

**PRILOG I.**

**SAŽETAK OPHISA SVOJSTAVA LIJEKA**

▼ Ovaj je lijek pod dodatnim praćenjem. Time se omogućuje brzo otkrivanje novih sigurnosnih informacija. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu za ovaj lijek. Za postupak prijavljivanja nuspojava vidjeti dio 4.8.

## 1. NAZIV LIJEKA

BESPONSA 1 mg prašak za koncentrat za otopinu za infuziju

## 2. KVALITATIVNI I KVANTITATIVNI SASTAV

Jedna bočica sadrži 1 mg inotuzumab ozogamicina.

Nakon rekonstitucije (vidjeti dio 6.6), 1 ml otopine sadrži 0,25 mg inotuzumab ozogamicina.

Inotuzumab ozogamicin je konjugat protutijela i lijeka (engl. *antibody-drug conjugate*, ADC) sastavljen od rekombinantnog humaniziranog IgG4 kappa monoklonskog protutijela usmjerenog protiv CD22 (proizvedenog u stanicama jajnika kineskog hrčka tehnologijom rekombinantne DNK), kovalentno vezanog na N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid.

Za cjeloviti popis pomoćnih tvari vidjeti dio 6.1.

## 3. FARMACEUTSKI OBLIK

Prašak za koncentrat za otopinu za infuziju.

Bijeli do gotovo bijeli, liofilizirani kolačić ili prašak.

## 4. KLINIČKI PODACI

### 4.1 Terapijske indikacije

BESPONSA je indicirana kao monoterapija za liječenje odraslih osoba s recidivirajućom ili refraktornom CD22-pozitivnom akutnom limfoblastičnom leukemijom (ALL) prekursora B limfocita, te odraslih osoba s recidivirajućom ili refraktornom ALL prekursora B limfocita pozitivnom na Philadelphia kromosom (Ph<sup>+</sup>), koje su prethodno neuspješno liječene barem jednim inhibitorom tirozin-kinaze (engl. *tyrosine kinase inhibitor*, TKI).

### 4.2 Doziranje i način primjene

BESPONSA se mora primjenjivati pod nadzorom liječnika s iskustvom u primjeni lijekova za liječenje raka te u okruženju gdje je odmah dostupna puna oprema za reanimaciju.

Kad se razmatra primjena lijeka BESPONSA za liječenje recidivirajuće ili refraktorne B-stanične ALL, nužno je da se prije početka liječenja primjenom validiranog i osjetljivog testa utvrdi početna pozitivnost na CD22 > 0% (vidjeti dio 5.1).

Citoredukcija s primjenom kombinacije hidroksiureje, steroida i/ili vinkristina do broja perifernih blasta od  $\leq 10\,000/\text{mm}^3$  preporučuje se u bolesnika s cirkulirajućim limfoblastima prije primjene prve doze.

Premedikacija s kortikosteroidom, antipiretikom i antihistaminikom preporučuje se prije doziranja (vidjeti dio 4.4).

Premedikacija u svrhu smanjenja razine mokraćne kiseline i hidratacija preporučuju se prije doziranja u bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem (vidjeti dio 4.4).

Bolesnike treba promatrati tijekom infuzije i najmanje 1 sat nakon završetka infuzije zbog moguće pojave simptoma reakcija povezanih s primanjem infuzije (vidjeti dio 4.4).

### Doziranje

BESPONSA se treba primjenjivati u ciklusima od 3 do 4 tjedna.

Bolesnicima koji liječenje nastavljaju s transplantacijom hematopoetskih matičnih stanica (engl. *haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) preporučuje se trajanje liječenja od 2 ciklusa. Treći ciklus može se uzeti u obzir u onih bolesnika u kojih potpuna remisija (engl. *complete remission*, CR) nije postignuta, ili u kojih je postignuta potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike (engl. *complete remission with incomplete haematological recovery*, CRi) i negativnim statusom minimalne ostatne bolesti (engl. *minimal residual disease*, MRD) nakon 2 ciklusa (vidjeti dio 4.4). U bolesnika koji liječenje neće nastaviti s HSCT-om može se primijeniti maksimalno 6 ciklusa. U svakog bolesnika u kojeg unutar 3 ciklusa nije postignut CR/CRi treba prekinuti liječenje.

Tablica 1 prikazuje preporučeni režim doziranja.

Za prvi ciklus, preporučena ukupna doza lijeka BESPONSA u svih bolesnika je 1,8 mg/m<sup>2</sup> po ciklusu te se daje podijeljena u 3 doze: 1. dana (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) i 15. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>). Prvi ciklus traje 3 tjedna, ali se može produljiti na 4 tjedna ako je u bolesnika postignut CR ili CRi, i/ili kako bi se omogućio oporavak od toksičnosti.

Za sljedeće cikluse, preporučena ukupna doza lijeka BESPONSA je 1,5 mg/m<sup>2</sup> po ciklusu te se daje podijeljena u 3 doze: 1. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>), 8. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) i 15. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) u bolesnika u kojih je postignut CR/CRi, odnosno 1,8 mg/m<sup>2</sup> po ciklusu podijeljeno u 3 doze: 1. dana (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) i 15. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) u bolesnika u kojih nije postignut CR/CRi. Sljedeći ciklusi traju 4 tjedna.

**Tablica 1. Režim doziranja za 1. ciklus i sljedeće cikluse, ovisno o odgovoru na liječenje**

	1. dan	8. dan <sup>a</sup>	15. dan <sup>a</sup>
<b>Režim doziranja za 1. ciklus</b>			
<b>Svi bolesnici:</b>			
Doza (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Trajanje ciklusa	21 dan <sup>b</sup>		
<b>Režim doziranja za sljedeće cikluse, ovisno o odgovoru na liječenje</b>			
<b>Bolesnici u kojih je postignut CR<sup>c</sup> ili CRi<sup>d</sup>:</b>			
Doza (mg/m <sup>2</sup> )	0,5	0,5	0,5
Trajanje ciklusa	28 dana <sup>e</sup>		
<b>Bolesnici u kojih nije postignut CR<sup>c</sup> ili CRi<sup>d</sup>:</b>			
Doza (mg/m <sup>2</sup> )	0,8	0,5	0,5
Trajanje ciklusa	28 dana <sup>e</sup>		

Skraćenice: ABN=apsolutni broj neutrofila; CR=potpuna remisija; CRi=potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike.

<sup>a</sup> +/- 2 dana (potreban je razmak od minimalno 6 dana između doza).

<sup>b</sup> U bolesnika u kojih je postignut CR/CRi i/ili u svrhu omogućavanja oporavka od toksičnosti, trajanje ciklusa se može produljiti do 28 dana (odnosno uz sedmodnevno razdoblje bez liječenja počevši od 21.

- dana).
- c CR je definiran kao < 5% blasta u koštanoj srži i odsutnost leukemijskih blasta u perifernoj krvi, puni oporavak broja krvnih stanica u perifernoj krvi (trombociti  $\geq 100 \times 10^9/l$  i ABN  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) i odsutnost bilo kakve ekstramedularne bolesti.
  - d CRi je definiran kao < 5% blasta u koštanoj srži i odsutnost leukemijskih blasta u perifernoj krvi, nepotpuni oporavak broja krvnih stanica u perifernoj krvi (trombociti  $< 100 \times 10^9/l$  i/ili ABN  $< 1 \times 10^9/l$ ) i odsutnost bilo kakve ekstramedularne bolesti.
  - e sedmodnevno razdoblje bez liječenja koje počinje 21. dan.

### Prilagodbe doze

Prilagodba doze lijeka BESPONSA može biti potrebna ovisno o individualnoj sigurnosti i podnošljivosti (vidjeti dio 4.4). Zbrinjavanje nekih nuspojava može zahtijevati prekide doziranja i/ili smanjenja doze, ili trajni prekid primjene lijeka BESPONSA (vidjeti dijelove 4.4 i 4.8). Ako se doza smanji zbog toksičnosti povezane s lijekom BESPONSA, doza se ne smije ponovno povećati.

Tablica 2 i Tablica 3 prikazuju smjernice za prilagodbu doze za hematološke i nehematološke toksičnosti. Nije potrebno prekidati doziranje lijeka BESPONSA unutar ciklusa liječenja (odnosno 8. i/ili 15. dana) zbog neutropenije ili trombocitopenije, ali se preporučuju prekidi doziranja unutar ciklusa za nehematološke toksičnosti.

**Tablica 2. Prilagodbe doze za hematološke toksičnosti na početku ciklusa liječenja (1. dan)**

Hematološka toksičnost	Toksičnost i prilagodba(-e) doze
Razine prije liječenja lijekom BESPONSA:	
ABN je bio $\geq 1 \times 10^9/l$	Ako se ABN smanjuje, prekinuti sljedeći ciklus liječenja do povratka ABN-a na $\geq 1 \times 10^9/l$ .
Broj trombocita je bio $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Ako se broj trombocita smanjuje, prekinuti sljedeći ciklus liječenja do obnavljanja broja trombocita na $\geq 50 \times 10^9/l^a$ .
ABN je bio $< 1 \times 10^9/l$ i/ili broj trombocita je bio $< 50 \times 10^9/l^a$	Ako se ABN i/ili broj trombocita smanjuje, prekinuti sljedeći ciklus liječenja dok se ne dogodi barem jedno od niže navedenog: <ul style="list-style-type: none"> <li>- ABN i broj trombocita se vrate barem na početne vrijednosti za prethodni ciklus, ili</li> <li>- ABN se vrati na <math>\geq 1 \times 10^9/l</math> i broj trombocita se vrati na <math>\geq 50 \times 10^9/l^a</math>, ili</li> <li>- Smatra se da su stabilna bolest ili poboljšanje (temeljeno na najnovijoj procjeni stanja koštane srži) te smanjenje ABN-a i broja trombocita posljedica osnovne bolesti (ne smatra se da je riječ o toksičnosti povezanoj s lijekom BESPONSA).</li> </ul>

Skraćenica: ABN=apsolutni broj neutrofila.

<sup>a</sup> Broj trombocita koji se koristi za doziranje ne smije ovisiti o transfuziji krvi.

**Tablica 3. Prilagodbe doze za nehematološke toksičnosti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja**

Nehematološka toksičnost	Prilagodba(-e) doze
VOD/SOS ili druga teška jetrena toksičnost	Trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4)
Ukupni bilirubin $> 1,5 \times \text{GGN}$ i AST/ALT $> 2,5 \times \text{GGN}$	Prije svake doze, prekinuti doziranje do vraćanja ukupnog bilirubina na $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i AST/ALT na $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ , osim ako je uzrok Gilbertova bolest ili hemoliza. Trajno prekinuti liječenje ako se ukupni bilirubin ne vrati na $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ ili se AST/ALT ne vrati na $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (vidjeti dio 4.4).

