu a krátce po ukončení infuze inotuzumabu ozogamicinu a odezněly spontánně nebo po farmakologické léčbě.

Informace o klinické léčbě reakcí spojených s infuzí viz bod 4.4.

Syndrom nádorového rozpadu (TLS)

V pivotní studii (n = 164) byl TLS, který může být život ohrožující nebo fatální, hlášen u 4/164 (2 %) pacientů. U 3 (2 %) pacientů byl hlášen TLS 3/4. stupně. TLS se vyskytoval krátce po ukončení infuze inotuzumabu ozogamicinu a odezněl po farmakologické léčbě.

Informace o klinické léčbě TLS viz bod 4.4.

Prodloužení QT intervalu

V pivotní studii (n = 164) bylo u 30/162 (19 %) a 4/162 (3 %) pacientů zjištěno maximální prodloužení QT intervalu po korekci srdeční frekvence podle vzorce Fridericia (QTcF) ≥ 30 ms a ≥ 60 ms oproti počáteční hodnotě. Zvýšení QTcF intervalu o > 450 ms bylo pozorováno u 26/162 (16 %) pacientů. U žádných pacientů nebyly zvýšení QTcF intervalu > 500 ms. U 2/164 (1 %) pacientů bylo hlášeno prodloužení QT intervalu 2. stupně. Nebylo hlášeno žádné prodloužení QT intervalu ≥ 3 . stupně nebo příhoda torsade de pointes.

Informace k pravidelným kontrolám EKG a hladin elektrolytů viz bod 4.4.

Zvýšená amyláza a lipáza

V pivotní studii (n = 164) byla zvýšená amyláza hlášena u 8 (5 %) pacientů a zvýšená lipáza u 15 (9 %) pacientů. U 3 (2 %) pacientů byl hlášen ≥ 3 . stupeň zvýšené amylázy a u 7 (4 %) pacientů ≥ 3 . stupeň zvýšené lipázy.

Informace k pravidelným kontrolám zvýšené amylázy a lipázy viz bod 4.4.

Imunogenita

V klinických studiích s inotuzumabem ozogamicinem u dospělých pacientů s relabující nebo refrakterní ALL mělo 7/236 (3 %) pacientů pozitivní test na protilátky proti inotuzumabu ozogamicinu (ADA, *anti-inotuzumab ozogamicin antibodies*). Žádný pacient neměl pozitivní test na neutralizační ADA. U pacientů s pozitivním testem na ADA nebyl v populační farmakokinetické analýze zjištěn žádný účinek na clearance přípravku BESPONSA. Ke zhodnocení vlivu ADA na účinnost a bezpečnost nebyl k dispozici dostatečný počet pacientů s pozitivním testem na ADA.

V klinické studii ITCC-059 s inotuzumabem ozogamicinem u pediatrických pacientů s relabující nebo refrakterní ALL (n = 51) byla incidence ADA proti inotuzumabu ozogamicinu 0 %.

Pediatrická populace

Přípravek BESPONSA byl hodnocen ve studii ITCC-059 u 53 pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 a < 18 let s relabující nebo refrakterní CD22-pozitivní ALL z prekursorů B-buněk (viz bod 5.1).

Nejčastějšími nežádoucími účinky (> 30 %) v pediatrické studii ITCC-059 byly trombocytopenie (60 %), pyrexie (52 %), anémie (48 %), zvracení (48 %), neutropenie (44 %), infekce (44 %), krvácení (40 %), febrilní neutropenie (32 %), nauzea (32 %), bolest břicha (32 %) v kohortě fáze 1 a pyrexie (46 %), trombocytopenie (43 %), anémie (43 %), zvracení (43 %), neutropenie (36 %), leukopenie (36 %), nauzea (32 %), infekce (32 %), zvýšení aminotransferáz (32 %) a krvácení (32 %) v kohortě fáze 2.

V kohortě fáze 1 mělo VOD 2/25 (8,0 %) pacientů (nikdo nepodstoupil transplantaci) a v kohortě fáze 2 6/28 (21,4 %) pacientů, přičemž četnost VOD po HSCT byla 5/18 (27,8 % [95% CI: 9,69-53,48]). V kohortě fáze 1 podstoupilo následnou HSCT 8/25 (32 %) pacientů a v kohortě fáze 2 18/28 (64 %) pacientů. Mortalita bez relapsu po HSCT byla 2/8 (25 %) v kohortě fáze 1 a 5/18 (28 %) v kohortě fáze 2.

Hlášení podezření na nežádoucí účinky

Hlášení podezření na nežádoucí účinky po registraci léčivého přípravku je důležité. Umožňuje to pokračovat ve sledování poměru přínosů a rizik léčivého přípravku. Žádáme zdravotnické pracovníky, aby hlásili podezření na nežádoucí účinky prostřednictvím národního systému hlášení nežádoucích účinků uvedeného v [Dodatku V](#).

4.9 Předávkování

V klinických studiích s pacienty s relabující nebo refrakterní ALL byly maximální jednorázové a opakované dávky inotuzumabu ozogamicinu 0,8 mg/m², respektive 1,8 mg/m² na cyklus, podávané ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) (viz bod 4.2). Předávkování může vést ke stejným nežádoucím účinkům jako reakce pozorované při doporučené terapeutické dávce (viz bod 4.8).

V případě předávkování se musí infuze dočasně přerušit a sledovat pacienty kvůli jaterním a hematologickým toxicitám (viz bod 4.2). Po úpravě všech toxicit je třeba zvážit obnovení léčby přípravkem BESPONSA ve správné terapeutické dávce.

5. FARMAKOLOGICKÉ VLASTNOSTI

5.1 Farmakodynamické vlastnosti

Farmakoterapeutická skupina: cytostatika a imunomodulační látky, monoklonální protilátky a konjugáty protilátka – léčivo, inhibitory CD22 (klastru diferenciačního antigenu 22), ATC

kód: L01FB01.

Mechanismus účinku

Inotuzumab ozogamicin je ADC (antibody drug conjugate - konjugát léčiva a protilátky) složený z monoklonální protilátky mířené proti CD22, která je kovalentně navázána na N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid. Inotuzumab je humanizovaná protilátka imunoglobulinu třídy G subtypu 4 (IgG4), která specificky rozpoznává lidský antigen CD22. Malá molekula N-acetyl-gama-kalicheamicin je cytotoxický produkt.

N-acetyl-gama-kalicheamicin je na protilátku kovalentně navázán prostřednictvím kyselinou štěpitelného linkeru. Neklinické údaje napovídají, že protinádorová aktivita přípravku BESPONSA vychází z vazby ADC na nádorové buňky exprimující CD22, následné internalizace komplexu ADC-CD22 a uvolnění N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidu uvnitř buněk prostřednictvím hydrolytického štěpení linkeru. Aktivace N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidu indukuje dvouřetězcové zlomy DNA, což následně vyvolává zástavu buněčného cyklu a apoptickou buněčnou smrt.

Klinická účinnost a bezpečnost

Pacienti s relabující nebo refrakterní ALL, kteří absolvovali 1 nebo 2 předchozí léčebné režimy ALL - studie 1

Bezpečnost a účinnost přípravku BESPONSA u pacientů s relabující nebo refrakterní CD22-pozitivní ALL byla hodnocena v otevřené, mezinárodní, multicentrické studii fáze III (studie 1), ve které byli pacienti randomizováni k léčbě přípravkem BESPONSA (n = 164 [164 pacientů dostalo léčbu]), nebo k chemoterapii dle volby zkoušejícího lékaře (n = 162 [143 pacientů dostalo léčbu]), konkrétně se jednalo o kombinace fludarabin plus cytarabin plus faktor stimující kolonie granulocytů (FLAG) (n = 102 [93 pacientů dostalo léčbu]), mitoxantron/cytarabin (MXN/Ara-C) (n = 38 [33 pacientů dostalo léčbu]) nebo vysokých dávek cytarabinu (HIDAC) (n = 22 [17 pacientů dostalo léčbu]).

Vhodní pacienti byli ve věku ≥ 18 let s Philadelphia chromozom negativní (Ph-) nebo Ph+ relabující nebo refrakterní CD-22 pozitivní ALL z prekurzorů B-buněk.

Expresí CD22 byla vyšetřována průtokovou cytometrií z aspirátu kostní dřeně. U pacientů s nevhodným vzorkem z aspirace kostní dřeně se testoval vzorek periferní krve. U pacientů s nevhodným aspirátem kostní dřeně a nedostatečným počtem cirkulujících blastů se exprese CD22 zjistila imunohistochemicky.

Při klinické studii byla senzitivita některých testů používaných v místních laboratořích nižší než u testů v centrální laboratoři. Proto se smí používat jen ověřené testy s prokazatelně vysokou senzitivitou.

Všichni pacienti museli mít ≥ 5 % blastů v kostní dřeni a museli absolvovat 1 nebo 2 předchozí režimy indukční chemoterapie ALL. U pacientů s Ph+ ALL z prekurzorů B-buněk musela selhat léčba nejméně 1 TKI druhé nebo třetí generace a standardní chemoterapie. V tabulce 1 (viz bod 4.2) je uveden režim dávkování použitý k léčbě pacientů.

Souběžnými primárními cílovými parametry byla CR/CRi, vyhodnocená zaslepenou nezávislou komisí pro posuzování cílových parametrů (EAC), a celkové přežití (OS). Mezi sekundární cílové parametry patřily negativní MRD, doba trvání remise (DoR), četnost HSCT a přežití bez progresu (PFS).

