

ANEKS I

CHARAKTERYSTYKA PRODUKTU LECZNICZEGO

1. NAZWA PRODUKTU LECZNICZEGO

BESPONSA 1 mg proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji

2. SKŁAD JAKOŚCIOWY I ILOŚCIOWY

Każda fiolka zawiera 1 mg inotuzumabu ozogamycyny.

Po rozpuszczeniu (patrz punkt 6.6) 1 ml roztworu zawiera 0,25 mg inotuzumabu ozogamycyny.

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z rekombinowanego humanizowanego przeciwciała monoklonalnego IgG4 kappa skierowanego przeciwko antygenowi CD22 (wytworzonego w komórkach jajnika chomika chińskiego metodą rekombinacji DNA), które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazydem N-acetylo-gamma-kalicheamycyny (CalichDMH).

Pełny wykaz substancji pomocniczych, patrz punkt 6.1.

3. POSTAĆ FARMACEUTYCZNA

Proszek do sporządzania koncentratu roztworu do infuzji (proszek do sporządzania koncentratu).

Liofilizat w postaci krążka lub proszku o barwie białej lub prawie białej.

4. SZCZEGÓŁOWE DANE KLINICZNE

4.1 Wskazania do stosowania

Produkt leczniczy BESPONSA jest wskazany w monoterapii w leczeniu dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ostrą białaczką limfoblastyczną (ALL, ang. acute lymphoblastic leukaemia) wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. W przypadku dorosłych pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z chromosomem Philadelphia (Ph+) powinno wystąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym inhibitorem kinazy tyrozynowej (TKI, ang. tyrosine kinase inhibitor).

4.2 Dawkowanie i sposób podawania

Produkt leczniczy BESPONSA należy podawać pod nadzorem lekarza specjalizującego się w stosowaniu leków przeciwnowotworowych oraz w miejscu, w którym istnieje możliwość natychmiastowego skorzystania z pełnego wyposażenia reanimacyjnego. Leczenie produktem BESPONSA pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B można rozważać, jeśli wynik ekspresji antygenu CD22 przed rozpoczęciem terapii, uzyskany po przeprowadzeniu oznaczenia zwalidowaną i czułą metodą, wynosi > 0% (patrz punkt 5.1).

U pacjentów, u których stwierdzono krążące limfoblasty, przed podaniem pierwszej dawki zaleca się przeprowadzenie cytoredukcji z zastosowaniem skojarzonego leczenia hydroksymocznikiem, steroidami i (lub) winkrystyną do uzyskania liczby komórek blastycznych we krwi obwodowej $\leq 10\,000/\text{mm}^3$.

Przed rozpoczęciem leczenia zaleca się zastosowanie premedykacji kortykosteroidem, lekiem przeciwgorączkowym oraz lekiem przeciwhistaminowym (patrz punkt 4.4).

U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem podawania zaleca się zastosowanie premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego i nawodnienia (patrz punkt 4.4).

W trakcie wlewu oraz przez co najmniej 1 godzinę po jego zakończeniu pacjentów należy monitorować w kierunku reakcji związanych z wlewem (patrz punkt 4.4).

Dawkowanie

Produkt BESPONSA należy podawać w 3- lub 4-tygodniowych cyklach.

U pacjentów, którzy zostaną poddani przeszczepowi krwiotwórczych komórek macierzystych (HSCT, ang. haematopoietic stem cell transplantation) zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia. Trzeci cykl terapii można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach leczenia nie uzyskano całkowitej remisji (CR, ang. complete remission) ani całkowitej remisji z niepełną regeneracją hematologiczną (CRi, ang. complete remission with incomplete haematological recovery) i stwierdzono minimalną chorobę resztkową (MRD, ang. minimal residual disease) (patrz punkt 4.4). U pacjentów, którzy nie będą poddawani HSCT, można zastosować maksymalnie 6 cykli. Leczenie pacjentów, którzy nie osiągnęli CR lub CRi po 3 cyklach terapii, należy przerwać.

W tabeli 1 przedstawiono zalecane schematy dawkowania.

W pierwszym cyklu leczenia zalecana całkowita dawka produktu BESPONSA dla wszystkich pacjentów wynosi 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.). Pierwszy cykl leczenia powinien trwać 3 tygodnie, ale można go przedłużyć do 4 tygodni, jeśli u pacjenta wystąpi CR lub CRi oraz (albo) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

W kolejnych cyklach zalecana dawka produktu BESPONSA to 1,5 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,5 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi, lub 1,8 mg/m² pc. na cykl, podawana w 3 dawkach podzielonych: w dniu 1. (0,8 mg/m² pc.), dniu 8. (0,5 mg/m² pc.) i dniu 15. (0,5 mg/m² pc.) u pacjentów, którzy nie uzyskali CR lub CRi. Kolejne cykle leczenia powinny trwać 4 tygodnie.

Tabela 1. Schemat dawkowania w cyklu 1. i kolejnych cyklach w zależności od odpowiedzi na leczenie

	Dzień 1	Dzień 8 ^a	Dzień 15 ^a
Schemat dawkowania w cyklu 1			
Wszyscy pacjenci:			
Dawka (mg/m ² pc.)	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu	21 dni ^b		
Schemat dawkowania w kolejnych cyklach w zależności od odpowiedzi na leczenie			
Pacjenci, którzy uzyskali CR ^c lub CRi ^d :			
Dawka (mg/m ² pc.)	0,5	0,5	0,5
Długość cyklu	28 dni ^e		
Pacjenci, którzy nie uzyskali CR ^c lub CRi ^d :			
Dawka (mg/m ² pc.)	0,8	0,5	0,5
Długość cyklu	28 dni ^e		

Skróty: ANC = bezwzględna liczba neutrofili; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną

^a +/- 2 dni (zachować odstęp co najmniej 6 dni pomiędzy dawkami).