**Tablica 3. Prilagodbe doze za nehematološke toksičnosti u bilo kojem trenutku tijekom liječenja**

<b>Nehematološka toksičnost</b>	<b>Prilagodba(-e) doze</b>
Reakcija povezana s infuzijom	Prekinuti infuziju i započeti s odgovarajućim medicinskim zbrinjavanjem. Ovisno o težini reakcije povezane s infuzijom, razmotriti prekid infuzije ili primjenu steroida i antihistaminika. U slučaju reakcija povezanih s infuzijom koje su ozbiljne ili opasne po život, trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.4).
Nehematološka toksičnost stupnja $\geq 2^a$ (povezana s primjenom lijeka BESPONSA)	Prije svake doze, prekinuti liječenje do povratka na 1. stupanj ili razinu stupnja prije liječenja.

Skraćenice: ALT=alanin-aminotransferaza; AST=aspartat-aminotransferaza; GGN=gornja granica normalne vrijednosti; VOD/SOS=venookluzivna bolest/sindrom sinusoidalne opstrukcije.

<sup>a</sup> Stupanj težine prema Zajedničkim kriterijima terminologije za nuspojave Nacionalnog instituta za rak (engl. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events, NCI CTCAE), verzija 3.0.

Tablica 4 prikazuje smjernice za prilagodbu doze ovisno o trajanju prekida doziranja zbog toksičnosti.

**Tablica 4. Prilagodbe doze ovisno o trajanju prekida doziranja zbog toksičnosti**

<b>Trajanje prekida doziranja zbog toksičnosti</b>	<b>Prilagodba(-e) doze</b>
< 7 dana (unutar ciklusa)	Prekinuti sljedeću dozu (potreban je razmak od minimalno 6 dana između doza).
$\geq 7$ dana	Izostaviti sljedeću dozu unutar ciklusa.
$\geq 14$ dana	Kad se postigne odgovarajući oporavak, smanjiti ukupnu dozu za 25% za sljedeći ciklus. Ako je potrebna daljnja prilagodba doze, u sljedećim ciklusima smanjiti broj doza na 2 po ciklusu. U slučaju nepodnošenja 25%-tnog smanjenja ukupne doze nakon kojeg je uslijedilo smanjenje na 2 doze po ciklusu, trajno prekinuti liječenje.
> 28 dana	Razmotriti trajni prekid uzimanja lijeka BESPONSA.

#### *Posebne populacije*

##### *Starije osobe*

Nije potrebna prilagodba početne doze obzirom na dob (vidjeti dio 5.2).

##### *Oštećenje jetre*

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s oštećenjem jetre koje je definirano ukupnim bilirubinom  $\leq 1,5 \times$  GGN (gornja granica normale) i aspartat aminotransferazom (AST)/ alanin aminotransferazom (ALT)  $\leq 2,5 \times$  GGN (vidjeti dio 5.2). U bolesnika s ukupnim bilirubinom  $> 1,5 \times$  GGN i AST/ALT  $> 2,5 \times$  GGN prije doziranja raspoloživi su ograničeni podaci o sigurnosti. Prekinuti doziranje dok se ukupni bilirubin ne vrati na  $\leq 1,5 \times$  GGN i AST/ALT na  $\leq 2,5 \times$  GGN prije svake doze, osim ako je uzrok Gilbertov sindrom ili hemoliza. Trajno prekinuti liječenje ako se ukupni bilirubin ne vrati na  $\leq 1,5 \times$  GGN ili ako se AST/ALT ne vrati na  $\leq 2,5 \times$  GGN (vidjeti Tablicu 3 i dio 4.4).

### *Oštećenje bubrega*

Nije potrebna prilagodba početne doze u bolesnika s blagim, umjerenim ili teškim oštećenjem bubrega (klirens kreatinina [CL<sub>cr</sub>] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min, odnosno 15-29 ml/min) (vidjeti dio 5.2). Sigurnost i djelotvornost lijeka BESPONSA nisu ispitivane u bolesnika sa završnim stadijem bubrežne bolesti.

### *Pedijatrijska populacija*

Sigurnost i djelotvornost lijeka BESPONSA u djece u dobi od 0 do < 18 godina nije ustanovljena. Nema dostupnih podataka.

### Način primjene

BESPONSA je za intravensku primjenu. Infuzija se mora primijeniti tijekom 1 sata.

BESPONSA se ne smije primijeniti kao brza intravenska injekcija ili bolus.

BESPONSA se mora rekonstituirati i razrijediti prije primjene. Za upute o rekonstituciji i razrjeđivanju lijeka BESPONSA prije primjene vidjeti dio 6.6.

## **4.3 Kontraindikacije**

- Preosjetljivost na djelatnu tvar ili neku od pomoćnih tvari navedenih u dijelu 6.1.
- Bolesnici koji su već bolovali od potvrđene teške venookluzivne bolesti jetre/sindroma sinusoidalne opstrukcije (VOD/SOS) ili koji trenutno boluju od VOD/SOS.
- Bolesnici koji trenutno boluju od ozbiljne bolesti jetre (npr. ciroze, nodularne regenerativne hiperplazije, aktivnog hepatitisa).

## **4.4 Posebna upozorenja i mjere opreza pri uporabi**

### Sljedivost

Kako bi se poboljšala sljedivost bioloških lijekova, naziv i broj serije primijenjenog lijeka potrebno je jasno evidentirati (ili navesti).

### Hepatotoksičnost, uključujući venookluzivnu bolest jetre/sindrom sinusoidalne opstrukcije (VOD/SOS)

Prijavljena je hepatotoksičnost, uključujući tešku, po život opasnu i ponekad fatalnu jetrenu VOD/SOS u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL koji primaju lijek BESPONSA (vidjeti dio 4.8). U ovoj populaciji bolesnika BESPONSA značajno povećava rizik od VOD/SOS-a iznad onog standardnih režima kemoterapije. Rizik je bio najizraženiji u bolesnika koji su kasnije bili podvrgnuti HSCT-u.

U sljedećim podgrupama prijavljena je učestalost VOD/SOS-a nakon HSCT-a bila  $\geq 50\%$ :

- Bolesnici koji su primili režim kondicioniranja za HSCT koji uključuje 2 alkilirajuća agensa;
- Bolesnici u dobi od  $\geq 65$  godina, i
- Bolesnici s razinom bilirubina u serumu  $\geq$  GGN prije HSCT-a.

Potrebno je izbjegavati primjenu režima kondicioniranja za HSCT koji uključuju 2 alkilirajuća agensa. Potrebno je pažljivo razmotriti omjer koristi i rizika prije primjene lijeka BESPONSA u bolesnika u kojih se primjena režima kondicioniranja prije HSCT-a koji uključuju 2 alkilirajuća agensa u budućnosti vjerojatno neće moći izbjeći.

U bolesnika u kojih je razina bilirubina u serumu  $\geq$  GGN prije HSCT-a, smije se nastaviti s HSCT-om poslije liječenja lijekom BESPONSA samo nakon pažljivog razmatranja koristi i rizika. Ako ovi bolesnici ipak nastave s HSCT-om, treba obratiti posebnu pažnju na znakove i simptome VOD/SOS-a (vidjeti dio 4.2).

Ostali čimbenici vezani uz bolesnika za koje se čini da su povezani s povećanim rizikom od VOD/SOS-a nakon HSCT-a, uključuju već provedeni HSCT, dob  $\geq$  55 godina, povijest bolesti jetre i/ili hepatitisa prije liječenja, terapija spasa u kasnijoj liniji i veći broj ciklusa liječenja.

Potrebno je pažljivo razmatranje prije primjene lijeka BESPONSA u bolesnika u kojih je već proveden HSCT. Nijedan bolesnik s recidivirajućom ili refraktornom ALL liječen lijekom BESPONSA u kliničkim ispitivanjima nije podvrgnut HSCT-u u zadnja 4 mjeseca.

Potrebno je pažljivo procijeniti bolesnike s poviješću bolesti jetre (npr. ultrazvučna pretraga, testiranje na virusni hepatitis) prije liječenja lijekom BESPONSA kako bi se isključila mogućnost trenutne ozbiljne bolesti jetre (vidjeti dio 4.3).

Zbog rizika od VOD/SOS-a, u bolesnika koji nastavljaju s HSCT-om preporučeno trajanje liječenja inotuzumab ozogamicinom je 2 ciklusa; treći ciklus se može uzeti u obzir u onih bolesnika koji ne postignu CR ili CRi i negativan status MRD-a nakon 2 ciklusa (vidjeti dio 4.2).

Treba obratiti posebnu pažnju na znakove i simptome VOD/SOS-a u svih bolesnika, osobito nakon provedenog HSCT-a. Znakovi mogu uključivati povećanja ukupne razine bilirubina, hepatomegaliju (koja može biti bolna), nagli porast tjelesne težine i ascites. Praćenje samo ukupne razine bilirubina ne mora nužno identificirati sve bolesnike u riziku od VOD/SOS-a. Potrebno je pratiti jetrene probe, uključujući ALT, AST, ukupnu razinu bilirubina i alkalnu fosfatazu u svih bolesnika prije i nakon svake doze lijeka BESPONSA. Preporučuje se češće praćenje jetrenih proba, kliničkih znakova i simptoma hepatotoksičnosti u bolesnika u kojih se pojave abnormalni nalazi jetrenih proba. U bolesnika koji nastavljaju s HSCT-om treba pažljivo pratiti jetrene probe tijekom prvog mjeseca nakon HSCT-a, a nakon toga manje često, prema standardnoj medicinskoj praksi. Povećanje razina u nalazima jetrenih proba može zahtijevati privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili trajni prekid primjene lijeka BESPONSA (vidjeti dio 4.2).

Nužno je trajno prekinuti liječenje ako se pojavi VOD/SOS (vidjeti dio 4.2). Ako se pojavi teški VOD/SOS, treba provesti liječenje u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

#### Mijelosupresija/citopenije

U bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin prijavljene su neutropenija, trombocitopenija, anemija, leukopenija, febrilna neutropenija, limfopenija i pancitopenija, od kojih su neke opasne po život (vidjeti dio 4.8).

U nekih bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin prijavljene su komplikacije povezane s neutropenijom i trombocitopenijom (uključujući infekcije, odnosno slučajeve krvarenja/hemoragije) (vidjeti dio 4.8).