Primární analýza CR/CRi a negativní MRD byla provedena u původních 218 randomizovaných pacientů a analýza OS, PFS, DoR a četnosti HSCT byla provedena u všech 326 randomizovaných pacientů.

Ze všech 326 randomizovaných pacientů (populace ITT) 215 (66 %) pacientů podstoupilo 1 předchozí léčebný režim a 108 (33 %) pacientů podstoupilo 2 předchozí léčebné režimy kvůli ALL. Medián věku byl 47 let (rozsah: 18–79 let), u 206 (63 %) pacientů trvala první remise < 12 měsíců a 55 (17 %) pacientů podstoupilo HSCT před léčbou přípravkem BESPONSA nebo chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře. Počáteční demografické údaje a charakteristiky onemocnění těchto 2 léčebných skupin byly obecně vyvážené. Celkem 276 (85 %) pacientů mělo Ph⁻ ALL. Ze 49 (15 %) pacientů s Ph⁺ ALL 4 pacienti nepodstoupili předchozí léčbu TKI, 28 pacientů podstoupilo 1 předchozí léčbu TKI a 17 pacientů podstoupilo 2 předchozí léčby TKI. Nejčastěji podávaným typem TKI byl dasatinib (42 pacientů) a druhý nejčastější byl imatinib (24 pacientů).

Počáteční charakteristiky byly u původních 218 randomizovaných pacientů obdobné.

Z celkového počtu 326 pacientů (populace ITT) se od 253 pacientů podařilo získat vzorky, které bylo možné vyšetřit na CD22 v místní i centrální laboratoři. Podle výsledků testů v centrální laboratoři mělo 231/253 (91,3 %) pacientů na počátku ≥ 70 % CD22-pozitivních leukemických blastů. Dle výsledků testů z místních laboratoří platí tento výsledek pro 130/253 (51,4 %) pacientů.

V tabulce 6 jsou uvedeny výsledky účinnosti z této studie.

Tabulka 6. Studie 1: Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 18 let s relabující nebo refrakterní ALL z prekurzorů B-buněk, kteří podstoupili 1 nebo 2 předchozí léčebné režimy proti ALL

| | BESPONSA (n = 109) | HIDAC, FLAG nebo MXN/Ara-C (n = 109) |
|--|-------------------------------------|---|
| CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95% CI] | 88 (80,7 %) [72,1 % - 87,7 %] | 32 (29,4 %) [21,0 % - 38,8 %] |
| 2stranná p-hodnota < 0,0001 | | |
| CR ^a ; n (%) [95% CI] | 39 (35,8 %) [26,8 % - 45,5 %] | 19 (17,4 %) [10,8 % - 25,9 %] |
| 2stranná p-hodnota = 0,0022 | | |
| CRi ^b ; n (%) [95% CI] | 49 (45,0 %) [35,4 % - 54,8 %] | 13 (11,9 %) [6,5 % - 19,5 %] |
| 2stranná p-hodnota < 0,0001 | | |
| Negativní MRD ^c u pacientů, kteří dosáhli CR/CRi; četnost ^d (%) [95% CI] | 69/88 (78,4 %) [68,4 % - 86,5 %] | 9/32 (28,1 %) [13,7 % - 46,7 %] |
| 2stranná p-hodnota < 0,0001 | | |
| | BESPONSA (n = 164) | HIDAC, FLAG nebo MXN/Ara-C (n = 162) |
| Medián OS; měsíce [95% CI] | 7,7 [6,0 až 9,2] | 6,2 [4,7 až 8,3] |
| Relativní riziko [95% CI] = 0,751 [0,588-0,959] 2stranná p-hodnota = 0,0210 | | |
| Medián PFS ^{e, f} ; měsíce [95% CI] | 5,0 [3,9 až 5,8] | 1,7 [1,4 až 2,1] |
| Relativní riziko [95% CI] = 0,450 [0,348-0,581] 2stranná p-hodnota < 0,0001 | | |
| Medián DoR ^g ; měsíce [95% CI] | 3,7 [2,8 až 4,6] | 0,0 [-,-] |
| Relativní riziko [95% CI] = 0,471 [0,366-0,606] 2stranná p-hodnota < 0,0001 | | |

Zkratky: ALL = akutní lymfoblastická leukemie; ANC = absolutní počet neutrofilů; Ara-C = cytarabin; CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů; DoR = doba trvání remise; EAC = komise pro posouzení cílových parametrů; FLAG = fludarabin + cytarabin + faktor stimulující kolonie granulocytů; HIDAC = vysoké dávky cytarabinu; HSCT = transplantace hematopoetických kmenových buněk; ITT = intent-to-treat; MRD = minimální reziduální onemocnění; MXN = mitoxantron; n = počet pacientů; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu.

- ^a CR, dle EAC, byla definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni a nepřítomnost leukemických blastů v periferní krvi, úplné obnovení periferního krevního obrazu (trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) a úprava jakéhokoli extramedulárního onemocnění.
- ^b CRi, dle EAC, byla definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni a nepřítomnost leukemických blastů v periferní krvi, částečné obnovení periferního krevního obrazu (trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ a/nebo ANC $< 1 \times 10^9/l$) a úprava jakéhokoli extramedulárního onemocnění.
- ^c Negativní MRD byla definována podle vyšetření průtokovou cytometrií jako počet leukemických buněk obsahujících $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01 %) jaderných buněk kostní dřene.
- ^d Četnost byla definována jako počet pacientů, kteří dosáhli negativní MRD, vydělený celkovým počtem pacientů, kteří dosáhli CR/CRi dle EAC.
- ^e PFS bylo definováno jako doba od data randomizace do prvního data výskytu následujících příhod: úmrtí, progresivní onemocnění (včetně objektivní progresse, relapsu po CR/CRi, ukončení léčby v důsledku celkového zhoršení zdravotního stavu) a zahájení nové indukční terapie nebo HSCT po terapii bez dosažení CR/CRi.
- ^f Podle standardní definice PFS (doba od data randomizace do prvního data výskytu následujících příhod: úmrtí, progresivní onemocnění, včetně objektivní progresse a relapsu po CR/CRi) bylo HR 0,568 (2stranná p-hodnota = 0,0002) a medián PFS byl 5,6 měsíce v ramenu s přípravkem BESPONSA a 3,7 měsíce v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího.
- ^g Doba trvání remise byla definována jako doba od první odpovědi CR^a nebo CRi^b dle hodnocení zkoušejícího lékaře do data výskytu příhody PFS nebo data cenzorování, pokud nebyla zdokumentována žádná příhoda PFS. Analýza byla založena na ITT populaci s tím, že u pacientů bez remise byla zadána nulová doba trvání s fiktivní příhodou.

Z 218 původních randomizovaných pacientů dosáhlo CR/CRi v ramenu s přípravkem BESPONSA 64/88 (73 %) pacientů reagujících na léčbu dle EAC v 1. cyklu a 21/88 (24 %) ve 2. cyklu. Po 3. cyklu nedosáhli CR/CRi žádní další pacienti v ramenu s přípravkem BESPONSA.

Zjištěné parametry CR/CRi a negativní MRD u původních 218 randomizovaných pacientů byly konzistentní s výsledky zjištěnými u všech 326 randomizovaných pacientů.

Pro všech 326 randomizovaných pacientů byla pravděpodobnost přežití ve 24. měsíci 22,8 % v ramenu s přípravkem BESPONSA a 10 % v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře.

Celkem 79/164 (48,2 %) pacientů v ramenu s přípravkem BESPONSA a 36/162 (22,2 %) pacientů v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře následně podstoupilo HSCT. Mezi tyto pacienty patřilo 70 pacientů v ramenu s přípravkem BESPONSA a 18 pacientů v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře, kteří postoupili přímo k HSCT. U těchto pacientů, kteří postoupili přímo k HSCT, byl medián doby mezi poslední dávkou inotuzumabu ozogamicinu a HSCT 4,8 týdne (rozsah: 1–19 týdnů). U pacientů, kteří podstoupili HSCT, bylo pozorováno lepší OS u přípravku BESPONSA oproti pacientům v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře. Přestože v ramenu s přípravkem BESPONSA byl pozorován vyšší výskyt časných úmrtí po HSCT (ke 100. dni), byl u přípravku BESPONSA patrný přínos pro dlouhodobé přežití. U pacientů, kteří podstoupili následně HSCT, byl u přípravku BESPONSA medián OS 11,9 měsíce (95% CI: 9,2; 20,6) ve srovnání s 19,8 měsíci (95% CI: 14,6; 26,7) u chemoterapie dle volby zkoušejícího lékaře. Ve 24. měsíci byla pravděpodobnost přežití 38,0% (95% CI: 27,4, 48,5) s přípravkem BESPONSA, zatímco v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře činila 35,5% (95% CI: 20,1, 51,3).

Navíc byla ve 24. měsíci pravděpodobnost přežití pacientů, kteří podstoupili následně HSCT, 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5), ve srovnání s 8 % (95% CI: 3,3, 15,3) pacientů, kteří následně HSCT v ramenu s přípravkem BESPONSA nepodstoupili.

Přípravek BESPONSA oproti chemoterapii dle volby zkoušejícího lékaře dosahoval lepšího OS ve všech stratifikačních faktorech včetně doby trvání první remise ≥ 12 měsíců, stav záchranné terapie 1 a věk < 55 let v době randomizace. Pacienti s jinými prognostickými faktory (Ph⁻, bez předchozí HSCT, ≥ 90 % leukemických blastů pozitivních na CD22 na počátku léčby, bez periferních blastů na počátku léčby a hemoglobin na počátku léčby ≥ 10 g/dl, dle exploračních analýz) měli tendenci dosahovat s přípravkem BESPONSA lepšího OS. Pacienti s přeskupením genu leukemie smíšené linie (MLL), včetně t (4; 11), kteří mají před léčbou obecně nižší expresi antigenu CD22, měli po léčbě přípravkem BESPONSA nebo chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře horší výsledky v parametru OS.