^b Długość cyklu można wydłużyć do 28 dni (tnz. zastosować 7-dniową przerwę w leczeniu, rozpoczynając od 21. dnia) u pacjentów, u których uzyskano CR lub CRi, i (lub) w celu umożliwienia ustąpienia objawów toksyczności.

^c CR definiuje się jako < 5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, pełna regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej.

- ^d CRi definiuje się jako < 5% blastów w szpiku kostnym oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, częściowa regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$ i/lub ANC < $1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej.
- ^e 7-dniowa przerwa w leczeniu, rozpoczynając od dnia 21.

Modyfikacje dawki

Może zaistnieć konieczność modyfikacji dawki produktu BESPONSA ze względu na bezpieczeństwo i tolerancję u danego pacjenta (patrz punkt 4.4). Leczenie niektórych działań niepożądanych może wymagać przerwania i (lub) zmniejszenia dawkowania bądź całkowitego zaprzestania podawania produktu BESPONSA (patrz punkty 4.4 i 4.8). Jeśli dawka zostanie zmniejszona z powodu toksyczności związanej ze stosowaniem produktu BESPONSA, dawki tej nie należy ponownie zwiększać.

W tabelach 2 i 3 przedstawiono zalecenia dotyczące modyfikacji dawki dla toksyczności hematologicznej i niehematologicznej. Nie ma konieczności przerywania dawkowania produktu BESPONSA w trakcie cyklu leczenia (w dniu 8. i (lub) 15.) z powodu neutropenii lub małopłytkowości, zaleca się jednak je przerwać w przypadku toksyczności niehematologicznej.

Tabela 2. Modyfikacje dawki z powodu toksyczności hematologicznej na początku cyklu leczenia (w dniu 1.)

Toksyczność hematologiczna	Toksyczność oraz modyfikacja(e) dawki
Poziomy przed rozpoczęciem leczenia produktem BESPONSA:	
ANC $\geq 1 \times 10^9/l$	W przypadku zmniejszenia ANC należy przerwać kolejny cykl leczenia aż do powrotu do wartości $\geq 1 \times 10^9/l$.
Liczba płytek krwi $\geq 50 \times 10^9/l^a$	W przypadku zmniejszenia liczby płytek krwi należy przerwać kolejny cykl leczenia aż do powrotu do wartości $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
ANC < $1 \times 10^9/l$ i (lub) liczba płytek krwi < $50 \times 10^9/l^a$	W przypadku zmniejszenia ANC i (lub) liczby płytek krwi należy przerwać kolejny cykl leczenia aż do chwili, gdy spełniony zostanie przynajmniej jeden z poniższych warunków: - ANC i liczba płytek krwi powrócą przynajmniej do wartości na poziomie wyjściowym z poprzedniego cyklu lub - ANC powróci do wartości $\geq 1 \times 10^9/l$ i liczba płytek krwi powróci do wartości $\geq 50 \times 10^9/l^a$ lub - stan zdrowia pacjenta ustabilizuje się lub poprawi (w oparciu o ostatnie wyniki badania szpiku kostnego) oraz uzna się, że przyczyną zmniejszenia ANC i liczby płytek krwi jest choroba podstawowa (nie zaś toksyczność związana ze stosowaniem produktu BESPONSA).

Skróty: ANC = bezwzględna liczba neutrofilii

^a Liczba płytek krwi stosowana do ustalania schematu dawkowania musi być niezależna od transfuzji krwi.

Tabela 3. Modyfikacje dawki z powodu toksyczności niehematologicznej w dowolnym punkcie czasowym w trakcie leczenia

Toksyczność niehematologiczna	Modyfikacja(e) dawki
VOD/SOS lub inne ciężkie toksyczne uszkodzenie wątroby	Należy całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.4).
Bilirubina całkowita $> 1,5 \times \text{GGN}$ oraz AspAT/AlAT $> 2,5 \times \text{GGN}$	Przerwać dawkowanie aż do powrotu bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i AspAT/AlAT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ przed podaniem każdej dawki, chyba że wartości te związane są z zespołem Gilberta lub hemolizą. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej nie powróci do wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub AspAT/AlAT nie powrócą do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, należy całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.4).
Reakcje spowodowane infuzją	Przerwać infuzję i podjąć odpowiednie postępowanie. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć zaprzestanie jej podawania lub zastosowanie steroidów i leków przeciwhistaminowych. W przypadku ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.4).
Toksyczność niehematologiczna w stopniu $\geq 2^a$ (związana z produktem BESPONSA)	Przerwać leczenie i odczekać do zmniejszenia objawów toksyczności do stopnia 1 lub powrotu zdrowia pacjenta do stanu sprzed leczenia, przed podaniem każdej dawki.

Skróty: AlAT = aminotransferaza alaninowa; AspAT = aminotransferaza asparaginianowa; GGN = górna granica normy; VOD/SOS = choroba wenookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby

^a Stopień nasilenia według kryteriów terminologii zdarzeń niepożądanych opracowanych przez Narodowy Instytut Nowotworów (NCI CTCAE, ang. National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events) wersja 3.0.

W tabeli 4 przedstawiono wytyczne dotyczące modyfikacji dawki w zależności od czasu trwania przerw w dawkowaniu z powodu toksyczności.