Potrebno je kontrolirati kompletnu krvnu sliku prije primjene svake doze lijeka BESPONSA te obratiti pažnju na znakove i simptome infekcije tijekom liječenja i nakon HSCT-a (vidjeti dio 5.1), krvarenja/hemoragije i druge učinke mijelosupresije tijekom liječenja. Po potrebi, profilaktički primijeniti antiinfektivne lijekove i provjeravati krvnu sliku tijekom i nakon liječenja.

Zbrinjavanje teške infekcije, krvarenja/hemoragije i drugih učinaka mijelosupresije, uključujući tešku neutropeniju ili trombocitopeniju, može zahtijevati privremeni prekid doziranja, smanjenje doze ili prekid liječenja (vidjeti dio 4.2).

### Reakcije povezane s infuzijom

Reakcije povezane s infuzijom su prijavljene u bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin (vidjeti dio 4.8).

Premedikacija kortikosteroidom, antipiretikom i antihistaminikom se preporučuje prije doziranja (vidjeti dio 4.2).

Potrebno je pažljivo pratiti bolesnike tijekom i barem 1 sat nakon završetka infuzije kako bi se otkrila moguća pojava reakcija povezanih s infuzijom, uključujući simptome kao što su hipotenzija, navala vrućine ili problemi s disanjem. Ako se pojavi reakcija povezana s infuzijom, potrebno je prekinuti infuziju i započeti s odgovarajućim medicinskim zbrinjavanjem. Ovisno o težini reakcije povezane s infuzijom, potrebno je razmotriti prekid infuzije ili primjenu steroida i antihistaminika (vidjeti dio 4.2). U slučaju reakcija povezanih s infuzijom koje su teške ili opasne po život, potrebno je trajno prekinuti liječenje (vidjeti dio 4.2).

### Sindrom lize tumora (engl. *tumour lysis syndrome*, TLS)

U bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin prijavljen je TLS, koji može biti opasan po život ili imati smrtni ishod (vidjeti dio 4.8).

Premedikacija u svrhu smanjenja razina mokraćne kiseline i hidratacija preporučuju se prije doziranja u bolesnika s velikim tumorskim opterećenjem (vidjeti dio 4.2).

Bolesnike je potrebno pratiti radi znakova i simptoma TLS-a te liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

### Produljenje QT-intervalu

Produljenje QT-intervalu je primijećeno u bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

Lijek BESPONSA treba primjenjivati uz oprez u bolesnika koji imaju povijest ili predispoziciju za produljenje QT-intervalu, primaju lijekove za koje je poznato da produljuju QT-interval (vidjeti dio 4.5) te u bolesnika s poremećajima elektrolita. Potrebno je napraviti nalaze EKG-a i elektrolita prije početka liječenja te ih periodički pratiti tijekom liječenja (vidjeti dijelove 4.8 i 5.2).

### Povišene razine amilaze i lipaze

Povišene razine amilaze i lipaze prijavljene su u bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin (vidjeti dio 4.8).

Bolesnike je potrebno pratiti radi povećanja razina amilaze i lipaze. Potrebno je procijeniti moguću pojavu hepatobilijarne bolesti te je liječiti u skladu sa standardnom medicinskom praksom.

### Cijepljenje (imunizacija)

Sigurnost provođenja imunizacije živim virusnim cjepivima tijekom ili nakon liječenja lijekom BESPONSA nije ispitivana. Cijepljenje živim virusnim cjepivima ne preporučuje se u razdoblju od najmanje 2 tjedna prije početka liječenja lijekom BESPONSA, tijekom liječenja i sve do oporavka B-limfocita nakon posljednjeg ciklusa liječenja.



## Pomoćne tvari

### *Sadržaj natrija*

Ovaj lijek sadrži manje od 1 mmol (23 mg) natrija po 1 mg inotuzumab ozogamicina. Bolesnici na prehrani sa smanjenim unosom natrija mogu se obavijestiti da ovaj lijek sadrži zanemarive količine natrija.

Ovaj lijek može se dodatno pripremiti za primjenu s otopinama koje sadrže natrij (vidjeti dio 4.2 i dio 6.6) te je to potrebno razmotriti u odnosu na ukupnu količinu natrija iz svih izvora koja će se dati bolesniku.

## **4.5 Interakcije s drugim lijekovima i drugi oblici interakcija**

Nisu provedena formalna klinička ispitivanja interakcija lijekova (vidjeti dio 5.2).

*In vitro* podaci pokazuju da nije vjerojatno da će istodobna primjena inotuzumab ozogamicina s inhibitorima ili induktorima enzima citokroma P450 (CYP) ili uridin-difosfat-glukuronoziltransferaze (UGT), koji metaboliziraju lijek, izmijeniti izloženost N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazidu. Nadalje, nije vjerojatno da će inotuzumab ozogamicin i N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid izmijeniti izloženost supstrata CYP enzima i nije vjerojatno da će N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid izmijeniti izloženost supstrata UGT enzima ili glavnih prijenosnika lijeka.

Produljenje QT-intervalu je primijećeno u bolesnika koji primaju inotuzumab ozogamicin (vidjeti dio 4.4). Stoga treba pažljivo razmotriti istodobnu primjenu inotuzumab ozogamicina i lijekova za koje je poznato da produljuju QT-interval ili koji izazivaju *Torsades de Pointes*. Treba pratiti QT-interval u slučaju kombinacije takvih lijekova (vidjeti dijelove 4.4, 4.8 i 5.2).

## **4.6 Plodnost, trudnoća i dojenje**

### Žene reproduktivne dobi/Kontracepcija u muškaraca i žena

Žene reproduktivne dobi moraju izbjegavati trudnoću dok primaju lijek BESPONSA.

Žene trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom BESPONSA i najmanje 8 mjeseci nakon zadnje doze. Muškarci koji imaju partnerice koje mogu zatrudnjeti trebaju koristiti učinkovitu kontracepciju tijekom liječenja lijekom BESPONSA i najmanje 5 mjeseci nakon zadnje doze.

### Trudnoća

Nema podataka o primjeni inotuzumab ozogamicina u trudnica. Na temelju nekliničkih sigurnosnih rezultata, inotuzumab ozogamicin može imati štetan učinak na embrio-fetalni razvoj kada se daje trudnici. Ispitivanja na životinjama pokazala su reproduktivnu toksičnost (vidjeti dio 5.3).

BESPONSA se ne smije primjenjivati tijekom trudnoće osim u slučaju kada potencijalna korist za majku premašuje mogući rizik za fetus. Trudnice ili bolesnice koje zatrudne dok primaju inotuzumab ozogamicin, odnosno liječene muške bolesnike kao partnere trudnica, mora se informirati o mogućoj opasnosti za fetus.

### Dojenje

Nema podataka o prisutnosti inotuzumab ozogamicina ili njegovih metabolita u majčinom mlijeku, učincima na dojenče ili učincima na proizvodnju mlijeka. Zbog mogućih nuspojava u dojenčadi, žene ne smiju dobiti tijekom liječenja lijekom BESPONSA i najmanje 2 mjeseca nakon zadnje doze (vidjeti dio 5.3).

### Plodnost

Na temelju nekliničkih nalaza, liječenje inotuzumab ozogamicinom može ugroziti plodnost muškarca i žene (vidjeti dio 5.3). Ne postoje informacije o plodnosti bolesnika. I muškarac i žena moraju potražiti savjet o očuvanju plodnosti prije liječenja.

## **4.7 Utjecaj na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima**

BESPONSA može umjereno utjecati na sposobnost upravljanja vozilima i rada sa strojevima. Bolesnici mogu osjetiti umor tijekom liječenja lijekom BESPONSA (vidjeti dio 4.8). Stoga se preporučuje oprez pri upravljanju vozilima ili radu sa strojevima.

## **4.8 Nuspojave**

### Sažetak profila sigurnosti

Najčešće ( $\geq 20\%$ ) nuspojave su bile: trombocitopenija (51%), neutropenija (49%), infekcija (48%), anemija (36%), leukopenija (35%), umor (35%), hemoragija (33%), vrućica (32%), mučnina (31%), glavobolja (28%), febrilna neutropenija (26%), povećane razine transaminaza (26%), bol u abdomenu (23%), povećane razine gama-glutamil transferaze (21%) i hiperbilirubinemija (21%).

Najčešće ( $\geq 2\%$ ) su ozbiljne nuspojave u bolesnika koji su primali lijek BESPONSA bile infekcija (23%), febrilna neutropenija (11%), hemoragija (5%), bol u abdomenu (3%), vrućica (3%), VOD/SOS (2%) i umor (2%).

### Tablični popis nuspojava

Tablica 5 prikazuje nuspojave zabilježene u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL koji su primali lijek BESPONSA.

Nuspojave su prikazane prema klasifikaciji organskih sustava i kategorijama učestalosti, definiranim prema sljedećoj konvenciji: vrlo često ( $\geq 1/10$ ), često ( $\geq 1/100$  i  $< 1/10$ ), manje često ( $\geq 1/1000$  i  $< 1/100$ ), rijetko ( $\geq 1/10\ 000$  i  $< 1/1000$ ), vrlo rijetko ( $< 1/10\ 000$ ), nepoznato (ne može se procijeniti iz dostupnih podataka). Unutar svake skupine učestalosti nuspojave su prikazane prema padajućoj ozbiljnosti.