U výsledků hlášených pacienty byla většina skóre z hodnocení funkcí a příznaků ve prospěch přípravku BESPONSA v porovnání s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře. Výsledky hlášené pacienty a měřené pomocí hlavního dotazníku k hodnocení kvality života Evropské organizace pro výzkum a léčbu onkologických onemocnění (EORTC QLQ-C30) byly významně lepší u přípravku BESPONSA v porovnání s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře na základě vypočteného průměrného skóre po zahájení léčby (přípravek BESPONSA versus chemoterapie dle volby zkoušejícího lékaře) pro vykonávání funkcí (64,7 versus 53,4; zlepšení nízkého stupně), tělesných funkcí (75,0 versus 68,1; zlepšení nízkého stupně), sociálního fungování (68,1 versus 59,8; zlepšení středního stupně) a ztráty chuti (17,6 versus 26,3; zlepšení nízkého stupně). U přípravku BESPONSA byla prokázána tendence, zlepšení nízkého stupně, k dosažení lepšího vypočteného průměrného skóre po zahájení léčby (přípravek BESPONSA versus volba zkoušejícího lékaře) u celkového zdravotního stavu/kvality života (QoL) (62,1 versus 57,8), kognitivních funkcí (85,3 versus 82,5), dyspnoe (14,7 versus 19,4), průjmu (5,9 versus 8,9), únavy (35,0 versus 39,4). Byla prokázána tendence k dosažení lepšího vypočteného průměrného skóre po zahájení léčby u přípravku BESPONSA pomocí dotazníku EuroQoL s 5 dimenzemi (EQ-5D) (přípravek BESPONSA versus chemoterapie dle volby zkoušejícího lékaře) v indexu EQ-5D (0,80 versus 0,76; minimálně významný rozdíl u rakoviny = 0,06).

Pacienti s relabující nebo refrakterní ALL, kteří absolvovali 2 nebo více předchozích léčebných režimů ALL – studie 2

Bezpečnost a účinnost přípravku BESPONSA byla hodnocena v jednoramenné, otevřené, multicentrické studii fáze I/II (studie 2). Způsobilí pacienti byli ve věku ≥ 18 let a měli relabující nebo refrakterní ALL z prekursorů B-buněk.

Z 93 pacientů, kteří prošli screeningem, bylo 72 pacientů přiřazeno do skupiny s hodnoceným přípravkem a léčeno přípravkem BESPONSA. Medián věku byl 45 let (rozsah: 20–79 let); 76,4 % mělo stav záchranných terapií ≥ 2 ; 31,9 % obdrželo předchozí HSCT a 22,2 % bylo Ph⁺. Nejčastějšími příčinami ukončení léčby bylo: progrese/relaps onemocnění (30 [41,7 %]), rezistence onemocnění (4 [5,6 %]); HSCT (18 [25,0 %]) a nežádoucí příhody (13 [18,1 %]).

V části studie odpovídající fázi I dostávalo 37 pacientů přípravek BESPONSA v celkové dávce 1,2 mg/m² (n = 3), 1,6 mg/m² (n = 12) nebo 1,8 mg/m² (n = 22). Doporučená dávka přípravku BESPONSA byla stanovena na 1,8 mg/m²/cyklus podaná jako dávka 0,8 mg/m² 1. den a 0,5 mg/m² 8. a 15. den 28denního cyklu se snížením dávky při dosažení CR/CRI.

V části studie odpovídající fázi II museli mít pacienti za sebou alespoň 2 předchozí léčebné režimy proti ALL a pacienti s Ph⁺ ALL z prekursorů B-buněk museli podstoupit léčbu alespoň 1 TKI, která byla neúspěšná. Z 9 pacientů s Ph⁺ ALL z prekursorů B-buněk dostal 1 pacient 1 předchozí léčbu TKI a 1 pacient nedostal žádnou předchozí léčbu TKI.

V tabulce 7 jsou uvedeny výsledky měření účinnosti pro tuto studii.

Tabulka 7. Studie 2: Výsledky účinnosti u pacientů ve věku ≥ 18 let s relabující nebo refrakterní ALL z prekursorů B-buněk, kteří absolvovali 2 nebo více předchozích léčebných režimů proti ALL

| | BESPONSA (n = 35) |
|--|-----------------------------------|
| CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95% CI] | 24 (68,6 %) [50,7 % - 83,2 %] |
| CR ^a ; n (%) [95% CI] | 10 (28,6 %) [14,6 % - 46,3 %] |
| CRi ^b ; n (%) [95% CI] | 14 (40,0 %) [23,9 % - 57,9 %] |
| Medián DoR ^f ; měsíce [95% CI] | 2,2 [1,0 až 3,8] |
| Negativní MRD ^c u pacientů, kteří dosáhli CR/CRi; četnost ^d (%) [95% CI] | 18/24 (75 %) [53,3 % - 90,2 %] |
| Medián PFS ^e ; měsíce [95% CI] | 3,7 [2,6 až 4,7] |
| Medián OS; měsíce [95% CI] | 6,4 [4,5 až 7,9] |

Zkratky: ALL = akutní lymfoblastická leukemie; ANC = absolutní počet neutrofilů; CI = interval spolehlivosti; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů; DoR = délka trvání remise; HSCT = transplantace hematopoetických kmenových buněk; MRD = minimální reziduální onemocnění; n = počet pacientů; OS = celkové přežití; PFS = přežití bez progresu.

^{a, b, c, d, e, f} Definice viz tabulka 6 (s výjimkou CR/CRi, které u studie 2 nebylo dle EAC)

V části studie odpovídající fázi II podstoupilo 8/35 (22,9 %) pacientů následné HSCT.

Pediatrická populace

Studie ITCC-059 byla provedena v souladu se schváleným plánem pediatrického výzkumu (informace o použití u pediatrické populace viz bod 4.2).

Studie ITCC-059 byla multicentrická, jednoramenná, otevřená studie fáze 1/2 provedená u 53 pediatrických pacientů ve věku ≥ 1 a < 18 let s relabující nebo refrakterní CD22-pozitivní ALL z prekursorů B-buněk s cílem zjistit doporučenou dávku pro fázi 2 (fáze 1) a dále vyhodnotit účinnost, bezpečnost a snášenlivost zvolené dávky přípravku BESPONSA v monoterapii (fáze 2). Studie také hodnotila farmakokinetiku a farmakodynamiku přípravku BESPONSA v monoterapii (viz bod 5.2).

V kohortě fáze 1 (n = 25) se zkoušely dvě síly/úrovně dávky (úvodní dávka 1,4 mg/m² na cyklus a úvodní dávka 1,8 mg/m² na cyklus). V kohortě fáze 2 (n = 28) byli pacienti léčeni úvodní dávkou 1,8 mg/m² na cyklus (0,8 mg/m² 1. den, 0,5 mg/m² 8. a 15. den) s následným snížením dávky na 1,5 mg/m² na cyklus u pacientů v remisi. V obou kohortách pacienti dostali v mediánu 2 cykly léčby (rozsah: 1 až 4 cykly). V kohortě fáze 1 byl medián věku 11 let (rozsah: 1–16 let) a 52 % pacientů mělo druhý nebo vyšší relaps ALL z prekursorů B-buněk. V kohortě fáze 2 byl medián věku 7,5 roku (rozsah: 1–17 let) a 57 % pacientů mělo druhý nebo vyšší relaps ALL z prekursorů B-buněk.

Účinnost byla hodnocena na základě četnosti objektivní odpovědi (ORR) definované jako počet pacientů s CR+CRp+CRi. V kohortě fáze 1 mělo CR 20/25 (80 %) pacientů, ORR byla 80 % (95% CI: 59,3–93,2) a medián trvání odpovědi (DoR) byl 8,0 měsíců (95% CI: 3,9–13,9). V kohortě fáze 2 mělo CR 18/28 (64 %) pacientů, ORR byla 79 % (95% CI: 59,0–91,7) a DoR byl 7,6 měsíců (95% CI: 3,3–nehodnotitelná). Následnou HSCT podstoupilo 8/25 (32 %) pacientů v kohortě fáze 1 a 18/28 (64 %) pacientů v kohortě fáze 2.

5.2 Farmakokinetické vlastnosti

Pacienti s relabující nebo refrakterní ALL léčení doporučenou zahajovací dávkou inotuzumabu ozogamicinu 1,8 mg/m²/cyklus (viz bod 4.2) dosáhli ustálené expozice do 4. cyklu. Průměrné (SD) maximální sérové koncentrace (C_{max}) inotuzumabu ozogamicinu byla 308 ng/ml (362). Průměrné (SD) simulovaná celková plocha pod křivkou koncentrace v čase (AUC) na cyklus v ustáleném stavu byla 100 µg•h/ml (32,9).

Distribuce

In vitro se přibližně 97 % N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidu naváže na lidské bílkoviny v plazmě. N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid je *in vitro* substrátem P-glykoproteinu (P-gp). Celkový distribuční objem inotuzumabu ozogamicinu u člověka je přibližně 12 l.

Biotransformace

N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid byl *in vitro* primárně metabolizován cestou neenzymatické redukce. Sérové hladiny N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazidu u člověka byly obvykle pod mezí stanovitelnosti (50 pg/ml), ale u některých pacientů se vyskytly sporadické měřitelné hladiny nekonjugovaného kalicheamicinu až 276 pg/ml.