Tabela 4. Modyfikacje dawki w zależności od czasu trwania przerwy w dawkowaniu z powodu toksyczności

Czas trwania przerwy w dawkowaniu z powodu toksyczności	Modyfikacja(e) dawki
< 7 dni (w trakcie cyklu)	Przerwać kolejną dawkę (zachować odstęp co najmniej 6 dni między kolejnymi dawkami).
≥ 7 dni	Pomiąć kolejną dawkę w trakcie cyklu.
≥ 14 dni	Po normalizacji stanu zdrowia pacjenta zmniejszyć całkowitą dawkę o 25% w kolejnym cyklu. Jeśli zajdzie konieczność dalszej modyfikacji dawki, należy zredukować liczbę dawek do 2 na cykl w kolejnych cyklach. Gdy zmniejszenie całkowitej dawki o 25% a następnie redukcja do 2 dawek na cykl nie będzie tolerowane, należy całkowicie zaprzestać leczenia.
≥ 28 dni	Rozważyć całkowite zaprzestanie podawania produktu BESPONSA.

Szczególne grupy pacjentów

Pacjenci w podeszłym wieku

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej ze względu na wiek pacjenta (patrz punkt 5.2).

Zaburzenia czynności wątroby

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby, u których stężenie bilirubiny całkowitej wynosi $\leq 1,5 \times \text{GGN}$, a aminotransferazy asparaginianowej (AspAT) i (lub) aminotransferazy alaninowej (AlAT) $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ (patrz punkt 5.2). Dane dotyczące bezpieczeństwa stosowania tego produktu u pacjentów, u których przed rozpoczęciem dawkowania stężenie bilirubiny całkowitej wynosiło $> 1,5 \times \text{GGN}$ i AspAT/AlAT $> 2,5 \times \text{GGN}$, są ograniczone. Należy przerwać stosowanie produktu aż do powrotu bilirubiny całkowitej do wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ i AspAT/AlAT $\leq 2,5 \times \text{GGN}$ przed podaniem każdej dawki, chyba że wartości te są związane z zespołem Gilberta lub hemolizą. Jeśli stężenie bilirubiny całkowitej nie powróci do wartości $\leq 1,5 \times \text{GGN}$ lub AspAT/AlAT nie powrócą do wartości $\leq 2,5 \times \text{GGN}$, należy całkowicie zaprzestać leczenia (patrz tabela 3 i punkt 4.4).

Zaburzenia czynności nerek

Nie ma konieczności dostosowywania dawki początkowej u pacjentów z łagodnymi, umiarkowanymi lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek (klirens kreatyniny [CL_{cr}] 60–89 ml/min, 30–59 ml/min lub 15–29 ml/min, odpowiednio) (patrz punkt 5.2). Nie badano bezpieczeństwa i skuteczności stosowania produktu BESPONSA u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek.

Dzieci i młodzież

Nie określono bezpieczeństwa stosowania ani skuteczności produktu BESPONSA u dzieci (w wieku od 0 do < 18 lat). Obecnie dostępne dane przedstawiono w punktach 4.8, 5.1 i 5.2, ale nie można sformułować żadnych zaleceń dotyczących dawkowania.

Sposób podawania

Produkt BESPONSA przeznaczony jest do stosowania dożylnego. Infuzję należy podawać przez 1 godzinę.

Produktu BESPONSA nie należy podawać we wstrzyknięciu ani bolusie dożylnym.

Przed podaniem produkt BESPONSA należy rozpuścić i rozcieńczyć. Instrukcja dotycząca rekonstytucji i rozcieńczania produktu BESPONSA przed podaniem, patrz punkt 6.6.

4.3 Przeciwwskazania

- Nadwrażliwość na substancję czynną lub na którąkolwiek substancję pomocniczą wymienioną w punkcie 6.1.
- Potwierdzona ostra lub czynna choroba wenookluzyjna wątroby / zespół niewydolności zatokowej wątroby (VOD/SOS).
- Ciężka czynna choroba wątroby (np. marskość wątroby, guzkowy przerost regeneracyjny, aktywne zapalenie wątroby).

4.4 Specjalne ostrzeżenia i środki ostrożności dotyczące stosowania

Identyfikowalność

W celu poprawienia identyfikowalności biologicznych produktów leczniczych należy czytelnie zapisać nazwę i numer serii podawanego produktu.

Hepatotoksyczność, w tym VOD/SOS

Hepatotoksyczność, w tym ciężkie, zagrażające życiu, a czasami śmiertelne przypadki VOD/SOS, zgłaszano u pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL otrzymujących produkt BESPONSA (patrz punkt 4.8). Produkt BESPONSA znacznie zwiększał ryzyko VOD/SOS w porównaniu

ze standardowymi schematami chemioterapii stosowanymi w tej populacji pacjentów. Ryzyko było szczególnie widoczne u pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu terapii.

Zgłaszana częstość VOD/SOS po HSCT wynosiła $\geq 50\%$ w następujących podgrupach pacjentów:

- u pacjentów, u których zastosowano schemat kondycjonowania HSCT zawierający 2 środki alkilujące,
- u pacjentów w wieku ≥ 65 lat, oraz
- u pacjentów ze stężeniem bilirubiny w surowicy $\geq$ GGN przed HSCT.

Należy unikać schematów kondycjonowania HSCT zawierających 2 środki alkilujące. Należy rozważyć stosunek korzyści do ryzyka przed podaniem produktu BESPONSA pacjentom, u których zastosowanie w przyszłości schematów kondycjonowania HSCT zawierających 2 środki alkilujące będzie prawdopodobnie nieuniknione.