**Tablica 5. Nuspojave zabilježene u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL prekursora B-limfocita, koji su primali lijek BESPONSA**

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>
Infekcije i infestacije	Infekcija (48%) <sup>a</sup> (uključujući sepsu i bakterijemiju [17%], gljivičnu infekciju [9%], infekciju donjih dišnih putova [12%], infekciju gornjih dišnih putova [12%], bakterijsku infekciju [1%], virusnu infekciju [7%], gastrointestinalnu	

Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i	Vrlo često	Često
	infekciju [4%], infekciju kože [4%]	
Poremećaji krvi i limfnog sustava	Febrilna neutropenija (26%) Neutropenija (49%) Trombocitopenija (51%) Leukopenija (35%) Limfopenija (18%) Anemija (36%)	Pancitopenija <sup>b</sup> (2%)
Poremećaji imunološkog sustava		Preosjetljivost (1%)
Poremećaji metabolizma i prehrane	Smanjeni apetit (12%)	Sindrom lize tumora (2%) Hiperuricemija (4%)
Poremećaji živčanog sustava	Glavobolja (28%)	
Krvožilni poremećaji	Hemoragija <sup>c</sup> (33%) (uključujući krvarenje u središnjem živčanom sustavu [1%], krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava [6%], krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog sustava [4%], epistaksa [15%])	
Poremećaji probavnog sustava	Bol u abdomenu (23%) Povraćanje (15%) Proljev (17%) Mučnina (31%) Stomatitis (13%) Zatvor (17%)	Ascites (4%) Distenzija abdomena (6%)
Poremećaji jetre i žuči	Hiperbilirubinemija (21%) Povećane razine transaminaza (26%) Povišeni GGT (21%)	Venookluzivna bolest jetre (sindrom sinusoidalne opstrukcije) (3% [prije HSCT-a] <sup>d</sup> )
Opći poremećaji i reakcije na mjestu primjene	Vrućica (32%) Umor (35%) Zimica (11%)	
Pretrage	Povećane razine alkalne fosfataze (13%)	Produljeni QT-interval na EKG-u (1%) Povećane razine amilaze (5%) Povećane razine lipaze (9%)
Ozljede, trovanja i proceduralne komplikacije	Reakcija povezana s infuzijom (10%)	

Nuspojave su uključivale događaje bilo kojeg uzroka koji su se pojavili tijekom liječenja, na 1.dan 1.ciklusa ili nakon njega, unutar 42 dana nakon zadnje doze lijeka BESPONSA, ali prije početka novog antitumorskog liječenja (uključujući HSCT).

Preporučeni nazivi su navedeni upotrebom Medicinskog rječnika za regulatorne poslove (engl. Medical Dictionary for Regulatory Activities, MedDRA), verzija 19.1.

Skraćenice: ALL=akutna limfoblastična leukemija; EKG=elektrokardiogram; GGT=gama-glutamil transferaza; HSCT=transplantacija hematopoetskih matičnih stanica.

<sup>a</sup> Infekcija uključuje i druge vrste infekcija (11%). Napomena: bolesnici su možda imali > 1 vrste infekcije.

<sup>b</sup> Pancitopenija uključuje sljedeće zabilježene preporučene nazive: zatajenje koštane srži, febrilna aplazija koštane srži i pancitopenija.

<b>Klasifikacija organskih sustava prema MedDRA-i</b>	<b>Vrlo često</b>	<b>Često</b>
---	-------------------	--------------

<sup>c</sup> Hemoragija uključuje i druge vrste hemoragija (17%). Napomena: bolesnici su možda imali > 1 vrste hemoragije.

<sup>d</sup> VOD/SOS uključuje 1 dodatnog bolesnika s venookluzivnom bolesti jetre koja se pojavila 56. dana bez interveniranja HSCT-om. VOD/SOS je isto tako zabilježen u 18 bolesnika nakon naknadnog HSCT-a.

### Opis odabranih nuspojava

#### *Hepatotoksičnost, uključujući venookluzivnu bolest jetre/sindrom sinusoidalne opstrukcije (VOD/SOS)*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) VOD/SOS je prijavilo 23 (14%) bolesnika uključujući 5 (3%) bolesnika tijekom primjene ispitivane terapije ili u periodu praćenja bez HSCT intervencije. Od 79 bolesnika u kojih je naknadno napravljen HSCT (od kojih je 8 primilo dodatnu „terapiju spasa“ nakon liječenja lijekom BESPONSA prije HSCT-a), VOD/SOS je prijavljen u 18 (23%) bolesnika. Pet od 18 VOD/SOS slučajeva koji su se pojavili nakon HSCT-a su imali smrtni ishod (vidjeti dio 5.1).

VOD/SOS je bio zabilježen do 56 dana nakon zadnje doze inotuzumab ozogamicina bez HSCT intervencije. Medijan vremena od HSCT-a do pojave VOD/SOS-a je bio 15 dana (raspon: 3-57 dana). Od 5 bolesnika koji su doživjeli VOD/SOS tijekom liječenja inotuzumab ozogamicinom, ali bez HSCT intervencije, 2 bolesnika su prije liječenja lijekom BESPONSA prošli i HSCT.

Među bolesnicima u kojih je HSCT napravljen nakon liječenja lijekom BESPONSA, VOD/SOS je bio zabilježen u 5/11 (46%) bolesnika koji su primili HSCT prije i poslije liječenja lijekom BESPONSA i 13/68 (19%) bolesnika koji su primili HSCT samo nakon liječenja lijekom BESPONSA.

Što se tiče ostalih čimbenika rizika, VOD/SOS je prijavljen u 6/11 (55%) bolesnika koji su prošli režim kondicioniranja za HSCT koji uključuje 2 alkilirajuća agensa i 9/53 (17%) bolesnika koji su prošli režim kondicioniranja za HSCT koji uključuje 1 alkilirajući agens, 7/17 (41%) bolesnika u dobi od  $\geq 55$  godina i 11/62 (18%) bolesnika u dobi < 55 godina te 7/12 (58%) bolesnika s razinom bilirubina u serumu  $\geq$  GGN prije HSCT-a i u 11/67 (16%) bolesnika s razinom bilirubina u serumu < GGN prije HSCT-a.

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) hiperbilirubinemija i povećana razina transaminaza su bile zabilježene u 35 (21%), odnosno 43 (26%) bolesnika. Hiperbilirubinemija  $\geq 3$ . stupnja i povećana razina transaminaza bile su zabilježene u 9 (6%), odnosno 11 (7%) bolesnika. Medijan vremena do pojave hiperbilirubinemije i povećane razine transaminaza bio je 73 dana, odnosno 29 dana.

Za kliničko zbrinjavanje hepatotoksičnosti, uključujući VOD/SOS, vidjeti dio 4.4.

#### *Mijelosupresija/citopenije*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) trombocitopenija i neutropenija su zabilježene u 83 (51%), odnosno 81 (49%) bolesnika. Trombocitopenija i neutropenija 3. stupnja su bile zabilježene u 23 (14%), odnosno 33 (20%) bolesnika. Trombocitopenija i neutropenija 4. stupnja su bile zabilježene

u 46 (28%), odnosno 45 (27%) bolesnika. Febrilna neutropenija, koja može biti opasna po život, bila je zabilježena u 43 (26%) bolesnika.

Za kliničko zbrinjavanje mijelosupresije/citopenija vidjeti dio 4.4.

#### *Infekcije*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) infekcije, uključujući ozbiljne infekcije, od kojih neke opasne po život ili fatalne, su bile zabilježene u 79 (48%) bolesnika. Učestalosti specifičnih infekcija bile su: sepsa i bakterijemija (17%), infekcija donjih dišnih putova (12%), infekcija gornjih dišnih putova (12%), gljivična infekcija (9%), virusna infekcija (7%), gastrointestinalna infekcija (4%), infekcija kože (4%) i bakterijska infekcija (1%). Fatalne infekcije, uključujući upalu pluća, neutropeničnu sepsu, sepsu, septični šok i sepsu povezanu s bakterijama *Pseudomonas*, su zabilježene u 8 (5%) bolesnika.

Za kliničko zbrinjavanje infekcija vidjeti dio 4.4.

#### *Krvarenje/hemoragija*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) slučajevi krvarenja/hemoragije, većinom blagog intenziteta, su zabilježeni u 54 (33%) bolesnika. Učestalosti specifičnih slučajeva krvarenja/hemoragije bile su: epistaksa (15%), krvarenje iz gornjeg dijela gastrointestinalnog sustava (6%), krvarenje iz donjeg dijela gastrointestinalnog sustava (4%) i krvarenje u središnjem živčanom sustavu (SZS) [1%]. Slučajevi krvarenja/hemoragije 3./4. stupnja su zabilježeni u 8/164 (5%) bolesnika. Prijavljen je jedan slučaj krvarenja/hemoragije 5. stupnja (intraabdominalna hemoragija).

Za kliničko zbrinjavanje slučajeva krvarenja/hemoragije vidjeti dio 4.4.

#### *Reakcije povezane s infuzijom*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) reakcije povezane s infuzijom su zabilježene u 17 (10%) bolesnika. Svi slučajevi su bili stupnja  $\leq 2$  prema težini. Reakcije povezane s infuzijom su se uglavnom javljale u 1. ciklusu i ubrzo nakon završetka infuzije inotuzumab ozogamicina te su bile riješene spontano ili uz medicinsko zbrinjavanje.

Za kliničko zbrinjavanje reakcija povezanih s infuzijom vidjeti dio 4.4.

#### *Sindrom lize tumora (engl. tumour lysis syndrome, TLS)*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) TLS, koji može biti opasan po život ili fatalan, je zabilježen u 4/164 (2%) bolesnika. Slučajevi TLS-a 3./4. stupnja su zabilježeni u 3 (2%) bolesnika. TLS se pojavio ubrzo nakon završetka infuzije inotuzumab ozogamicina te je bio riješen medicinskim zbrinjavanjem.

Za kliničko zbrinjavanje TLS-a vidjeti dio 4.4.

#### *Produljenje QT-intervalu*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) najveća produljenja QT-intervalu korigiranog prema srčanoj frekvenciji primjenom formule Fridericia (engl. *QT interval corrected for heart rate using the Fridericia formula*, QTcF) od  $\geq 30$  ms i  $\geq 60$  ms od početne vrijednosti, izmjerena su u 30/162 (19%), odnosno u 4/162 (3%) bolesnika. Produljenje QTcF intervalu na  $> 450$  ms opaženo je u 26/162 (16%) bolesnika. Nijedan bolesnik nije imao povećanje QTcF-intervalu na  $> 500$  ms. Produljenje QT-intervalu 2. stupnja je zabilježeno u 2/164 (1%) bolesnika. Nisu zabilježena

produljenja QT-intervalu  $\geq 3$ . stupnja ili slučajevi *Torsades de Pointes*.

Za periodično praćenje EKG-a i razina elektrolita vidjeti dio 4.4.

#### *Povišene razine amilaze i lipaze*

U ključnom kliničkom ispitivanju (N=164) povišene razine amilaze i lipaze zabilježene su u 8 (5%), odnosno 15 (9%) bolesnika. Povećanja amilaze i lipaze  $\geq 3$ . stupnja zabilježena su u 3 (2%), odnosno 7 (4%) bolesnika.

Za periodično praćenje povišenih razina amilaze i lipaze vidjeti dio 4.4.