Eliminace

Farmakokinetika inotuzumabu ozogamicinu byla dobře popsána pomocí 2kompartimentového modelu, jehož součástí byla lineární a na čase závislá clearance. U 234 pacientů s relabující nebo refrakterní ALL byla clearance inotuzumabu ozogamicinu v ustáleném stavu 0,0333 l/h a terminální poločas eliminace (t_{1/2}) na konci 4. cyklu byl přibližně 12,3 dne. Po opakovaném podávání dávek byla mezi 1. a 4. cyklem pozorována 5,3násobná akumulace inotuzumabu ozogamicinu.

V populační farmakokinetické analýze zahrnující 765 pacientů bylo zjištěno, že plocha povrchu těla významně ovlivňuje dispozici inotuzumabu ozogamicinu. Podávaná dávka inotuzumabu ozogamicinu vychází z plochy povrchu těla (viz bod 4.2).

Farmakokinetika ve specifických skupinách subjektů nebo pacientů

Věk, rasa a pohlaví

Podle populační farmakokinetické analýzy neměly věk, rasa a pohlaví významný vliv na dispozici inotuzumabu ozogamicinu.

Porucha funkce jater

U pacientů s poruchou funkce jater nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie inotuzumabu ozogamicinu.

V populační farmakokinetické analýze zahrnující 765 pacientů byla clearance inotuzumabu ozogamicinu u pacientů s poruchou funkce jater, definovanou podle kritérií pracovní skupiny pro orgánové dysfunkce Národního institutu pro onkologická onemocnění (NCI ODWG - National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group) jako kategorie B1 (celkový bilirubin ≤ ULN a AST > ULN; n = 133) nebo B2 (celkový bilirubin > 1,0-1,5× ULN a jakákoli hladina AST; n = 17), obdobná jako u pacientů s normální jaterní funkcí (celkový bilirubin/AST ≤ ULN; n = 611) (viz bod 4.2). U 3 pacientů s poruchou funkce jater, definovanou podle kritérií NCI ODWG jako kategorie C (celkový bilirubin > 1,5-3× ULN a jakákoli hladina AST), a u 1 pacienta s poruchou funkce jater, definovanou podle kritérií NCI ODWG jako kategorie D (celkový bilirubin > 3× ULN a jakákoli hladina AST), nebyla clearance inotuzumabu ozogamicinu snížena.

Porucha funkce ledvin

U pacientů s poruchou funkce ledvin nebyly provedeny žádné formální farmakokinetické studie inotuzumabu ozogamicinu.

V populační farmakokinetické analýze zahrnující 765 pacientů byla clearance inotuzumabu ozogamicinu u pacientů s lehkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 60-89 ml/min; $n = 237$), středně těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 30-59 ml/min; $n = 122$) nebo těžkou poruchou funkce ledvin (CL_{cr} 15-29 ml/min; $n = 4$) obdobná jako u pacientů s normální renální funkcí ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; $n = 402$) (viz bod 4.2). Inotuzumab ozogamicin nebyl hodnocen u pacientů s terminálním stadiem renálního onemocnění (viz bod 4.2).

Pediatrická populace

Při doporučené dávce pro dospělé byl medián expozice u pediatrických pacientů s ALL (ve věku ≥ 1 a < 18 let) o 25 % vyšší než u dospělých. Klinická relevance zvýšené expozice není známa.

Srdeční elektrofyziologie

Farmakokinetická/farmakodynamická analýza naznačila vztah mezi zvýšením sérových koncentrací inotuzumabu ozogamicinu a prodloužením QTc intervalů u pacientů s ALL a pacientů s non-Hodgkinovým lymfomem (NHL). Medián (horní hranice 95% CI) změny QTcF při supratherapeutické koncentraci C_{max} činil 3,87 ms (7,54 ms).

V randomizované klinické studii u pacientů s relabující nebo refrakterní ALL (studie 1) bylo maximální zvýšení QTcF o ≥ 30 ms oproti počáteční hodnotě naměřeno u 30/162 (19 %) pacientů v ramenu s inotuzumabem ozogamicinem a u 18/124 (15 %) pacientů v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře. Maximální zvýšení QTcF o ≥ 60 ms oproti počáteční hodnotě bylo u 4/162 (3 %) pacientů v ramenu s inotuzumabem ozogamicinem a u 3/124 (2 %) pacientů v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře. Zvýšení QTcF o > 450 ms bylo pozorováno u 26/162 (16 %) pacientů v ramenu s inotuzumabem ozogamicinem a u 12/124 (10 %) pacientů v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře. Zvýšení QTcF o > 500 ms nebylo pozorováno u žádného pacienta v ramenu s inotuzumabem ozogamicinem a bylo zjištěno u 1/124 (1 %) pacientů v ramenu s chemoterapií dle volby zkoušejícího lékaře (viz bod 4.8).

5.3 Předklinické údaje vztahující se k bezpečnosti

Toxicita po opakovaném podávání

Primární cílové orgány u zvířat zahrnovaly játra, kostní dřeň a lymfatické orgány se souvisejícími hematologickými změnami, ledviny a nervový systém. Mezi další pozorované změny patřily účinky na samčí a samičí reprodukční orgány (viz níže) a preneoplastické a neoplastické jaterní léze (viz níže). Většina účinků byla reverzibilní nebo částečně reverzibilní s výjimkou účinků na játra a nervový systém. Význam ireverzibilních účinků u zvířat pro člověka je nejistý.

Genotoxicita

Inotuzumab ozogamicin měl *in vivo* klastogenní účinky na kostní dřeň u myších samců. Toto zjištění je konzistentní se známou indukci zlomů DNA vyvolanou kalicheamicinem. N-acetyl-gama-kalicheamicin dimethylhydrazid (cytotoxická látka uvolňovaná z inotuzumabu ozogamicinu) byl mutagenní v *in vitro* testu bakteriálních reverzních mutací (Ames).

Kancerogenní potenciál

Oficiální studie kancerogenity s inotuzumabem ozogamicinem nebyly provedeny. Ve studiích toxicity se u potkanů přibližně po 0,3násobku klinické expozice u člověka podle AUC rozvinula hyperplazie oválných buněk, změněná hepatocelulární ložiska a hepatocelulární adenomy v játrech. U 1 opice byla

zjištěna změna hepatocelulárního ložiska přibližně po 3,1násobku klinické expozice u člověka podle AUC na konci 26týdenního období podávání. Relevance těchto u zvířat zjištěných účinků pro člověka je nejistá.

Reprodukční toxicita

Podání inotuzumabu ozogamicinu samicím potkanů v dávce toxické pro matku (přibližně 2,3násobek klinické expozice u člověka podle AUC) před pářením nebo v průběhu prvního týdne gestace vedlo k embryofetální toxicitě, včetně zvýšené resorpce a nižší životaschopnosti embryí. Dávka toxická pro matku (přibližně 2,3násobek klinické expozice u člověka podle AUC) rovněž vedla k retardaci růstu plodu, včetně nižší hmotnosti plodů a opožděné osifikaci skeletu. Mírná retardace růstu plodu se u potkanů vyskytovala také přibližně po 0,4násobku klinické expozice u člověka podle AUC (viz bod 4.6).

Na základě neklinických nálezů se má za to, že inotuzumab ozogamicin má potenciál poškodit reprodukční funkci a fertilitu u mužů i žen (viz bod 4.6). Zjištěné účinky na reprodukční systém samic potkanů a opic ve studiích toxicity po opakovaném podávání zahrnovaly atrofii vaječnicků, dělohy, vaginy a prsní žlázy. Hladina bez pozorovaného nežádoucího účinku (NOAEL) z hlediska účinků na reprodukční orgány u samic potkanů a opic byla přibližně 2,2násobek, respektive 3,1násobek klinické expozice u člověka podle AUC. Zjištěné účinky na reprodukční systém potkaních samců ve studiích toxicity po opakovaném podávání zahrnovaly degeneraci varlat spojenou s hypospermií a atrofií prostaty a semenných váčků. Hladina NOAEL nebyla zjištěna pro účinky na samčí reprodukční orgány, které byly pozorovány přibližně při 0,3násobku klinické expozice u člověka podle AUC.

6. FARMACEUTICKÉ ÚDAJE

6.1 Seznam pomocných látek

Sacharosa
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Trometamol

6.2 Inkompatibility

Studie kompatibility nejsou k dispozici, a proto nesmí být tento léčivý přípravek mísen s jinými léčivými přípravky s výjimkou těch, které jsou uvedeny v bodě 6.6.

6.3 Doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

5 let.

Rekonstituovaný roztok

Přípravek BESPONSA neobsahuje žádné bakteriostatické konzervační látky. Rekonstituovaný roztok se musí použít okamžitě. Pokud nelze rekonstituovaný roztok použít okamžitě, může být po dobu až 4 hodin uchováván v chladničce (2 °C - 8 °C). Chraňte před světlem a mrazem.

Náředěný roztok

Náředěný roztok se musí použít okamžitě nebo uchovávat při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny. Chraňte před světlem a mrazem.

6.4 Zvláštní opatření pro uchovávání

Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.

Podmínky uchovávání po rekonstituci a ředění jsou uvedeny v bodě 6.3.

6.5 Druh obalu a obsah balení

Injekční lahvička z jantarově hnědého skla třídy I s chlorobutylovou pryžovou zátkou a uzávěrem s odtrhovacím víčkem a obsahující 1 mg prášku.