U pacjentów, u których przed HSCT stężenie bilirubiny w surowicy $\geq$ GGN można przeprowadzić HSCT po zakończeniu leczenia produktem BESPONSA jedynie po dokładnym rozważeniu stosunku korzyści do ryzyka. Jeżeli pacjenci zostaną poddani HSCT, należy ich uważnie monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych VOD/SOS (patrz punkt 4.2).

Do innych czynników, które wydają się zwiększać ryzyko VOD/SOS u pacjentów po HSCT należą: wcześniej przebyta HSCT, wiek ≥ 55 lat, choroba wątroby w wywiadzie i (lub) zapalenie wątroby przed rozpoczęciem leczenia, kolejne rzuty chemioterapii ratunkowej oraz większa liczba cykli leczenia.

Należy dokładnie rozważyć, czy podać produkt BESPONSA pacjentom, którzy zostali wcześniej poddani HSCT. Żaden z pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL leczonych produktem BESPONSA w badaniach klinicznych nie został poddany HSCT w ciągu 4 miesięcy poprzedzających leczenie.

U pacjentów z chorobą wątroby w wywiadzie przed rozpoczęciem leczenia produktem BESPONSA należy przeprowadzić dokładne badania (np. badanie USG, badanie w kierunku wirusowego zapalenia wątroby) w celu wykluczenia ciężkiej czynnej choroby wątroby (patrz punkt 4.3).

Ze względu na ryzyko VOD/SOS u pacjentów przygotowywanych do HSCT zaleca się zastosowanie 2 cykli leczenia inotuzumabem ozogamycyny; a zastosowanie trzeciego cyklu można rozważyć u pacjentów, u których po 2 cyklach nie osiągnięto CR lub CRi i nie wykluczono MRD (patrz punkt 4.2).

Wszystkich pacjentów, a w szczególności pacjentów po HSCT należy ściśle monitorować w kierunku objawów podmiotowych i przedmiotowych VOD/SOS, w tym zwiększonych wartości bilirubiny całkowitej, powiększenia wątroby (które może być bolesne), szybkiego zwiększenia masy ciała oraz wodobrzusza. Kontrolowanie wyłącznie parametru bilirubiny całkowitej może nie wystarczyć do zidentyfikowania wszystkich pacjentów ze zwiększonym ryzykiem VOD/SOS. U wszystkich pacjentów przed podaniem oraz po podaniu każdej dawki produktu BESPONSA należy monitorować wyniki prób wątrobowych, w tym AlAT, AspAT, bilirubinę całkowitą oraz fosfatazę alkaliczną. W przypadku nieprawidłowych wartości prób wątrobowych należy częściej monitorować wyniki prób wątrobowych oraz przedmiotowe i podmiotowe objawy kliniczne hepatotoksyczności. U pacjentów, którzy są przygotowywani do HSCT, należy ściśle monitorować próby wątrobowe w pierwszym miesiącu po HSCT, a następnie rzadziej, zgodnie ze standardową praktyką medyczną. Zwiększenie wartości parametrów prób wątrobowych może wymagać przerwania lub zmniejszenia dawkowania lub całkowitego zaprzestania podawania produktu BESPONSA (patrz punkt 4.2).

Należy całkowicie zaprzestać leczenia, jeśli wystąpi VOD/SOS (patrz punkt 4.2). Jeżeli VOD/SOS będzie o ciężkim nasileniu, należy podjąć standardowe leczenie kliniczne.

Mielosupresja/cytopenie

U pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano przypadki neutropenii,

małopłytkowości, niedokrwistości, leukopenii, gorączki neutropenicznej, limfopenii i pancytopenii. Niektóre z nich stanowiły zagrożenie dla życia (patrz punkt 4.8).

U pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano powikłania związane z neutropenią i małopłytkowością (w tym odpowiednio zakażenia i krwawienia /krwotoki) (patrz punkt 4.8).

Przed podaniem każdej dawki produktu BESPONSA u pacjentów należy wykonać pełną morfologię krwi. W czasie leczenia należy monitorować pacjentów w kierunku wystąpienia przedmiotowych i podmiotowych objawów zakażenia w czasie leczenia i po HSCT (patrz punkt 5.1), krwawienia/krwotoku oraz innych objawów mielosupresji. W stosownych przypadkach należy podawać pacjentom profilaktyczne leki przeciwinfekcyjne i przeprowadzać badania kontrolne w trakcie leczenia i po jego zakończeniu.

Leczenie ciężkich zakażeń, krwawienia/krwotoku oraz innych objawów mielosupresji, w tym ciężkiej neutropenii lub małopłytkowości, może wymagać przerwania dawkowania, zmniejszenia dawki lub całkowitego zaprzestania leczenia (patrz punkt 4.2).

Reakcje spowodowane infuzją

U pacjentów, którzy otrzymywali inotuzumab ozogamycyny zgłaszano przypadki reakcji spowodowanych podaniem infuzji (patrz punkt 4.8).

Przed rozpoczęciem podawania zaleca się poddanie pacjentów premedykacji kortykosteroidami, lekami przeciwgorączkowymi oraz przeciwhistaminowymi (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy ściśle monitorować w czasie wlewu i co najmniej przez 1 godzinę po jego zakończeniu w kierunku reakcji związanych z wlewem, w tym niedociśnienia tętniczego, uderzeń gorąca lub problemów z oddychaniem. W przypadku pojawienia się reakcji związanych z infuzją należy przerwać infuzję i zapewnić odpowiednią opiekę medyczną. W zależności od nasilenia reakcji związanych z infuzją należy rozważyć przerwanie infuzji lub podanie steroidów i leków przeciwhistaminowych (patrz punkt 4.2). W przypadku wystąpienia ciężkich lub zagrażających życiu reakcji związanych z infuzją należy całkowicie zaprzestać leczenia (patrz punkt 4.2).