#### Imunogenost

U kliničkim ispitivanjima lijeka BESPONSA u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL, 7/236 (3%) bolesnika su imali pozitivne nalaze testa na protutijela protiv inotuzumab ozogamicina. Nijedan od bolesnika nije imao pozitivne nalaze testa na neutralizirajuća protutijela protiv inotuzumab ozogamicina. U bolesnika koji su imali pozitivne nalaze testa na protutijela protiv inotuzumab ozogamicin nije primijećen nikakav učinak na klirens lijeka BESPONSA na temelju populacijske farmakokinetičke analize. Broj bolesnika je bio premalen kako bi se ocijenio utjecaj protutijela protiv inotuzumab ozogamicina na djelotvornost i sigurnost.

#### Prijavljivanje sumnji na nuspojavu

Nakon dobivanja odobrenja lijeka važno je prijavljivanje sumnji na njegove nuspojave. Time se omogućuje kontinuirano praćenje omjera koristi i rizika lijeka. Od zdravstvenih radnika se traži da prijave svaku sumnju na nuspojavu lijeka putem nacionalnog sustava prijave nuspojava: Agencija za lijekove i medicinske proizvode (HALMED) Internetska stranica: [www.halmed.hr](http://www.halmed.hr) ili potražite HALMED aplikaciju putem Google Play ili Apple App Store trgovine. Prijavljivanjem nuspojava možete pridonijeti u procjeni sigurnosti ovog lijeka

## **4.9 Predoziranje**

U kliničkim ispitivanjima u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL, maksimalna pojedinačna i maksimalne višestruke doze inotuzumab ozogamicina bile su 0,8 mg/m<sup>2</sup>, odnosno 1,8 mg/m<sup>2</sup> po ciklusu, primijenjena podijeljeno u 3 doze 1. dana (0,8 mg/m<sup>2</sup>), 8. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) i 15. dana (0,5 mg/m<sup>2</sup>) (vidjeti dio 4.2). Predoziranja mogu rezultirati nuspojavama koje se podudaraju s reakcijama primijećenim pri preporučenoj terapijskoj dozi (vidjeti dio 4.8).

U slučaju predoziranja infuziju treba privremeno prekinuti, a bolesnike pratiti kako bi se ustanovilo jesu li prisutne jetrene ili hematološke toksičnosti (vidjeti dio 4.2). Kad se povuku sve toksičnosti, treba razmotriti ponovnu primjenu lijeka BESPONSA, uz točnu terapijsku dozu.

## 5. FARMAKOLOŠKA SVOJSTVA

### 5.1 Farmakodinamička svojstva

Farmakoterapijska skupina: Antineoplastici, ostali antineoplastici, monoklonska protutijela, ATK  
oznaka: L01XC26.

#### Mehanizam djelovanja

Inotuzumab ozogamicin je konjugat protutijela i lijeka (engl. *antibody drug conjugate*, ADC) koji se sastoji od monoklonskog protutijela usmjerenog protiv CD22, koje je kovalentno vezano na N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid. Inotuzumab je humanizirani imunoglobulin razreda G podtipa 4 (IgG4), protutijelo koje specifično prepoznaje ljudski CD22. Mala molekula N-acetil-gama-kalikeamicin je citotoksični lijek.

N-acetil-gama-kalikeamicin je kovalentno vezan na protutijelo preko poveznice koja hidrolizira u kiselom. Neklinički podaci ukazuju da lijek BESPONSA ima antitumorsku aktivnost zahvaljujući vezivanju ADC-a na tumorske stanice s ekspresijom CD22, nakon čega slijedi unos ADC-CD22 kompleksa i unutarstanično otpuštanje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida putem hidrolitičkog cijepanja poveznice. Aktiviranje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida uzrokuje lomove dvolančane DNK te potom uzrokuje zastoj staničnog ciklusa i apoptotsku smrt stanice.

#### Klinička djelotvornost i sigurnost

*Bolesnici s recidivirajućom ili refraktornom ALL koji su već primili 1 ili 2 režima liječenja za ALL - Ispitivanje 1*

Sigurnost i djelotvornost lijeka BESPONSA u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom CD22-pozitivnom ALL su ocijenjeni u otvorenom, međunarodnom, multicentričnom ispitivanju faze 3 (Ispitivanje 1) u kojem su bolesnici randomizirani kako bi primili lijek BESPONSA (N=164 [164 je primilo liječenje]) ili kemoterapiju po izboru ispitivača (N=162 [143 je primilo liječenje]), točnije fludarabin + citarabin + čimbenik stimulacije granulocitne kolonije (FLAG) (N=102 [93 je primilo liječenje]), mitoksantron/citarabin (MXN/Ara-C) (N=38 [33 je primilo liječenje]) ili visoku dozu citarabina (engl. *high dose cytarabine*, HIDAC) (N=22 [17 je primilo liječenje]).

Bolesnici podobni za uključivanje u ispitivanje su imali  $\geq 18$  godina i CD22-pozitivnu akutnu limfoblastičnu leukemiju prekursora B limfocita s Philadelphia negativnim (Ph<sup>-</sup>) ili pozitivnim (Ph<sup>+</sup>) kromosomom.

Ekspresija CD22 procjenjivala se protočnom citometrijom na temelju aspirata koštane srži. U bolesnika s neodgovarajućim uzorkom aspirata koštane srži ispitivao se uzorak iz periferne krvi. Alternativno se ekspresija CD22 procjenjivala imunohistokemijski u bolesnika s nedostatnim uzorkom aspirata koštane srži i nedostatnim cirkulirajućim blastima.

U kliničkom ispitivanju je osjetljivost nekih lokalnih testova bila niža od laboratorijskih testova provedenih u središnjici. Stoga treba koristiti samo validirane testove dokazano visoke osjetljivosti.

Svi bolesnici su trebali imati  $\geq 5\%$  blasta u koštanoj srži i već primiti 1 do 2 režima indukcijske kemoterapije za ALL. Bolesnici s Ph<sup>+</sup> ALL prekursora B limfocita su trebali imati neuspjelo liječenje s barem 1 TKI-om druge ili treće generacije i standardnom kemoterapijom. Tablica 1 (vidjeti dio 4.2) prikazuje režim doziranja koji se primjenjuje za liječenje bolesnika.

Ko-primarni ishodi koje je slijepo procijenio nezavisni odbor za odlučivanje o mjerama ishoda (engl. *Endpoint Adjudication Committee*, EAC) su bili CR/CRi i ukupno preživljenje (engl. *overall survival*, OS). Sekundarni ishodi uključivali su negativni status minimalne ostatne bolesti (engl. *minimal*

*residual disease*, MRD), trajanje remisije (engl. *duration of remission*, DoR), stopu HSCT-a i preživljenje bez progresije bolesti (engl. *progression-free survival*, PFS). Primarna analiza CR/CRi-a i negativnog statusa MRD-a provedena je među prvih 218 randomiziranih bolesnika, a analiza OS-a, PFS-a, DoR-a i stope HSCT-a među svih 326 randomiziranih bolesnika.

Od svih 326 randomiziranih ispitanika (ITT populacija), 215 (66%) bolesnika je primilo 1 prethodni režim liječenja i 108 (33%) bolesnika je primilo 2 prethodna režima liječenja za ALL. Medijan dobi je bio 47 godina (raspon: 18-79 godina), 206 (63%) bolesnika je bilo s vremenom < 12 mjeseci do prve remisije i 55 (17%) bolesnika je prošlo HSCT prije primitka lijeka BESPONSA ili kemoterapije po izboru ispitivača. Dvije terapijske skupine općenito su bile ujednačene obzirom na početne demografske podatke i karakteristike bolesti. Ukupno je 276 (85%) bolesnika imalo akutnu limfoblastičnu leukemiju s Philadelphia negativnim (Ph<sup>-</sup>) kromosomom. Od 49 (15%) bolesnika s Ph<sup>+</sup> ALL, 4 bolesnika nisu prethodno primili inhibitor tirozin kinaze (TKI), 28 bolesnika je primilo jedan TKI i njih 17 je primilo 2 prethodna TKI. Najčešće primijenjen TKI je bio dasatinib (42 bolesnika), nakon čega slijedi imatinib (24 bolesnika).

Svih 218 randomiziranih bolesnika imalo je slične karakteristike u početku.

Od 326 bolesnika (ITT populacija), 253 bolesnika imalo je uzorke valjane za CD22 testiranje u lokalnom i središnjem laboratoriju. U testiranju u lokalnom i središnjem laboratoriju 231/253 (91,3%) bolesnika i 130/253 (51,4% bolesnika) imalo je ≥ 70% CD22-pozitivnih leukemijskih blasta na početku.

Tablica 6 prikazuje rezultate djelotvornosti iz ovog ispitivanja.

**Tablica 6. Ispitivanje 1: Rezultati djelotvornosti u bolesnika od ≥ 18 godina s recidivirajućom ili refraktornom ALL prekursora B-limfocita, koji su prethodno primili 1 ili 2 režima liječenja za ALL**

	<b>BESPONSA (N=109)</b>	<b>HIDAC, FLAG ili MXN/Ara-C (N=109)</b>
CR <sup>a</sup> / CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95%-tni interval pouzdanosti (engl. <i>confidence interval</i> , CI)]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
	p-vrijednost dvostranog testa < 0,0001	
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
	p-vrijednost dvostranog testa = 0,0022	
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
	p-vrijednost dvostranog testa < 0,0001	
Negativni status MRD-a <sup>c</sup> u bolesnika koji postižu CR/CRi; stopa <sup>d</sup> (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
	p-vrijednost dvostranog testa < 0,0001	
	<b>BESPONSA (N=164)</b>	<b>HIDAC, FLAG ili MXN/Ara-C (N=162)</b>
Medijan OS-a; mjeseci [95% CI]	7,7 [6,0 do 9,2]	6,2 [4,7 do 8,3]
	Omjer hazarda [95% CI] = 0,751 [0,588-0,959] p-vrijednost dvostranog testa = 0,0210	
Medijan PFS-a <sup>e,f</sup> ; mjeseci [95% CI]	5,0 [3,9 do 5,8]	1,7 [1,4 do 2,1]
	Omjer hazarda [95% CI] = 0,450 [0,348-0,581] p-vrijednost dvostranog testa < 0,0001	



**Tablica 6. Ispitivanje 1: Rezultati djelotvornosti u bolesnika od  $\geq 18$  godina s recidivirajućom ili refraktornom ALL prekursora B-limfocita, koji su prethodno primili 1 ili 2 režima liječenja za ALL**

	<b>BESPONSA (N=109)</b>	<b>HIDAC, FLAG ili MXN/Ara-C (N=109)</b>
Medijan DoR-a <sup>g</sup> ; mjeseci [95% CI]	3,7 [2,8 do 4,6]	0,0 [-,-]
	Omjer hazarda [95% CI] = 0,471 [0,366-0,606] p-vrijednost dvostranog testa < 0,0001	

Skraćenice: ALL=akutna limfoblastična leukemija; ABN=apsolutni broj neutrofila; Ara-C=citarabin; CI=interval pouzdanosti; CR=potpuna remisija; CRi=potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike; DoR=trajanje remisije; EAC=Odbor za odlučivanje o mjerama ishoda; FLAG=fludarabin + citarabin + čimbenik stimulacije granulocitne kolonije; HIDAC=visoka doza citarabina; HSCT=transplantacija hematopoetskih matičnih stanica; ITT=namjera liječenja; MRD=minimalna ostatna bolest; MXN=mitoksantron; N/n=broj bolesnika; OS=ukupno preživljenje; PFS=preživljenje bez progresije bolesti.