Krabička obsahuje 1 injekční lahvičku.

6.6 Zvláštní opatření pro likvidaci přípravku a pro zacházení s ním

Návod k rekonstituci, ředění a podání

Při rekonstituci a ředění používejte vhodnou aseptickou techniku. Inotuzumab ozogamicin (o hustotě 1,02 g/ml při teplotě 20 °C) je citlivý na světlo a v průběhu rekonstituce, ředění a podávání musí být chráněn před ultrafialovým světlem.

Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny.

Rekonstituce

- Vypočítejte dávku (mg) a potřebný počet injekčních lahviček přípravku BESPONSA.
- Jednorázový roztok 0,25 mg/ml přípravku BESPONSA získáte rekonstitucí jedné 1mg injekční lahvičky ve 4 ml vody pro injekci.
- Rozpuštění můžete urychlit jemným kroužením injekční lahvičkou. Roztokem netřepejte.
- Zkontrolujte, zda rekonstituovaný roztok nezměnil barvu a neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně zakalený, bezbarvý a především bez viditelných cizorodých částic. Pokud jsou v roztoku patrné pevné částice nebo změna barvy, nepoužívejte jej.
- Přípravek BESPONSA neobsahuje žádné bakteriostatické konzervační látky. Rekonstituovaný roztok se musí použít okamžitě. Pokud nelze rekonstituovaný roztok použít okamžitě, může být uchovávan v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu až 4 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.

Ředění

- Vypočítejte požadovaný objem rekonstituovaného roztoku, který je potřeba pro dávku odpovídající ploše povrchu těla pacienta. Pomocí injekční stříkačky natáhněte tento objem z injekční lahvičky (injekčních lahviček). Chraňte před světlem. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.
- Rekonstituovaný roztok přidejte do infuzní nádoby s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na celkový jmenovitý objem 50 ml. Výsledná koncentrace musí být v rozsahu 0,01 a 0,1 mg/ml. Chraňte před světlem. Doporučuje se infuzní nádoba vyrobená z polyvinylchloridu (PVC) (obsahující nebo neobsahující di-2-ethylhexyl ftalát [DEHP]), polyolefinu (polypropylen a/nebo polyethylen) nebo ethylvinylacetátu (EVA).
- Naředěný roztok promíchejte jemným otáčením infuzní nádoby. Roztokem netřepejte.
- Naředěný roztok se musí použít okamžitě, uchovávat při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny. Chraňte před světlem a mrazem.

Podání

- Pokud se naředěný roztok uchovává v chladničce (2 °C - 8 °C), musí se před podáním nechat stát při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) po dobu přibližně 1 hodiny.
- Naředěný roztok se nemusí filtrovat. Pokud se však naředěný roztok filtruje, doporučují se filtry na bázi polyethersulfonu (PES), polyvinylidenfluoridu (PVDF) nebo hydrofilního polysulfonu (HPS). Nepoužívejte filtry vyrobené z nylonu nebo směsi esterů celulózy (MCE).
- Během infuze chraňte intravenózní vak před světlem pomocí krytí blokujícího ultrafialové záření (např. jantarově hnědé, tmavě hnědé nebo zelené vaky nebo hliníková fólie). Infuzní set před světlem chráněný být nemusí.
- Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí 50 ml/h při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C). Chraňte před světlem. Doporučují se infuzní sety vyrobené z PVC (obsahující nebo neobsahující DEHP), polyolefinu (polypropylenu a/nebo polyethylenu) nebo polybutadienu.

Přípravek BESPONSA se nesmí mísit s dalšími léčivými přípravky, ani se nesmí společně podávat v jedné infuzi.

V tabulce 8 jsou uvedeny doby a podmínky uchovávání pro rekonstituci, ředění a podávání přípravku BESPONSA.

Tabulka 8. Doby a podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného roztoku přípravku BESPONSA

| ← Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání ≤ 8 hodin ^a → | | |
|--|--|---|
| Rekonstituovaný roztok | Naředěný roztok | |
| | Po zahájení ředění | Podání |
| Rekonstituovaný roztok použijte okamžitě nebo po jeho uchování v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu až 4 hodin. Chraňte před světlem. Chraňte před mrazem. | Naředěný roztok použijte okamžitě nebo po jeho uchování při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny. Chraňte před světlem. Chraňte před mrazem. | Pokud se naředěný roztok uchovává v chladničce (2 °C - 8 °C), umístěte jej do pokojové teploty (20 °C - 25 °C) přibližně 1 hodinu před podáním. Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí 50 ml/h při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C). Chraňte před světlem. |

^a Doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny.

Likvidace

Přípravek BESPONSA je určen pouze k jednorázovému použití.

Veškerý nepoužitý léčivý přípravek nebo odpad musí být zlikvidován v souladu s místními požadavky.

7. DRŽITEL ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

8. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ REGISTRAČNÍ ČÍSLA

EU/1/17/1200/001

9. DATUM PRVNÍ REGISTRACE/PRODLOUŽENÍ REGISTRACE

Datum první registrace: 29. června 2017

Datum posledního prodloužení registrace: 16. února 2022

10. DATUM REVIZE TEXTU

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>.

PŘÍLOHA II

- A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ**
- B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ**
- C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE**
- D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU**

A. VÝROBCE BIOLOGICKÉ LÉČIVÉ LÁTKY A VÝROBCE ODPOVĚDNÝ ZA PROPOUŠTĚNÍ ŠARŽÍ

Název a adresa výrobce biologické léčivé látky

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

Název a adresa výrobce odpovědného za propouštění šarží

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

B. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ VÝDEJE A POUŽITÍ

Výdej léčivého přípravku je vázán na lékařský předpis s omezením (viz příloha I: Souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

C. DALŠÍ PODMÍNKY A POŽADAVKY REGISTRACE

• Pravidelně aktualizované zprávy o bezpečnosti (PSUR)

Požadavky pro předkládání PSUR pro tento léčivý přípravek jsou uvedeny v seznamu referenčních dat Unie (seznam EURD) stanoveném v čl. 107c odst. 7 směrnice 2001/83/ES a jakékoli následné změny jsou zveřejněny na evropském webovém portálu pro léčivé přípravky.

D. PODMÍNKY NEBO OMEZENÍ S OHLEDEM NA BEZPEČNÉ A ÚČINNÉ POUŽÍVÁNÍ LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

• Plán řízení rizik (RMP)

Držitel rozhodnutí o registraci (MAH) uskuteční požadované činnosti a intervence v oblasti farmakovigilance podrobně popsané ve schváleném RMP uvedeném v modulu 1.8.2 registrace a ve veškerých schválených následných aktualizacích RMP.

Aktualizovaný RMP je třeba předložit:

- na žádost Evropské agentury pro léčivé přípravky,
- při každé změně systému řízení rizik, zejména v důsledku obdržení nových informací, které mohou vést k významným změnám poměru přínosů a rizik, nebo z důvodu dosažení významného milníku (v rámci farmakovigilance nebo minimalizace rizik).

PŘÍLOHA III
OZNAČENÍ NA OBALU A PŘÍBALOVÁ INFORMACE

A. OZNAČENÍ NA OBALU

ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA VNĚJŠÍM OBALU

VNĚJŠÍ KRABÍČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU

BESPONSA 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
inotuzumabum ozogamicinum

2. OBSAH LÉČIVÉ LÁTKY / LÉČIVÝCH LÁTEK

Jedna injekční lahvička obsahuje inotuzumabum ozogamicinum 1 mg.
Po rekonstituci obsahuje jedna injekční lahvička inotuzumabum ozogamicinum 0,25 mg/ml.

3. SEZNAM POMOCNÝCH LÁTEK

Sacharosa
Polysorbát 80
Chlorid sodný
Trometamol

4. LÉKOVÁ FORMA A OBSAH BALENÍ

Prášek pro koncentrát pro infuzní roztok
1 injekční lahvička
1 mg

5. ZPŮSOB A CESTA/CESTY PODÁNÍ

Před použitím si přečtěte příbalovou informaci.
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.
Pouze k jednorázovému použití.

6. ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, ŽE LÉČIVÝ PŘÍPRAVEK MUSÍ BÝT UCHOVÁVÁN MIMO DOHLED A DOSAH DĚTÍ

Uchovávejte mimo dohled a dosah dětí.

7. DALŠÍ ZVLÁŠTNÍ UPOZORNĚNÍ, POKUD JE POTŘEBNÉ

8. POUŽITELNOST

EXP

9. ZVLÁŠTNÍ PODMÍNKY PRO UCHOVÁVÁNÍ

Uchovávejte v chladničce.

Chraňte před mrazem.

Uchovávejte v původní krabici, aby byl přípravek chráněn před světlem.

10. ZVLÁŠTNÍ OPATŘENÍ PRO LIKVIDACI NEPOUŽITÝCH LÉČIVÝCH PŘÍPRAVKŮ NEBO ODPADU Z NICH, POKUD JE TO VHODNÉ

11. NÁZEV A ADRESA DRŽITELE ROZHODNUTÍ O REGISTRACI

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

12. REGISTRAČNÍ ČÍSLO/ČÍSLA

EU/1/17/1200/001

13. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

14. KLASIFIKACE PRO VÝDEJ

15. NÁVOD K POUŽITÍ

16. INFORMACE V BRAILLOVĚ PÍSMU

Nevyžaduje se – odůvodnění přijato.

17. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – 2D ČÁROVÝ KÓD

2D čárový kód s jedinečným identifikátorem.