Zespół rozpadu guza (TLS, ang. tumor lysis syndrome)

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny zgłaszano TLS o nasileniu potencjalnie zagrażającym życiu lub śmiertelnym (patrz punkt 4.8).

U pacjentów z dużą masą nowotworu przed rozpoczęciem dawkowania zaleca się zastosowanie premedykacji w celu zmniejszenia stężenia kwasu moczowego i nawodnienia (patrz punkt 4.2).

Pacjentów należy monitorować w kierunku objawów przedmiotowych i podmiotowych TLS i leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Wydłużenie odstępu QT

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny obserwowano wydłużenie odstępu QT (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Należy zachować ostrożność podczas podawania produktu BESPONSA pacjentom z wydłużeniem odstępu QT w wywiadzie lub z predyspozycją do wydłużenia odstępu QT, którzy przyjmują produkty lecznicze mogące wydłużać odstęp QT (patrz punkt 4.5) oraz pacjentom z zaburzeniami elektrolitowymi. U osób tych należy wykonać EKG oraz badanie elektrolitów przed rozpoczęciem leczenia oraz okresowo w trakcie leczenia (patrz punkty 4.8 i 5.2).

Zwiększona aktywność amylazy i lipazy

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny zgłaszano zwiększoną aktywność amylazy i lipazy (patrz punkt 4.8).

Pacjentów należy monitorować w kierunku zwiększonej aktywności amylazy i lipazy oraz badać w kierunku choroby wątroby i dróg żółciowych, i leczyć zgodnie ze standardową praktyką medyczną.

Szczepienia

Nie badano bezpieczeństwa stosowania żywych szczepionek wirusowych w trakcie leczenia produktem BESPONSA lub po jego zakończeniu. Szczepienie żywymi szczepionkami wirusowymi nie jest zalecane przez co najmniej 2 tygodnie przed rozpoczęciem leczenia produktem BESPONSA, w trakcie leczenia oraz do czasu uzyskania regeneracji limfocytów B po ostatnim cyklu leczenia.

Substancje pomocnicze

Zawartość sodu

Ten produkt leczniczy zawiera mniej niż 1 mmol (23 mg) sodu na 1 mg inotuzumabu ozogamycyny, to znaczy produkt leczniczy uznaje się za „wolny od sodu”.

Ten produkt leczniczy może być dalej przygotowywany do podania z roztworami zawierającymi sól (patrz punkty 4.2 i 6.6) i należy to rozpatrywać w odniesieniu do całkowitej zawartości sodu ze wszystkich źródeł, które zostaną podane pacjentowi.

4.5 Interakcje z innymi produktami leczniczymi i inne rodzaje interakcji

Nie przeprowadzono badań dotyczących interakcji (patrz punkt 5.2).

Opierając się na danych *in vitro* mało prawdopodobne jest, aby jednoczesne stosowanie inotuzumabu ozogamycyny z inhibitorami lub induktorami cytochromu P450 (CYP) lub enzymami metabolizującymi leki z grupy UDP-glukuronylotransferazy (UGT) zmieniało ekspozycję na dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny. Mało prawdopodobne również jest, aby inotuzumab ozogamycyny i dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny zmieniały ekspozycję na substraty enzymów CYP oraz aby dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny zmieniał ekspozycję substratów enzymów UGT lub głównych transporterów leków.

U pacjentów otrzymujących inotuzumab ozogamycyny obserwowano przypadki wydłużenia odstępu QT (patrz punkt 4.4). W związku z tym należy dokładnie rozważyć jednoczesne stosowanie inotuzumabu ozogamycyny z produktami leczniczymi wydłużającymi odstęp QT lub wywołującymi częstoskurcz komorowy *torsades de pointes*. U pacjentów przyjmujących jednocześnie te produkty lecznicze należy monitorować odstęp QT (patrz punkty 4.4, 4.8 i 5.2).

4.6 Wpływ na płodność, ciążę i laktację

Kobiety w wieku rozrodczym / antykoncepcja u mężczyzn i kobiet

Kobiety w wieku rozrodczym powinny nie zachodzić w ciążę podczas stosowania produktu BESPONSA.

Kobiety powinny stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem BESPONSA i co najmniej przez 8 miesięcy po podaniu ostatniej dawki. Mężczyźni, którzy mają partnerki w wieku rozrodczym powinni stosować skuteczne metody antykoncepcji w trakcie leczenia produktem BESPONSA i co najmniej przez 5 miesięcy po podaniu jego ostatniej dawki.

Ciąża

Brak danych dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycyny u kobiet w okresie ciąży. W oparciu o dane z badań nieklinicznych dotyczących bezpieczeństwa inotuzumabu ozogamycyny może wywierać szkodliwy wpływ na zarodek i płód podczas stosowania u kobiet w ciąży. Badania na zwierzętach wykazały szkodliwy wpływ na reprodukcję (patrz punkt 5.3).

Produktu BESPONSA nie stosować u kobiet w okresie ciąży, chyba że potencjalne korzyści dla matki przewyższają potencjalne ryzyko dla płodu. Kobiety w ciąży, pacjentki, które zajądą w ciążę podczas stosowania inotuzumabu ozogamycyny oraz leczonych mężczyzn mających ciężarne partnerki należy poinformować o potencjalnym zagrożeniu dla płodu.