- <sup>a</sup> Prema EAC-u se CR definira kao < 5% blasta u koštanoj srži i odsutnost leukemičnih blasta u perifernoj krvi, potpuno obnavljanje broja krvnih stanica u perifernoj krvi (trombociti  $\geq 100 \times 10^9/l$  i ABN  $\geq 1 \times 10^9/l$ ) te povlačenje bilo koje od ekstramedularnih bolesti .
- <sup>b</sup> Prema EAC-u se CRi definira kao < 5% blasta u koštanoj srži i odsutnost leukemičnih blasta u perifernoj krvi, djelomično obnavljanje broja krvnih stanica u perifernoj krvi (trombociti <  $100 \times 10^9/l$  i/ili ABN <  $1 \times 10^9/l$ ) te povlačenje bilo koje od ekstramedularnih bolesti.
- <sup>c</sup> Negativni status MRD-a je definiran pomoću protočne citometrije budući da leukemične stanice obuhvaćaju <  $1 \times 10^{-4}$  (< 0,01%) nukleiranih stanica koštane srži.
- <sup>d</sup> Stopa je definirana kao broj bolesnika koji su postigli negativni status MRD-a podijeljen s ukupnim brojem bolesnika koji su postigli CR/CRi prema EAC-u.
- <sup>e</sup> PFS je definiran kao vrijeme od dana randomizacije do najranijeg dana sljedećih događaja: smrt, progresivna bolest (uključujući objektivno napredovanje, recidiv od CR/CRi-a, trajni prekid liječenja zbog sveopćeg pogoršanja zdravstvenog stanja) i početak nove indukcijske terapije ili HSCT-a nakon terapije bez postizanja CR/CRi-a.
- <sup>f</sup> U standardnoj definiciji PFS, definiranoj kao vrijeme od datuma randomizacije do najranijeg datuma sljedećih događaja: smrt, progresija bolesti (uključujući objektivnu progresiju i recidiv s CR/CRi), omjer rizika je bio 0,568 (p-vrijednost dvostranog testa=0,0002) i medijan PFS od 5,6 mjeseci uz lijek BESPONSA i 3,7 mjeseci u skupini na kemoterapiji po izboru ispitivača.
- <sup>g</sup> Trajanje remisije je definirano kao vrijeme od prvog odgovora CR<sup>a</sup>-a ili CRi<sup>b</sup>-a prema procjeni ispitivača do dana događaja PFS-a ili dana cenzuriranja ako nijedan događaj PFS-a nije dokumentiran. Analiza je bila temeljena na populaciji planiranoj za liječenje na način da se bolesnicima bez remisije dodijelilo trajanje nula i smatralo ih se događajem.

Među prvih 218 randomiziranih bolesnika, 64/88 (73%) i 21/88 (24%) bolesnika koji su reagirali na liječenje prema EAC-u je postiglo CR/CRi u 1., odnosno 2. ciklusu, u skupini koja je primila lijek BESPONSA. Nijedan dodatni bolesnik nije postigao CR/CRi nakon 3. ciklusa u skupini koja je primila lijek BESPONSA.

CR/CRi i negativni nalazi MRD-a u prvih 218 randomiziranih bolesnika su bili u skladu s onima zabilježenim u svih 326 randomiziranih bolesnika.

Među svih 326 randomiziranih bolesnika je vjerojatnost preživljenja nakon 24 mjeseca bila 22,8% u skupini s lijekom BESPONSA te 10% u skupini s kemoterapijom po izboru ispitivača.

Ukupno je 79/164 (48,2%) bolesnika u skupini s lijekom BESPONSA i 36/162 (22,2%) bolesnika u skupini na kemoterapiji po izboru ispitivača prošlo naknadnu HSCT. To je uključivalo 70 bolesnika na lijeku BESPONSA i 18 bolesnika na kemoterapiji po izboru ispitivača koji su odmah upućeni na HSCT. U tih bolesnika koji su odmah upućeni na HSCT medijan raspona vremena od zadnje doze inotuzumab ozogamicina do HSCT je bio 4,8 tjedana (raspon: 1-19 tjedana). U bolesnika koji su podvrgnuti HSCT-u zabilježeno je poboljšanje ukupnog preživljenja u skupini s lijekom BESPONSA u odnosu na one koji su primali kemoterapiju po izboru ispitivača. Premda je bila veća učestalost rane

smrti nakon HSCT-a (na 100. dan) u skupini koja je primala lijek BESPONSA, bilo je dokaza o koristi od lijeka BESPONSA za kasno preživljenje. U bolesnika podvrgnutih naknadnoj HSCT medijan ukupnog preživljenja je bio 11,9 mjeseci (95% CI: 9,2; 20,6) u skupini koja je primala lijek BESPONSA u odnosu na 19,8 mjeseci (95% CI: 14,6; 26,7) u onih koji su primali kemoterapiju po izboru ispitivača. U 24. mjesecu vjerojatnost preživljenja iznosila je 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) u skupini koja je primala lijek BESPONSA u odnosu na 35,5% (95% CI: 20,1; 51,3) u skupini koja je primala kemoterapiju po izboru ispitivača. Nadalje, u 24. mjesecu, vjerojatnost preživljenja u bolesnika podvrgnutih naknadnom HSCT-u bila je 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) naspram 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) u bolesnika kojima naknadno nije proveden HSCT u skupini koja je primala lijek BESPONSA.

BESPONSA je poboljšala ukupno preživljenje u odnosu na kemoterapiju po izboru ispitivača za sve čimbenike stratifikacije, uključujući trajanje prve remisije  $\geq 12$  mjeseci, status 1 spašavanja života i dob u vrijeme randomizacije  $< 55$  godina. Trend poboljšanja ukupnog preživljenja također je zabilježen uz lijek BESPONSA u bolesnika s drugim prognostičkim čimbenicima (Ph<sup>-</sup>, bez prethodnog HSCT-a,  $\geq 90\%$  leukemijskih blasta CD22-pozitivno na početku, bez početnih perifernih blasta i početni hemoglobin  $\geq 10$  g/dl, na temelju eksploratornih analiza). Bolesnici s restrukturiranjem gena kod mješovite leukemije (engl. *mixed-lineage leukaemia*, MLL), uključujući t(4;11), koji uglavnom imaju manju ekspresiju CD22 prije liječenja, imali su lošije rezultate OS-a nakon liječenja s lijekom BESPONSA ili kemoterapijom po izboru ispitivača.

Kada je riječ o rezultatima koje su prijavili bolesnici, bodovanje funkcioniranja i simptoma je većinom išlo u korist lijeka BESPONSA u usporedbi s ispitivačevim odabirom kemoterapije. Rezultati koje su prijavili bolesnici, izmjereni primjenom Osnovnog upitnika o kvaliteti života Europske organizacije za istraživanje i liječenje raka (engl. *The European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Questionnaire*, EORTC QLQ-C30), bili su značajno bolji za lijek BESPONSA prema procijenjenim prosječnim rezultatima nakon početnih vrijednosti (BESPONSA, odnosno ispitivačev odabir kemoterapije) u pogledu ispunjavanja svoje uloge (64,7 naspram 53,4; mali stupanj poboljšanja), fizičkog funkcioniranja (75,0 naspram 68,1; mali stupanj poboljšanja), socijalnog funkcioniranja (68,1 naspram 59,8; srednji stupanj poboljšanja) i gubitka apetita (17,6 naspram 26,3; mali stupanj poboljšanja) u usporedbi s ispitivačevim odabirom kemoterapije. Trend u prilog lijeku BESPONSA, s malim stupnjem poboljšanja, zabilježen je za procijenjene prosječne rezultate nakon početnih vrijednosti (BESPONSA, odnosno ispitivačev odabir kemoterapije) u globalnom zdravstvenom stanju/kvaliteti života (engl. *Quality of Life*, QoL) (62,1 naspram 57,8), kognitivnom funkcioniranju (85,3 naspram 82,5), zadusi (14,7 naspram 19,4), proljevu (5,9 naspram 8,9), umoru (35,0 naspram 39,4). Trend u prilog lijeku BESPONSA zabilježen je u procijenjenim prosječnim rezultatima nakon početne vrijednosti izmjerene upitnikom EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) (BESPONSA, odnosno ispitivačev odabir kemoterapije) za EQ-5D indeks (0,80 naspram 0,76; najmanja značajna razlika za rak = 0,06).

*Bolesnici s recidivirajućom ili refraktornom ALL koji su prethodno primili 2 ili više režima liječenja za ALL - Ispitivanje 2*

Sigurnost i djelotvornost lijeka BESPONSA su ocijenjeni u otvorenom, multicentričnom ispitivanju Faze 1/2 s jednom skupinom (Ispitivanje 2). Bolesnici podobni za uključivanje u ispitivanje su imali  $\geq 18$  godina i recidivirajući ili refraktorni ALL prekursora B-limfocita.

Od 93 bolesnika u probiru, 72 bolesnika je dodijeljeno na ispitivani lijek i liječeno lijekom BESPONSA. Medijan dobi je bio 45 godina (raspon 20-79); 76,4% su imali status spašavanja  $\geq 2$ ; 31,9% je prethodno prošlo HSCT i 22,2% njih je imalo Ph<sup>+</sup> kromosom. Najčešći razlozi prekida liječenja bili su: progresija bolesti/recidiv (30 [41,7%], ustrajna bolest (4 [5,6%], HSCT (18 [25,0%]) i štetni događaji (13 [18,1%]).

U dijelu ispitivanja faze I, 37 bolesnika je primilo lijek BESPONSA u ukupnoj dozi od 1,2 mg/m<sup>2</sup> (n=3), 1,6 mg/m<sup>2</sup> (n=12) ili 1,8 mg/m<sup>2</sup> (n=22). Određeno je da je preporučena doza lijeka

BESPONSA 1,8 mg/m<sup>2</sup>/ciklusu primijenjena u dozi od 0,8 mg/m<sup>2</sup> 1. dana, te 0,5 mg/m<sup>2</sup> 8. dana i 15. dana 28-dnevnog ciklusa, uz smanjenje doze po dostizanju CR/CRi.