18. JEDINEČNÝ IDENTIFIKÁTOR – DATA ČITELNÁ OKEM

PC
SN
NN

MINIMÁLNÍ ÚDAJE UVÁDĚNÉ NA MALÉM VNITŘNÍM OBALU

INJEKČNÍ LAHVIČKA

1. NÁZEV LÉČIVÉHO PŘÍPRAVKU A CESTA PODÁNÍ

BESPONSA 1 mg prášek pro koncentrát
inotuzumabum ozogamicinum
Intravenózní podání po rekonstituci a naředění.

2. ZPŮSOB PODÁNÍ

Pouze k jednorázovému použití.

3. POUŽITELNOST

EXP

4. ČÍSLO ŠARŽE

č.š.:

5. OBSAH UDANÝ JAKO HMOTNOST, OBJEM NEBO POČET

6. JINÉ

B. PŘÍBALOVÁ INFORMACE

Příbalová informace: informace pro uživatele

BESPONSA 1 mg prášek pro koncentrát pro infuzní roztok inotuzumabum ozogamicinum

Přečtěte si pozorně celou příbalovou informaci dříve, než začnete tento přípravek používat, protože obsahuje pro Vás důležité údaje.

- Ponechte si příbalovou informaci pro případ, že si ji budete potřebovat přečíst znovu.
- Máte-li jakékoli další otázky, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.
- Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Viz bod 4.

Co naleznete v této příbalové informaci

1. Co je přípravek BESPONSA a k čemu se používá
2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek BESPONSA podán
3. Jak se přípravek BESPONSA podává
4. Možné nežádoucí účinky
5. Jak přípravek BESPONSA uchovávat
6. Obsah balení a další informace

1. Co je přípravek BESPONSA a k čemu se používá

Léčivou látkou přípravku BESPONSA je inotuzumab ozogamicin. Ten patří do skupiny léků, které cílí na nádorové buňky. Tyto léky se označují jako cytostatika.

Přípravek BESPONSA se používá k léčbě dospělých s akutní lymfoblastickou leukemií. Akutní lymfoblastická leukemie je rakovina krve, kdy máte příliš mnoho bílých krvinek. Přípravek BESPONSA je určen k léčbě akutní lymfoblastické leukemie u dospělých pacientů, kteří již dříve vyzkoušeli jiné léčby a u nichž tyto léčby selhaly.

Přípravek BESPONSA působí tak, že se přichytí na buňky nesoucí bílkovinu zvanou CD22. Buňky lymfoblastické leukemie tuto bílkovinu nesou. Po přichycení na buňku lymfoblastické leukemie do ní tento lék vpraví látku, která zasahuje do buněčné DNA a nakonec způsobí smrt buňky.

2. Čemu musíte věnovat pozornost, než Vám bude přípravek BESPONSA podán

Nepoužívejte přípravek BESPONSA, jestliže

- jste alergický(á) na inotuzumab ozogamicin nebo na kteroukoli další složku tohoto přípravku (uvedenou v bodě 6).
- jste v minulosti prodělal(a) závažnou venookluzivní nemoc (nemoc, při níž dochází k poškození krevních cév v játrech a jejich ucpaní krevními sraženinami), která byla potvrzena nebo stále probíhá.
- máte závažné a stále probíhající onemocnění jater, např. cirhózou (nemoc, při které játra nejsou kvůli dlouhodobému poškození schopna své normální funkce), nodulární regenerativní hyperplazii (nemoc, která se projevuje známkami a příznaky portální hypertenze, kterou může způsobit chronické užívání léků), aktivní hepatitidou (nemoc charakteristická zánětem jater).

Upozornění a opatření

Porad'te se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou před podáním přípravku BESPONSA, jestliže:

- jste v minulosti měl(a) problémy s játry nebo onemocnění jater nebo se u Vás objeví známky a příznaky závažné nemoci zvané venookluzivní choroba jater, při níž dochází k poškození krevních cév v játrech a jejich ucpaní krevními sraženinami. Venookluzivní nemoc může vést k úmrtí a je spojená s rychlým přírůstkem tělesné hmotnosti, bolestí v pravé horní části břicha, zvětšením velikosti jater, hromaděním tekutin způsobujícím otok břicha a zvýšením hladin bilirubinu a/nebo jaterních enzymů v krevních testech (což může mít za následek žlutou barvu kůže a očí). Toto onemocnění se může objevit v průběhu léčby přípravkem BESPONSA nebo po následné transplantaci kmenových buněk, což je zákrok, při kterém jsou do Vašeho krevního řečiště vpraveny kmenové buňky jiné osoby (tj. buňky, ze kterých budou vznikat nové krvinky). Tento zákrok může být proveden, pokud Vaše onemocnění vykazuje kompletní odpověď na léčbu;
- máte známky nebo příznaky nízkého počtu krvinek, kterým se říká neutrofilů (někdy je doprovázeno horečkou), červených krvinek, bílých krvinek, lymfocytů nebo nízkého počtu krevních destiček; mezi tyto známky a příznaky patří rozvoj infekce nebo horečky, snadná tvorba modřin nebo pravidelné krvácení z nosu;
- jste během infuze přípravku BESPONSA nebo krátce po jejím ukončení měl(a) známky a příznaky reakce spojené s podáváním infuze, jako jsou horečka a zimnice nebo dýchací obtíže;
- jste během infuze přípravku BESPONSA nebo krátce po jejím ukončení měl(a) známky a příznaky syndromu nádorového rozpadu, který může být spojen s příznaky postihujícími žaludek a střeva (například pocit na zvracení, zvracení, průjem), srdce (například změny rytmu), ledviny (například snížený objem moči, krev v moči) a nervy a svalstvo (například svalové křeče, slabost, křeče).
- jste v minulosti měl(a) prodloužení QT intervalu nebo k němu máte sklony (jedná se o změnu v elektrické aktivitě srdce, která může způsobovat závažné nepravidelnosti v srdečním rytmu), užíváte léky, o nichž je známo, že prodlužují QT interval, a/nebo máte abnormální hladiny elektrolytů (např. vápníku, hořčíku, draslíku).
- máte zvýšené hladiny enzymů amylázy nebo lipázy, což může být známkou potíží se slinivkou břišní nebo játry a žlučníkem nebo žlučovodem.

Neprodleně informujte svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestru, pokud otěhotníte během období léčby přípravkem BESPONSA a po dobu až 8 měsíců od konce léčby.

Lékař Vám bude provádět pravidelné krevní testy, aby sledoval krevní obraz během léčby přípravkem BESPONSA. Viz také bod 4.

V průběhu léčby a zejména v několika prvních dnech po jejím zahájení může u Vás dojít k závažnému poklesu počtu bílých krvinek (neutropenie), což může být doprovázeno horečkou (febrilní neutropenie).

V průběhu léčby a zejména v několika prvních dnech po jejím zahájení může u Vás dojít ke zvýšení hladiny jaterních enzymů. Během léčby přípravkem BESPONSA Vám bude lékař pravidelně provádět krevní testy, aby mohl sledovat jaterní enzymy.

Léčba přípravkem BESPONSA může prodloužit QT interval (změna elektrické aktivity srdce, která může způsobit závažné nepravidelnosti srdečního rytmu). Lékař Vám před podáním první dávky přípravku BESPONSA provede elektrokardiogram (EKG) a krevní testy k měření elektrolytů (např. vápníku, hořčíku, draslíku) a tyto testy bude opakovat během léčby. Viz bod 4.

Lékař bude také sledovat známky a příznaky syndromu nádorového rozpadu po podání přípravku BESPONSA. Viz také bod 4.

Děti a dospívající

Přípravek BESPONSA se nemá používat u dětí a dospívajících do 18 let, protože dostupné údaje z této populace jsou omezené.

Další léčivé přípravky a přípravek BESPONSA

Informujte svého lékaře nebo lékárníka o všech lécích, které užíváte, které jste v nedávné době užíval(a) nebo které možná budete užívat. Stejně postupujte v případě léků dostupných bez lékařského předpisu a rostlinných přípravků.

Těhotenství, kojení a plodnost

Pokud jste těhotná nebo kojíte, domníváte se, že můžete být těhotná, nebo plánujete otěhotnět, poraďte se se svým lékařem nebo zdravotní sestrou dříve, než začnete tento přípravek používat.

Antikoncepce

Musíte předejít otěhotnění či početí dítěte. Ženy musí během léčby a nejméně 8 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci. Muži musí během léčby a nejméně 5 měsíců po poslední dávce používat účinnou antikoncepci.

Těhotenství

Účinky přípravku BESPONSA u těhotných žen nejsou známy, vzhledem k mechanismu účinku může přípravek BESPONSA poškodit Vaše nenarozené dítě. Přípravek BESPONSA smíte v těhotenství použít pouze tehdy, když se lékař domnívá, že tento lék je pro Vás nejlepší.

Neprodleně kontaktujte svého lékaře, jestliže během období léčby tímto přípravkem otěhotníte nebo přivedete partnerku do jiného stavu.

Plodnost

Muži i ženy mají před léčbou vyhledat pomoc za účelem zachování plodnosti.

Kojení

Jestliže potřebujete léčbu přípravkem BESPONSA, musíte během léčby a nejméně 2 měsíce po jejím ukončení přestat kojit. Poradte se se svým lékařem.

Řízení dopravních prostředků a obsluha strojů

Jestliže pociťujete neobvyklou únavu (to je velmi častý nežádoucí účinek přípravku BESPONSA), neměl(a) byste řídit dopravní prostředky ani obsluhovat stroje.