Karmienie piersią

Brak danych dotyczących przenikania inotuzumabu ozogamycyny lub jego metabolitów do mleka ludzkiego, wpływu na dzieci karmione piersią ani wpływu na wytwarzanie mleka. Ze względu na możliwość wystąpienia działań niepożądanych u dzieci karmionych piersią kobiety nie powinny karmić piersią podczas leczenia produktem BESPONSA i przez co najmniej 2 miesiące po otrzymaniu ostatniej dawki (patrz punkt 5.3).

Płodność

Z badań nieklinicznych inotuzumabu ozogamycyny wynika, że może on zmniejszać płodność męską i żeńską (patrz punkt 5.3). Brak jest danych na temat płodności u pacjentów. Przed rozpoczęciem leczenia zarówno kobiety, jak i mężczyźni powinni zasięgnąć informacji na temat metod zachowania płodności.

4.7 Wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn

Produkt leczniczy BESPONSA wywiera umiarkowany wpływ na zdolność prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn. Podczas leczenia produktem BESPONSA pacjenci mogą odczuwać zmęczenie (patrz punkt 4.8), dlatego podczas prowadzenia pojazdów i obsługiwanie maszyn powinni zachować ostrożność.

4.8 Działania niepożądane

Podsumowanie profilu bezpieczeństwa

Najczęściej występującymi ($\geq 20\%$) działaniami niepożądanymi były: małopłytkowość (51%), neutropenia (49%), zakażenia (48%), niedokrwistość (36%), leukopenia (35%), zmęczenie (35%), krwawienie (33%), gorączka (32%), nudności (31%), ból głowy (28%), gorączka neutropeniczna (26%), zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%), ból brzucha (23%), zwiększenie aktywności gamma-glutamylotransferazy (21%) oraz hiperbilirubinemia (21%).

U pacjentów, którzy otrzymywali produkt BESPONSA najczęstszymi ($\geq 2\%$) ciężkimi działaniami niepożądanymi były: zakażenia (23%), gorączka neutropeniczna (11%), krwotok (5%), ból brzucha (3%), gorączka (3%), VOD/SOS (2%) i zmęczenie (2%).

Tabelaryczny wykaz działań niepożądanych

W tabeli 5 wyszczególniono działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy otrzymywali produkt BESPONSA.

Działania niepożądane zostały uporządkowane według klasyfikacji układów i narządów oraz następującej częstości występowania: bardzo często ($\geq 1/10$), często ($\geq 1/100$ do $< 1/10$), niezbyt często ($\geq 1/1000$ do $< 1/100$), rzadko ($\geq 1/10\ 000$ do $< 1/1000$), bardzo rzadko ($< 1/10\ 000$), nieznana (częstość nie może być określona na podstawie dostępnych danych). W obrębie każdej grupy

o określonej częstości występowania działania niepożądane przedstawiono zgodnie ze zmniejszającym się nasileniem.

Tabela 5. Działania niepożądane zgłaszane u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, którzy otrzymywali produkt BESPONSA

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Zakażenia i zarażenia pasożytnicze	zakażenie (48%) ^a (w tym posocznica i bakteriemia [17%], zakażenia grzybicze [9%], zakażenia dolnych dróg oddechowych [12%], zakażenia górnych dróg oddechowych [12%], zakażenia bakteryjne [1%] zakażenia wirusowe [7%], zakażenia przewodu pokarmowego [4%], zakażenia skóry [4%])	
Zaburzenia krwi i układu chłonnego	gorączka neutropeniczna (26%) neutropenia (49%) małopłytkowość (51%) leukopenia (35%) limfopenia (18%) niedokrwistość (36%)	pancytopenia ^b (2%)
Zaburzenia układu immunologicznego		nadwrażliwość (1%)
Zaburzenia metabolizmu i odżywiania	zmniejszony apetyt (12%)	zespół rozpadu guza (2%) hiperurykemia (4%)
Zaburzenia układu nerwowego	ból głowy (28%)	
Zaburzenia naczyniowe	krwotok ^c (33%) (w tym krwawienie w obrębie ośrodkowego układu nerwowego [1%], krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego [6%], krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego [4%], krwawienie z nosa [15%])	
Zaburzenia żołądka i jelit	ból brzucha (23%) wymioty (15%) biegunka (17%) nudności (31%) zapalenie jamy ustnej (13%) zaparcia (17%)	wodobrzusze (4%) wzdęcie brzucha (6%)
Zaburzenia wątroby i dróg żółciowych	hiperbilirubinemia (21%) zwiększenie aktywności aminotransferaz (26%) zwiększenie aktywności GGT (21%)	VOD/SOS (3% [przed HSCT] ^d)
Zaburzenia ogólne i stany w miejscu podania	gorączka (32%) zmęczenie (35%) dreszcze (11%)	

Klasyfikacja układów i narządów MedDRA	Bardzo często	Często
Badania diagnostyczne	zwiększona aktywność fosfatazy alkalicznej (13%)	wydłużenie odstępu QT w badaniu EKG (1%) zwiększona aktywność amylazy (5%) zwiększona aktywność lipazy (9%)
Urazy, zatrucia i powikłania po zabiegach	reakcje spowodowane podaniem infuzji (10%)	

Działania niepożądane obejmowały zdarzenia niepożądane zaistniałe bez względu na przyczynę w trakcie leczenia, które wystąpiły w lub po 1. dniu 1. cyklu terapii w ciągu 42 dni po podaniu ostatniej dawki produktu BESPONSA, ale przed rozpoczęciem nowej terapii przeciwnowotworowej (w tym HSCT).