U dijelu ispitivanja faze II bolesnici su trebali primiti najmanje 2 prethodna režima liječenja za ALL, a bolesnici s Ph<sup>+</sup> B-staničnim ALL-om trebali su imati neuspješno liječenje najmanje jednim TKI-om. Od 9 bolesnika s Ph<sup>+</sup> B-staničnim ALL-om, 1 bolesnik je primio 1 prethodan TKI i 1 nije prethodno primio TKI.

Tablica 7 prikazuje rezultate djelotvornosti iz ovog ispitivanja.

**Table 7. Ispitivanje 2: Rezultati djelotvornosti u bolesnika od ≥ 18 godina s recidivirajućom ili refraktornom ALL prekursora B-limfocita, koji su prethodno primili 2 ili više režima liječenja za ALL**

	<b>BESPONSA (N=35)</b>
CR <sup>a</sup> /CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	24 (68,6%) [50,7% – 83,2%]
CR <sup>a</sup> ; n (%) [95% CI]	10 (28,6%) [14,6% – 46,3%]
CRi <sup>b</sup> ; n (%) [95% CI]	14 (40,0%) [23,9% – 57,9%]
Medijan DoR <sup>f</sup> ; mjeseci [95% CI]	2,2
Negativni status MRD-a <sup>c</sup> u bolesnika koji postižu CR/CRi; stopa <sup>d</sup> (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3% – 90,2%]
Medijan PFS <sup>e</sup> ; mjeseci [95% CI]	3,7 [2,6 do 4,7]
Medijan OS-a; mjeseci [95% CI]	6,4 [4,5 do 7,9]

Skraćenice: ALL=akutna limfoblastična leukemija; ABN=apsolutni broj neutrofila; CI=interval pouzdanosti; CR=potpuna remisija; CRi=potpuna remisija s nepotpunim oporavkom krvne slike; DoR=trajanje remisije; HSCT=transplantacija hematopoetskih matičnih stanica; MRD=minimalna ostatna bolest; N/n=broj bolesnika; OS=ukupno preživljenje; PFS=preživljenje bez progresije bolesti.

<sup>a,b,c,d,e,f</sup> za definicije vidjeti Tablicu 6 (uz iznimku da u Ispitivanju 2 CR/CRi nije bio prema EAC)

U ispitivanju faze 2 8/35 (22,9%) bolesnika naknadno je prošlo HSCT.

### Pedijatrijska populacija

Europska agencija za lijekove odgodila je obvezu podnošenja rezultata ispitivanja lijeka BESPONSA u jednoj ili više podskupina pedijatrijske populacije liječene zbog recidivirajućeg ili refraktornog ALL-a (vidjeti dio 4.2 za informacije o pedijatrijskoj primjeni).

## **5.2 Farmakokinetička svojstva**

U bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL liječenih s inotuzumab ozogamicinom u preporučenoj početnoj dozi od 1,8 mg/m<sup>2</sup>/ciklus (vidjeti dio 4.2), izloženost u stanju dinamičke ravnoteže bila je postignuta do 4. ciklusa. Srednja vrijednost (SD) maksimalne koncentracije u serumu (C<sub>max</sub>) inotuzumab ozogamicina je iznosila 308 ng/ml (362). Srednja vrijednost (SD) simulirane ukupne površine pod krivuljom (AUC) koncentracija-vrijeme po ciklusu u stanju dinamičke ravnoteže iznosila je 100 µg•h/ml (32,9).

## Distribucija

*In vitro* vezanje N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida na proteine ljudske plazme je približno 97%. *In vitro* je N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid supstrat P-glikoproteina (P-gp). U ljudi je ukupan volumen distribucije inotuzumab ozogamicina iznosio približno 12 l.

## Biotransformacija

*In vitro* je N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid prvenstveno metaboliziran putem neenzimske redukcije. U ljudi su razine N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazida u serumu obično ispod granice kvantifikacije (50 pg/ml), ali u nekih su se bolesnika povremeno pojavile mjerljive razine nekonjugiranog kalikeamicina do 276 pg/ml.

## Eliminacija

Farmakokinetika inotuzumab ozogamicina je bila dobro predočena modelom s 2 odjeljka s linearnim i komponentama klirensa koje su ovisne o vremenu. U 234 bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL klirens inotuzumab ozogamicina u stanju dinamičke ravnoteže iznosio je 0,0333 l/h, a terminalni poluvijek eliminacije ( $t_{1/2}$ ) na kraju 4. ciklusa bio je oko 12,3 dana. Nakon primjene višestrukih doza zabilježena je 5,3 puta veća akumulacija inotuzumab ozogamicina između 1. i 4. ciklusa.

Na temelju populacijske farmakokinetičke analize u 765 bolesnika, zaključeno je da tjelesna površina značajno utječe na dispoziciju inotuzumab ozogamicina. Doza inotuzumab ozogamicina se primjenjuje ovisno o tjelesnoj površini (vidjeti dio 4.2).

## Dob, rasa i spol

Na osnovi populacijske farmakokinetičke analize, dob, rasa i spol nisu značajno utjecali na dispoziciju inotuzumab ozogamicina.

## Oštećenje jetre

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja inotuzumab ozogamicina u bolesnika s oštećenjem jetre.

Na osnovi populacijske farmakokinetičke analize u 765 bolesnika, klirens inotuzumab ozogamicina u bolesnika s oštećenjem jetre, definiranim od strane Radne skupine za disfunkciju organa Nacionalnog instituta za rak (*engl. National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group, NCI ODWG*) kao kategorija B1 (ukupni bilirubin  $\leq$  GGN i AST  $>$  GGN; n=133) ili B2 (ukupni bilirubin  $>$  1,0-1,5  $\times$  GGN i AST s bilo kojom razinom; n=17), bio je sličan onom u bolesnika s normalnom funkcijom jetre (ukupni bilirubin/AST  $\leq$  GGN; n=611) (vidjeti dio 4.2). U 3 bolesnika s oštećenjem jetre, definiranim NCI ODWG-ovom kategorijom C (ukupni bilirubin  $>$  1,5-3  $\times$  GGN i AST s bilo kojom razinom), i u jednog (1) bolesnika s oštećenjem funkcije jetre, definiranim NCI ODWG-ovom kategorijom D (ukupni bilirubin  $>$  3  $\times$  GGN i AST s bilo kojom razinom), klirens inotuzumab ozogamicina se nije smanjio.

## Oštećenje bubrega

Nisu provedena posebna farmakokinetička ispitivanja inotuzumab ozogamicina u bolesnika s oštećenjem bubrega.

Na osnovi populacijske farmakokinetičke analize u 765 bolesnika, klirens inotuzumab ozogamicina u bolesnika s blagim oštećenjem bubrega ( $CL_{cr}$  60-89 ml/min; n=237), umjerenim oštećenjem bubrega ( $CL_{cr}$  30-59 ml/min; n=122) ili teškim oštećenjem bubrega ( $CL_{cr}$  15-29 ml/min; n=4) bio je sličan onome u bolesnika s normalnom funkcijom bubrega ( $CL_{cr} \geq$  90 ml/min; n=402) (vidjeti dio 4.2).

Inotuzumab ozogamicin nije ispitivan u bolesnika sa završnom fazom bubrežne bolesti (vidjeti dio 4.2).

### Srčana elektrofiziologija

Populacijska farmakokinetička/farmakodinamička procjena ukazala je na korelaciju između povećanja koncentracije inotuzumab ozogamicina u serumu i produljenja QTc-intervalu u bolesnika s ALL-om i non-Hodgkinovim limfomom (NHL). Medijan (gornja granica 95% CI) promjene QTcF-a pri suprat terapijskoj koncentraciji  $C_{max}$  iznosio je 3,87 ms (7,54 ms).

U randomiziranom kliničkom ispitivanju u bolesnika s recidivirajućom ili refraktornom ALL (Ispitivanje 1), najveća produljenja QTcF intervala od  $\geq 30$  ms i  $\geq 60$  ms od početne vrijednosti izmjerena su u 30/162 (19%) bolesnika odnosno 4/162 (3%) bolesnika u skupini koja je primala inotuzumab ozogamicin, naspram 18/124 (15%) odnosno 3/124 (2%) bolesnika u skupini s kemoterapijom po izboru ispitivača. Produljenja QTcF intervala na  $> 450$  ms i  $> 500$  ms zabilježena su u 26/162 (16%) bolesnika odnosno ni u jednog bolesnika iz skupine koja je primala inotuzumab ozogamicin, naspram 12/124 (10%) odnosno 1/124 (1%) bolesnika u skupini s kemoterapijom po izboru ispitivača (vidjeti dio 4.8).

## **5.3 Neklinički podaci o sigurnosti primjene**

### Toksičnost ponovljene doze

U životinja, primarni ciljni organi uključuju jetru, koštanu srž i limfoidne organe s povezanim hematološkim promjenama, bubrege i živčani sustav. Druge primijećene promjene su uključivale učinke na reproduktivne organe mužjaka i ženki (vidjeti u nastavku) i preneoplastične i neoplastične lezije jetre (vidjeti u nastavku). Većina učinaka je bila reverzibilna do djelomično reverzibilna, osim učinaka na jetru i živčani sustav. Važnost ireverzibilnih životinjskih nalaza za ljude nije sigurna.

### Genotoksičnost

Inotuzumab ozogamicin je bio klastogen *in vivo* u koštanoj srži mužjaka miševa. Ovo je u skladu s poznatom indukcijom DNK lomova od strane kalikeamicina.

N-acetil-gama-kalikeamicindimetilhidrazid (citotoksična tvar koju otpušta inotuzumab ozogamicin) bio je mutagen u *in vitro* testu bakterijske reverzne mutacije (Amesov test).

### Kancerogenost

Nisu provedena posebna ispitivanja kancerogenosti s inotuzumab ozogamicinom. U ispitivanjima toksičnosti, štakori su razvili hiperplaziju ovalnih stanica, izmijenjena hepatocelularna žarišta i hepatocelularne adenome u jetri pri izloženosti dozama koje su približno 0,3 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC. U jednog (1) majmuna je žarište hepatocelularne promjene detektirano pri izloženosti dozama koje su približno 3,1 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC na kraju 26-tjednog razdoblja doziranja. Značaj ovih životinjskih nalaza za ljude nije siguran.