Přípravek BESPONSA obsahuje sodík

Tento léčivý přípravek obsahuje méně než 1 mmol (23 mg) sodíku v 1 mg inotuzumabu ozogamicinu, to znamená, že je v podstatě „bez sodíku“.

3. Jak se přípravek BESPONSA podává

Vždy používejte tento přípravek přesně podle pokynů svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry. Pokud si nejste jistý(á), poraďte se se svým lékařem, lékárníkem nebo zdravotní sestrou.

Jak se přípravek BESPONSA podává

- Lékař Vám určí správnou dávku.
- Lékař nebo zdravotní sestra Vám bude přípravek BESPONSA podávat kapačkou do žíly (intravenózní infuzí), což potrvá 1 hodinu.
- Každý týden se podává jedna dávka a léčebný cyklus představuje 3 dávky.

- Jestliže lék zabírá dobře a máte podstoupit transplantaci kmenových buněk (viz bod 2), můžete dostat 2 nebo maximálně 3 cykly léčby.
- Jestliže lék zabírá dobře, ale nemáte podstoupit transplantaci kmenových buněk (viz bod 2), můžete dostat maximálně 6 cyklů léčby.
- Jestliže do 3. cyklu nebudete na lék odpovídat, bude Vaše léčba zastavena.
- Jestliže se u Vás objeví určité nežádoucí účinky, může Vám lékař změnit dávku, přerušit nebo zcela ukončit léčbu přípravkem BESPONSA.
- Na základě Vaší odpovědi na léčbu Vám lékař může snížit dávku.
- Během léčby přípravkem BESPONSA Vám bude lékař provádět krevní testy, aby mohl kontrolovat nežádoucí účinky a Vaši odpověď na léčbu.

Máte-li jakékoli další otázky týkající se používání tohoto přípravku, zeptejte se svého lékaře, lékárníka nebo zdravotní sestry.

Léčivé přípravky podávané před podáním přípravku BESPONSA

Před léčbou přípravkem BESPONSA dostanete další léčivé přípravky (premedikaci), které pomohou zmírnit reakce na infuzi a další možné nežádoucí účinky. Tyto přípravky mohou zahrnovat kortikosteroidy (např. dexamethason), antipyretika (léky na snížení horečky) a antihistaminika (léky na zmírnění alergických reakcí).

Před léčbou přípravkem BESPONSA Vám mohou být podány léky a dostatek tekutin (hydratace) k zabránění výskytu syndromu nádorového rozpadu. Syndrom nádorového rozpadu je spojen s řadou příznaků postihujících žaludek a střeva (například pocit na zvracení, zvracení, průjem), srdce (například změny rytmu), ledviny (například snížený objem moči, krev v moči) a nervy a svalstvo (například svalové křeče, slabost, křeče).

4. Možné nežádoucí účinky

Podobně jako všechny léky může mít i tento přípravek nežádoucí účinky, které se ale nemusí vyskytnout u každého. Některé z těchto nežádoucí účinků mohou být závažné.

Neprodleně informujte svého lékaře, pokud se u Vás vyskytnou známky a příznaky kteréhokoli z následujících závažných nežádoucích účinků:

- reakce spojená s podáváním infuze (viz bod 2); mezi známky a příznaky patří horečka a zimnice nebo problémy s dýcháním během infuze přípravku BESPONSA nebo krátce poté;
- venookluzivní choroba jater (viz bod 2); mezi známky a příznaky patří rychlý přírůstek tělesné hmotnosti, bolest v pravé horní části břicha, zvětšení velikosti jater, hromadění tekutin způsobující otok břicha a zvýšení hladin bilirubinu a/nebo jaterních enzymů (což může mít za následek žlutou barvu kůže a očí);
- nízký počet krvinek, kterým se říká neutrofily (někdy bývá doprovázeno horečkou), červených krvinek, bílých krvinek, lymfocytů nebo nízký počet krevních destiček (viz bod 2); mezi známky a příznaky patří rozvoj infekce nebo horečky, snadná tvorba modřin nebo pravidelné krvácení z nosu;
- syndrom nádorového rozpadu (viz bod 2); může být spojen s řadou příznaků v oblasti žaludku a střev (např. pocit na zvracení, zvracení, průjem), srdce (např. změny rytmu), ledvin (např. snížená tvorba moči, krev v moči) a nervů a svalů (např. svalové křeče, slabost, křeče);
- prodloužení QT intervalu (viz bod 2); mezi známky a příznaky patří změna v elektrické aktivitě srdce, která může vést k závažným nepravidlostem v srdečním rytmu; Informujte svého lékaře, pokud máte příznaky, jako je závrať, točení hlavy nebo mdloby.

Další nežádoucí účinky mohou zahrnovat:

Velmi časté: mohou postihnout více než 1 osobu z 10

- Infekce
- Snížený počet bílých krvinek, což může vést k celkové slabosti a sklonu k rozvoji infekcí
- Snížený počet lymfocytů (typ bílých krvinek), což může mít za následek sklon k rozvoji infekcí
- Snížený počet červených krvinek, což může vést k únavě a dušnosti
- Snížená chuť k jídlu
- Bolest hlavy
- Krvácení
- Bolest břicha
- Zvracení
- Průjem
- Pocit na zvracení
- Zánět úst
- Zácpa
- Zvýšená hladina bilirubinu, což může vést ke žloutnutí kůže, očí a dalších tkání
- Horečka
- Zimnice
- Únava
- Vysoké hladiny jaterních enzymů v krvi (což může ukazovat na poškození jater)

Časté mohou postihnout až 1 osobu z 10

- Snížení počtu různých typů krvinek
- Nadměrná hladina kyseliny močové v krvi
- Nadměrné hromadění tekutiny v oblasti břicha
- Otok v oblasti břicha
- Změny srdečního rytmu (mohou být patrné na elektrokardiogramu)
- Abnormálně vysoké hladiny amylázy v krvi (enzym potřebný k trávení a přeměně škrobu na cukry)
- Abnormálně vysoké hladiny lipázy (enzymu, který je potřeba ke zpracování tuků z potravy) v krvi
- Hypersenzitivita

Hlášení nežádoucích účinků

Pokud se u Vás vyskytne kterýkoli z nežádoucích účinků, sdělte to svému lékaři, lékárníkovi nebo zdravotní sestře. Stejně postupujte v případě jakýchkoli nežádoucích účinků, které nejsou uvedeny v této příbalové informaci. Nežádoucí účinky můžete hlásit také přímo prostřednictvím **národního systému hlášení nežádoucích účinků** uvedeného v [Dodatku V](#). Nahlášením nežádoucích účinků můžete přispět k získání více informací o bezpečnosti tohoto přípravku.

5. Jak přípravek BESPONSA uchovávat

Uchovávejte tento přípravek mimo dohled a dosah dětí.

Nepoužívejte tento přípravek po uplynutí doby použitelnosti uvedené na štítku injekční lahvičky a krabičky za EXP. Doba použitelnosti se vztahuje k poslednímu dni uvedeného měsíce.

Neotevřená injekční lahvička

- Uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C).
- Uchovávejte v původní krabičce, aby byl přípravek chráněn před světlem.
- Chraňte před mrazem.

Rekonstituovaný roztok

- Použijte okamžitě nebo uchovávejte v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu až 4 hodin.
- Chraňte před světlem.
- Chraňte před mrazem.

Naředěný roztok

- Použijte okamžitě nebo uchovávejte při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny.
- Chraňte před světlem.
- Chraňte před mrazem.

Tento přípravek je třeba před podáním vizuálně zkontrolovat, zda nezměnil barvu a neobsahuje pevné částice. Pokud zpozorujete pevné částice nebo změnu barvy, přípravek nepoužívejte.

Nevyhazujte žádné léčivé přípravky do odpadních vod nebo domácího odpadu. Zeptejte se svého lékaře, jak naložit s přípravky, které již nepoužíváte. Tato opatření pomáhají chránit životní prostředí.

6. Obsah balení a další informace

Co přípravek BESPONSA obsahuje

- Léčivou látkou je inotuzumabum ozogamicinum. Jedna injekční lahvička obsahuje inotuzumabum ozogamicinum 1 mg. Jeden ml roztoku po rekonstituci obsahuje inotuzumabum ozogamicinum 0,25 mg.
- Dalšími složkami jsou sacharóza, polysorbát 80, chlorid sodný a trometamol (viz bod 2).

Jak přípravek BESPONSA vypadá a co obsahuje toto balení

Přípravek BESPONSA je prášek pro koncentrát pro infuzní roztok (prášek pro koncentrát). Balení přípravku BESPONSA obsahuje:

- 1 skleněnou injekční lahvičku s bílým až téměř bílým lyofilizovaným koláčem nebo práškem.

Držitel rozhodnutí o registraci

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

Výrobce

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

Další informace o tomto přípravku získáte u místního zástupce držitele rozhodnutí o registraci:

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

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

България

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

Česká republika

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

Danmark

Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Deutschland

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

Eesti

Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Ελλάδα

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

España

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

France

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

Hrvatska

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

Ireland

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

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

Κύπρος

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

Magyarország

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

Malta

Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Nederland

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

Norge

Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Österreich

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

Polska

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

Portugal

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

România

Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

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

Suomi/Finland

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

Sverige

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā

Tel: + 371 670 35 775

Tato příbalová informace byla naposledy revidována

Další zdroje informací

Podrobné informace o tomto léčivém přípravku jsou k dispozici na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky <http://www.ema.europa.eu>. Na těchto stránkách naleznete též odkazy na další webové stránky týkající se vzácných onemocnění a jejich léčby.

Na webových stránkách Evropské agentury pro léčivé přípravky je tato příbalová informace k dispozici ve všech úředních jazycích EU/EHP.