Preferowane terminy zastosowano na podstawie słownika Medical Dictionary for Regulatory Activities (MedDRA) w wersji 19.1.

Skróty: ALL = ostra białaczka limfoblastyczna; VOD/SOS = choroba wenookluzyjna / zespół niewydolności zatokowej; EKG = elektrokardiografia; GGT = gamma-glutamylotransferaza; HSCT = transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych

- ^a Do zakażenia zaliczono również inne typy infekcji (11%). Uwaga: u pacjentów mógł występować więcej niż jeden rodzaj zakażenia.
- ^b Do pancytopenii zaliczono następujące zgłoszone działania niepożądane (stosując preferowaną terminologię): niewydolność szpiku kostnego, aplazję szpiku kostnego z gorączką oraz pancytopenię.
- ^c Do krwotoku zaliczono również inne rodzaje krwawień (17%). Uwaga: u pacjentów mógł występować więcej niż jeden rodzaj krwawienia.
- ^d Przy VOD/SOS uwzględniono 1 dodatkowego pacjenta z VOD, która wystąpiła w 56. dniu bez interwencyjnej HSCT. VOD/SOS zgłoszono również u 18 pacjentów po późniejszej HSCT.

Opis wybranych działań niepożądanych

Hepatotoksyczność, w tym VOD/SOS

W głównym badaniu klinicznym (N = 164) VOD/SOS zgłoszono u 23 (14%) pacjentów, w tym u 5 (3%) pacjentów podczas terapii w ramach badania lub w okresie kontrolnym, u których nie przeprowadzano interwencyjnej HSCT. Spośród 79 pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu terapii (przy czym 8 z nich przed przystąpieniem do HSCT poddano dodatkowej terapii ratunkowej po zakończeniu leczenia produktem BESPONSA), VOD/SOS zgłoszono u 18 (23%) pacjentów. Pięć z 18 przypadków VOD/SOS, które wystąpiły po HSCT, zakończyło się zgonem (patrz punkt 5.1).

VOD/SOS zgłaszano do 56 dni po podaniu ostatniej dawki inotuzumabu ozogamycyny pacjentom, u których nie przeprowadzono HSCT. Mediana czasu od przeprowadzenia HSCT do wystąpienia VOD/SOS wynosiła 15 dni (zakres: 3–57 dni). Spośród 5 pacjentów, u których wystąpiła VOD/SOS w trakcie leczenia inotuzumabem ozogamycyny, ale niepoddawanych interwencyjnej HSCT, u 2 pacjentów przeprowadzono HSCT przed rozpoczęciem terapii produktem BESPONSA.

Spośród pacjentów, którzy zostali poddani HSCT po zakończeniu leczenia produktem BESPONSA, przypadki VOD/SOS zgłoszono u 5/11 (46%) pacjentów poddanych HSCT zarówno przed rozpoczęciem leczenia produktem BESPONSA, jak i po jego zakończeniu oraz u 13/68 (19%) pacjentów poddanych HSCT jedynie po zakończeniu terapii produktem BESPONSA.

Odnośnie innych czynników ryzyka, VOD/SOS zgłoszono u 6/11 (55%) pacjentów, u których zastosowano schematy kondycjonowania HSCT zawierające 2 środki alkilujące i 9/53 (17%) pacjentów, u których zastosowano schematy kondycjonowania HSCT zawierające 1 środek alkilujący, 7/17 (41%) pacjentów, którzy byli w wieku ≥ 55 lat i 11/62 (18%) pacjentów, którzy byli w wieku < 55 lat, 7/12 (58%) pacjentów, u których stężenie bilirubiny w surowicy przed HSCT było $\geq$ GGN i u 11/67 (16%) pacjentów, u których stężenie bilirubiny w surowicy przed HSCT było $<$ GGN.

W głównym badaniu (N = 164) przypadki hiperbilirubinemii i zwiększonej aktywności aminotransferaz wystąpiły u odpowiednio 35 (21%) i 43 (26%) pacjentów. Przypadki hiperbilirubinemii stopnia ≥ 3 . i zwiększonej aktywności aminotransferaz zgłoszono u odpowiednio 9 (6%) oraz 11 (7%) pacjentów. Mediana czasu do wystąpienia hiperbilirubinemii i zwiększonej aktywności aminotransferaz wynosiła odpowiednio 73 dni i 29 dni.

Informacje na temat klinicznego leczenia toksycznego uszkodzenia wątroby, w tym VOD/SOS, patrz punkt 4.4.

Mielosupresja/cytopenie

W głównym badaniu (N = 164) przypadki małopłytkowości i neutropenii zgłoszono u odpowiednio 83 (51%) i 81 (49%) pacjentów. Małopłytkowość i neutropenię 3. stopnia zgłoszono u odpowiednio 23 (14%) i 33 (20%) pacjentów. Małopłytkowość i neutropenię 4. stopnia zgłoszono u odpowiednio 46 (28%) i 45 (27%) pacjentów. Gorączkę neutropeniczną potencjalnie zagrażającą życiu zgłoszono u 43 (26%) pacjentów.

Informacje na temat klinicznego leczenia mielosupresji/cytopenii, patrz punkt 4.4.