## Reproduktivna toksičnost

Primjena inotuzumab ozogamicina u ženki štakora u maternalno toksičnoj dozi (približno 2,3 puta veće od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC) prije parenja i tijekom prvog tjedna gestacije je rezultirala embrio-fetalnom toksičnošću, uključujući povećane resorpcije i smanjeni broj vijabilnih embrija. Toksična maternalna doza (približno 2,3 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC) je isto tako rezultirala usporavanjem fetalnog rasta, uključujući smanjenu fetalnu težinu i zakašnjelu osifikaciju skeleta. Neznatno usporavanje fetalnog rasta u štakora se isto tako dogodilo i pri izloženosti koja je bila približno 0,4 puta veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC (vidjeti dio 4.6).

Smatra se da inotuzumab ozogamicin ima potencijal oštetiti reproduktivnu funkciju i plodnost u muškaraca i žena na temelju nekliničkih nalaza. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora i majmuna, reproduktivni nalazi u ženki su uključivali atrofiju jajnika, maternice, rodnice i mliječnih žlijezda. Razina izloženosti pri kojoj nisu opaženi štetni učinci (engl. *no observed adverse effect level*, NOAEL) za učinke na reproduktivne organe ženki štakora i majmuna je bila oko 2,2, odnosno 3,1 veća od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC. U ispitivanjima toksičnosti ponovljene doze u štakora, reproduktivni nalazi u mužjaka su uključivali testikularnu degeneraciju povezanu s hipospermijom te atrofiju prostate i atrofiju sjemenskog mjehurića. NOAEL nije identificiran za učinke na muške reproduktivne organe koji su zabilježeni pri izloženosti približno 0,3 puta većoj od kliničke izloženosti u ljudi na temelju AUC.

## **6. FARMACEUTSKI PODACI**

### **6.1 Popis pomoćnih tvari**

saharoza  
polisorbat 80  
natrijev klorid  
trometamin

### **6.2 Inkompatibilnosti**

Zbog nedostatka ispitivanja kompatibilnosti, ovaj lijek se ne smije miješati s drugim lijekovima osim onih navedenih u dijelu 6.6.

### **6.3 Rok valjanosti**

#### Neotvorena bočica

5 godine

#### Rekonstituirana otopina

BESPONSA ne sadrži bakteriostatske konzervanse. Rekonstituirana otopina se mora odmah iskoristiti. Ako se rekonstituirana otopina ne može odmah iskoristiti, može se čuvati najviše 4 sata u hladnjaku (2°C – 8°C). Zaštititi od svjetlosti i ne zamrzavati.

#### Razrijeđena otopina

Razrijeđena otopina se mora odmah iskoristiti ili čuvati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) ili u hladnjaku (2°C – 8°C). Maksimalno vrijeme od rekonstitucije do kraja primjene treba biti ≤ 8 sati, s tim da između rekonstitucije i razrjeđivanja smije proći ≤ 4 sata. Zaštititi od svjetlosti i ne zamrzavati.

## 6.4 Posebne mjere pri čuvanju lijeka

Čuvati u hladnjaku (2°C – 8°C).

Ne zamrzavati.

Čuvati u originalnom pakiranju radi zaštite od svjetlosti.

Uvjete čuvanja nakon rekonstitucije i razrjeđivanja lijeka vidjeti u dijelu 6.3.

## 6.5 Vrsta i sadržaj spremnika

Bočica od stakla tipa I boje jantara, s klorobutilnim gumenim čepom te prstenastim zatvaračem s *flip-off* kapicom, koja sadrži 1 mg praška.

Svaka kutija sadrži 1 bočicu.

## 6.6 Posebne mjere za zbrinjavanje i druga rukovanja lijekom

### Upute za rekonstituciju, razrjeđivanje i primjenu

Koristite odgovarajuću aseptičku tehniku za postupke rekonstitucije i razrjeđivanja. Inotuzumab ozogamicin (koji ima gustoću od 1,02 g/ml pri temperaturi od 20°C/68°F) je osjetljiv na svjetlost te ga treba zaštititi od ultraljubičastih zraka tijekom rekonstitucije, razrjeđivanja i primjene.

Maksimalno vrijeme od rekonstitucije do kraja primjene treba biti ≤ 8 sati, s tim da između rekonstitucije i razrjeđivanja smije proći ≤ 4 sata.

### *Rekonstitucija*

- Izračunajte dozu (mg) i broj potrebnih bočica lijeka BESPONSA.
- Rekonstituirajte svaku bočicu od 1 mg s 4 ml vode za injekcije kako biste dobili otopinu s 0,25 mg/ml lijeka BESPONSA za jednokratnu upotrebu.
- Nježno vrtite bočicu kako biste pospješili otapanje. Ne tresite.
- Pregledajte rekonstituiranu otopinu kako bi se utvrdilo da ne sadrži čestice i nije promijenila boju. Rekonstituirana otopina mora biti bistra do neznatno zamućena, bezbojna i u biti bez vidljivih čestica. Ako primijetite čestice ili promjenu boje, nemojte je koristiti.
- Lijek BESPONSA ne sadrži bakteriostatske konzervanse. Rekonstituirana otopina se mora odmah iskoristiti. Ako se rekonstituirana otopina ne može odmah iskoristiti, može se čuvati najviše 4 sata u hladnjaku (2°C – 8°C). Zaštitite od svjetlosti i ne zamrzavajte.

### *Razrjeđivanje*

- Izračunajte volumen rekonstituirane otopine potreban kako bi se dobila odgovarajuća doza prema tjelesnoj površini bolesnika. Ovu količinu treba izvući iz bočice (bočica) pomoću štrcaljke. Zaštitite od svjetlosti. Bacite neiskorištenu rekonstituiranu otopinu koja je preostala u bočici.
- Dodajte rekonstituiranu otopinu u spremnik za infuziju s otopinom natrijevog klorida 9 mg/ml (0,9%) za injekciju do ukupnog nominalnog volumena od 50 ml. Konačna koncentracija mora biti između 0,01 i 0,1 mg/ml. Zaštitite od svjetlosti. Preporučuje se spremnik za infuziju napravljen od polivinil klorida (PVC) (koji sadrži di-(2-etilheksil)ftalat [DEHP] ili koji ne sadrži DEHP), poliolefina (polipropilena i/ili polietilena) ili etilen vinil acetata (EVA).
- Nježno preokrenite spremnik za infuziju kako bi se promiješala razrijeđena otopina. Ne tresite.
- Razrijeđena otopina se mora odmah iskoristiti, čuvati na sobnoj temperaturi (20°C – 25°C) ili u hladnjaku (2°C – 8°C). Maksimalno vrijeme od rekonstitucije do kraja primjene treba biti ≤ 8

sati, s tim da između rekonstitucije i razrjeđivanja smije proći  $\leq 4$  sata. Zaštitite od svjetlosti i ne zamrzavajte.

### Primjena

- Ako se razrijeđena otopina čuva u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ), mora se ostaviti da dosegne sobnu temperaturu ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ) oko 1 sat prije primjene.
- Nije potrebno filtrirati razrijeđenu otopinu. Međutim, ako se razrijeđena otopina filtrira, preporučuju se filteri bazirani na polietersulfonu (PES), poliviniliden fluoridu (PVDF) ili hidrofilnom polisulfonu (HPS). Ne koristite filtere napravljene od najlona ili miješanog celuloznog estera (MCE).
- Tijekom infuzije zaštitite intravensku vrećicu od svjetlosti pomoću navlake koja blokira ultraljubičaste zrake (tj. pomoću vrećica jantarne, tamnosmeđe ili zelene boje ili aluminijske folije). Cjevčicu za infuziju nije potrebno zaštititi od svjetlosti.
- Infundirajte razrijeđenu otopinu tijekom 1 sat brzinom od 50 ml/h na sobnoj temperaturi ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ). Zaštitite od svjetlosti. Preporučuju se cjevčice za infuziju napravljene od PVC-a (koji sadrži DEHP ili koji ne sadrži DEHP), poliolefina (polipropilena i/ili polietilena) ili polibutadiena.

BESPONSA se ne smije miješati ili primjenjivati kao infuzija s drugim lijekovima.

Tablica 8 prikazuje vremena čuvanja i uvjete za rekonstituciju, razrjeđivanje i primjenu lijeka BESPONSA.

**Tablica 8. Vremena i uvjeti čuvanja rekonstituirane i razrijeđene otopine lijeka BESPONSA**

← Maksimalno vrijeme od rekonstitucije do kraja primjene $\leq 8$ sati <sup>a</sup> →		
Rekonstituirana otopina	Razrijeđena otopina	
	Nakon početka razrjeđivanja	Primjena
Iskoristite rekonstituiranu otopinu odmah ili nakon što je bila čuvana u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ) najviše 4 sata. Zaštitite od svjetlosti. Ne zamrzavajte.	Iskoristite razrijeđenu otopinu odmah ili nakon što je bila čuvana na sobnoj temperaturi ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ) ili u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ). Maksimalno vrijeme od rekonstitucije do kraja primjene treba biti $\leq 8$ sati, s tim da između rekonstitucije i razrjeđivanja smije proći $\leq 4$ sata. Zaštitite od svjetlosti. Ne zamrzavajte.	Ako se razrijeđena otopina čuvala u hladnjaku ( $2^{\circ}\text{C} - 8^{\circ}\text{C}$ ), pustite je da dosegne sobnu temperaturu ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ) oko 1 sat prije primjene. Primijenite razrijeđenu otopinu kao jednosatnu infuziju brzinom od 50 ml/h na sobnoj temperaturi ( $20^{\circ}\text{C} - 25^{\circ}\text{C}$ ). Zaštitite od svjetlosti.

<sup>a</sup> Između rekonstitucije i razrjeđivanja smije proći  $\leq 4$  sata.

### Zbrinjavanje

BESPONSA je namijenjena samo za jednokratnu primjenu.

Neiskorišteni lijek ili otpadni materijal potrebno je zbrinuti sukladno nacionalnim propisima.



**7. NOSITELJ ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

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

**8. BROJ(EVI) ODOBRENJA ZA STAVLJANJE LIJEKA U PROMET**

EU/1/17/1200/001

**9. DATUM PRVOG ODOBRENJA / DATUM OBNOVE ODOBRENJA**

Datum prvog odobrenja: 29. lipanj 2017.

**10. DATUM REVIZIJE TEKSTA: 10/2020.**

Detaljnije informacije o ovom lijeku dostupne su na internetskoj stranici Europske agencije za lijekove <http://www.ema.europa.eu>.