Následující informace jsou určeny pouze pro zdravotnické pracovníky. Kompletní informace o dávkování a úpravách dávky najdete v souhrnu údajů o přípravku.

Způsob podání

Přípravek BESPONSA je určen k intravenóznímu podání. Infuze se musí podávat po dobu 1 hodiny.

Nepodávejte přípravek BESPONSA jako intravenózní rychlou nebo bolusovou injekci.

Přípravek BESPONSA se musí před podáním rekonstituovat a naředit.

Přípravek BESPONSA se podává v 3týdenních nebo 4týdenních cyklech.

U pacientů podstupujících transplantaci hematopoetických kmenových buněk (HSCT) je doporučena délka léčby 2 cykly. Třetí cyklus lze zvážit u těch pacientů, kteří po 2 cyklech nedosáhnou CR/CRi a negativního MRD. U pacientů, kteří nepodstupují HSCT, lze podat maximálně 6 cyklů. U všech pacientů, kteří během 3 cyklů nedosáhnou CR/CRi, se má léčba ukončit (viz souhrn údajů o přípravku, bod 4.2).

V níže uvedené tabulce jsou uvedeny doporučené režimy dávkování.

Doporučená celková dávka v prvním cyklu je pro všechny pacienty 1,8 mg/m² na cyklus, podávaná ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²). Délka trvání 1. cyklu je 3 týdny, lze ji však prodloužit na 4 týdny, pokud pacient dosáhne CR nebo CRi a/nebo je to potřeba pro zotavení pacienta z toxicity.

Doporučená celková dávka v následných cyklech je 1,5 mg/m² na cyklus, podávaná ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,5 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) u pacientů, kteří dosáhli CR/CRi, nebo 1,8 mg/m² na cyklus, podávaná ve 3 dílčích dávkách 1. den (0,8 mg/m²), 8. den (0,5 mg/m²) a 15. den (0,5 mg/m²) u pacientů, kteří nedosáhli CR/CRi. Následné cykly trvají 4 týdny.

Režim dávkování pro 1. cyklus a následné cykly v závislosti na odpovědi na léčbu

| | 1. den | 8. den ^a | 15. den ^a |
|---|---------------------|---------------------|----------------------|
| Režim dávkování pro 1. cyklus | | | |
| Všichni pacienti: | | | |
| Dávka (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Délka cyklu | 21 dní ^b | | |
| Režim dávkování pro následné cykly v závislosti na odpovědi na léčbu | | | |
| Pacienti, kteří dosáhli CR nebo CRi: | | | |
| Dávka (mg/m ²) | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Délka cyklu | 28 dní ^c | | |
| Pacienti, kteří nedosáhli CR ani CRi: | | | |
| Dávka (mg/m ²) | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Délka cyklu | 28 dní ^c | | |

Zkratky: ANC = absolutní počet neutrofilů; CR = kompletní remise; CRi = kompletní remise s neúplnou obnovou hematologických parametrů.

^a +/-2 dny (udržujte odstup mezi dávkami minimálně 6 dní).

^b U pacientů, kteří dosáhli CR/CRi, a/nebo je to potřeba pro zotavení pacienta z toxicity, lze cyklus prodloužit až na 28 dní (tj. 7denní období bez léčby začíná 21. den).

^c CR je definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni a nepřítomnost leukemických blastů v periferní krvi, úplné obnovení periferního krevního obrazu (trombocyty $\geq 100 \times 10^9/l$ a ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) a úprava jakéhokoli extramedulárního onemocnění.

^d CRi je definována jako < 5 % blastů v kostní dřeni a nepřítomnost leukemických blastů v periferní krvi, neúplné obnovení periferního krevního obrazu (trombocyty $< 100 \times 10^9/l$ a/nebo ANC $< 1 \times 10^9/l$) a úprava jakéhokoli extramedulárního onemocnění.

^e 7denní období bez léčby začíná 21. den.

Návod k rekonstituci, ředění a podání

Při rekonstituci a ředění použijte vhodnou aseptickou techniku. Inotuzumab ozogamicin (o hustotě 1,02 g/ml při teplotě 20 °C) je citlivý na světlo a v průběhu rekonstituce, ředění a podávání musí být chráněn před ultrafialovým světlem.

Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny.

Rekonstituce:

- Vypočtete dávku (mg) a potřebný počet injekčních lahviček přípravku BESPONSA.
- Jednorázový roztok 0,25 mg/ml přípravku BESPONSA získáte rekonstitucí jedné 1mg injekční lahvičky ve 4 ml vody pro injekci.
- Rozpuštění můžete urychlit jemným kroužením injekční lahvičkou. Roztokem netřepejte.
- Zkontrolujte, zda rekonstituovaný roztok nezměnil barvu a neobsahuje pevné částice. Rekonstituovaný roztok musí být čirý až mírně zakalený, bezbarvý a především bez viditelných cizorodých částic. Pokud jsou v roztoku patrné pevné částice nebo změna barvy, nepoužívejte jej.
- Přípravek BESPONSA neobsahuje žádné bakteriostatické konzervační látky. Rekonstituovaný roztok se musí použít okamžitě. Pokud nelze rekonstituovaný roztok použít okamžitě, může být uchovávan v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu až 4 hodin. Chraňte před světlem a mrazem.

Ředění:

- Vypočtete požadovaný objem rekonstituovaného roztoku, který je potřeba pro dávku odpovídající ploše povrchu těla pacienta. Pomocí injekční stříkačky natáhněte tento objem z injekční lahvičky (injekčních lahviček). Chraňte před světlem. Veškerý nepoužitý rekonstituovaný roztok, který zůstal v injekční lahvičce, zlikvidujte.

- Rekonstituovaný roztok přidejte do infuzní nádoby s injekčním roztokem chloridu sodného o koncentraci 9 mg/ml (0,9%) na celkový jmenovitý objem 50 ml. Výsledná koncentrace musí být v rozsahu 0,01 a 0,1 mg/ml. Chraňte před světlem. Doporučuje se infuzní nádoba vyrobená z polyvinylchloridu (PVC) (obsahující nebo neobsahující di-2-ethylhexyl ftalát [DEHP]), polyolefinu (polypropylen a/nebo polyethylenu) nebo ethylenvinylacetátu (EVA).
- Naředěný roztok promíchejte jemným otáčením infuzní nádoby. Roztokem netřepejte.
- Naředěný roztok se musí použít okamžitě, uchovávat při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny. Chraňte před světlem a mrazem.

Podání:

- Pokud se naředěný roztok uchovává v chladničce (2 °C - 8 °C), musí se před podáním nechat stát při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) po dobu přibližně 1 hodiny.
- Naředěný roztok se nemusí filtrovat. Pokud se však naředěný roztok filtruje, doporučují se filtry na bázi polyethersulfonu (PES), polyvinylidenfluoridu (PVDF) nebo hydrofilního polysulfonu (HPS). Nepoužívejte filtry vyrobené z nylonu nebo směsi esterů celulózy (MCE).
- Během infuze chraňte intravenózní vak před světlem pomocí krytí blokujícího ultrafialové záření (např. jantarově hnědé, tmavě hnědé nebo zelené vaky nebo hliníková fólie). Infuzní set před světlem chráněný být nemusí.
- Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí 50 ml/h při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C). Chraňte před světlem. Doporučují se infuzní sety vyrobené z PVC (obsahující nebo neobsahující DEHP), polyolefinu (polypropylen a/nebo polyethylenu) nebo polybutadienu.

Přípravek BESPONSA se nesmí mísit s dalšími léčivými přípravky ani se nesmí společně podávat v jedné infuzi.

Doby a podmínky uchovávání pro rekonstituci, ředění a podávání přípravku BESPONSA jsou uvedeny níže.

Doby a podmínky uchovávání rekonstituovaného a naředěného roztoku přípravku BESPONSA

| ← Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání ≤ 8 hodin ^a → | | |
|--|--|---|
| Rekonstituovaný roztok | Naředěný roztok | |
| | Po zahájení ředění | Podání |
| Rekonstituovaný roztok použijte okamžitě nebo po jeho uchování v chladničce (2 °C - 8 °C) po dobu až 4 hodin. Chraňte před světlem. Chraňte před mrazem. | Naředěný roztok použijte okamžitě nebo po jeho uchování při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny. Chraňte před světlem. Chraňte před mrazem. | Pokud se naředěný roztok uchovává v chladničce (2 °C - 8 °C), umístěte jej do pokojové teploty (20 °C - 25 °C) přibližně 1 hodinu před podáním. Naředěný roztok podávejte infuzí po dobu 1 hodiny rychlostí 50 ml/h při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C). Chraňte před světlem. |

^a Doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny.

Podmínky uchovávání a doba použitelnosti

Neotevřené injekční lahvičky

5 let.

Rekonstituovaný roztok

Přípravek BESPONSA neobsahuje žádné bakteriostatické konzervační látky. Rekonstituovaný roztok se musí použít okamžitě. Pokud nelze rekonstituovaný roztok použít okamžitě, může být uchováván v chladničce (2 °C - 8 °C) nejdéle 4 hodiny. Chraňte před světlem a mrazem.

Naředěný roztok

Naředěný roztok se musí použít okamžitě nebo uchovávat při pokojové teplotě (20 °C - 25 °C) nebo v chladničce (2 °C - 8 °C). Maximální doba mezi rekonstitucí a koncem podávání musí být ≤ 8 hodin a doba mezi rekonstitucí a ředěním musí být ≤ 4 hodiny. Chraňte před světlem a mrazem.