Zakażenia

W głównym badaniu (N = 164) zakażenia, w tym ciężkie, z których niektóre mogą stanowić zagrożenie życia lub prowadzić do zgonu zgłoszono u 79 (48%) pacjentów. Częstość poszczególnych rodzajów zakażeń była następująca: posocznica i bakteriemia (17%), zakażenia dolnych dróg oddechowych (12%), zakażenia górnych dróg oddechowych (12%), zakażenia grzybicze (9%), zakażenia wirusowe (7%), zakażenia przewodu pokarmowego (4%), zakażenia skóry (4%) i zakażenia bakteryjne (1%). Śmiertelne zakażenia, w tym zapalenie płuc, posocznice neutropeniczną, posocznice, wstrząs septyczny i posocznice wywołaną przez pałeczkę ropy błękitnej zgłoszono u 8 (5%) pacjentów.

Informacje na temat klinicznego leczenia zakażeń, patrz punkt 4.4.

Krwawienie/krwotok

W głównym badaniu klinicznym (N = 164) krwawienia/krwotoki, głównie o nasileniu łagodnym, zgłoszono u 54 (33%) pacjentów. Częstość poszczególnych rodzajów krwawienia / krwotoków była następująca: krwawienie z nosa (15%), krwawienie z górnej części przewodu pokarmowego (6%), krwawienie z dolnej części przewodu pokarmowego (4%) oraz krwawienia w obrębie ośrodkowego układu nerwowego (OUN) (1%). Krwawienia / krwotoki 3./4. stopnia zgłoszono u 8/164 (5%) pacjentów. Zgłoszono jedno krwawienie / krwotok 5. stopnia (krwotok wewnątrzbrzuszy).

Informacje na temat klinicznego leczenia krwawienia/krwotoków, patrz punkt 4.4.

Reakcje spowodowane infuzją

W głównym badaniu (N = 164) reakcje związane z podaniem infuzji zgłoszono u 17 (10%) pacjentów. Wszystkie przypadki były o nasileniu stopnia ≤ 2 . Reakcje związane z infuzją zdarzały się głównie w cyklu 1 i ustępowały samoistnie wkrótce po zakończeniu wlewu inotuzumabu ozogamycyny lub pod wpływem leczenia farmakologicznego.

Informacje na temat klinicznego leczenia reakcji związanych z infuzją, patrz punkt 4.4.

Zespół rozpadu guza (TLS)

W głównym badaniu (N = 164) przypadki TLS o przebiegu potencjalnie zagrażającym życiu lub śmiertelnym zgłoszono u 4/164 (2%) pacjentów. TLS o nasileniu 3./4. stopnia zgłoszono u 3 (2%) pacjentów. TLS występował wkrótce po zakończeniu wlewu inotuzumabu ozogamycyny i ustępował

pod wpływem leczenia farmakologicznego.

Informacje na temat klinicznego leczenia TLS, patrz punkt 4.4.

Wydłużenie odstępu QT

W głównym badaniu (N = 164) maksymalne wydłużenie odstępu QT skorygowane dla częstości akcji serca według wzoru Fridericia (QTcF) ≥ 30 ms i ≥ 60 ms w porównaniu do wartości wyjściowej odnotowano odpowiednio u 30/162 (19%) i 4/162 (3%) pacjentów. Wydłużenie odstępu QTcF > 450 ms stwierdzono u 26/162 (16%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano wydłużenia odstępu QTcF > 500 ms. Wydłużenie odstępu QT o nasileniu 2. stopnia zgłoszono u 2/164 (1%) pacjentów. Nie zgłoszono wydłużenia odstępu QT o nasileniu ≥ 3 . ani częstoskurczu *torsades de pointes*.

Informacje na temat okresowych badań EKG oraz poziomu elektrolitów, patrz punkt 4.4.

Zwiększona aktywność amylazy i lipazy

W głównym badaniu (N = 164) zwiększona aktywność amylazy i lipazy zgłoszono u odpowiednio 8 (5%) i 15 (9%) pacjentów. Zwiększona aktywność amylazy i lipazy stopnia ≥ 3 . zgłoszono u odpowiednio 3 (2%) oraz 7 (4%) pacjentów.

Informacje na temat okresowych badań w kierunku zwiększonej aktywności amylazy i lipazy, patrz punkt 4.4.

Immunogenność

W badaniach klinicznych inotuzumabu ozogamycyny z udziałem dorosłych pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, dodatni wynik oznaczenia przeciwciał przeciw inotuzumabowi ozogamycyny (ADA, ang. anti-drug antibodies) odnotowano u 7/236 (3%) pacjentów. U żadnego z pacjentów nie odnotowano dodatniego wyniku na obecność neutralizujących ADA. U pacjentów, u których dodatni wynik potwierdził obecność ADA, nie zaobserwowano żadnego wpływu na klirens produktu BESPONSA na podstawie populacyjnej analizy farmakokinetycznej. Liczba pacjentów, u których uzyskano dodatni wynik badania na obecność ADA, była zbyt mała, aby można było ocenić wpływ ADA na skuteczność i bezpieczeństwo stosowania.

W badaniu klinicznym ITCC-059, w którym oceniano stosowanie inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów pediatrycznych z nawrotową lub oporną na leczenie ALL (N = 51), częstość występowania ADA przeciw inotuzumabowi ozogamycyny wynosiła 0%.

Dzieci i młodzież

Stosowanie produktu BESPONSA oceniano w badaniu ITCC-059 z udziałem 53 pacjentów pediatrycznych w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22 (patrz punkt 5.1).

Najczęstszymi działaniami niepożądanymi ($> 30\%$) w badaniu pediatrycznym ITCC-059 były w kohorcie fazy I: małopłytkowość (60%), gorączka (52%), niedokrwistość (48%), wymioty (48%), neutropenia (44%), zakażenie (44%), krwotok (40%), gorączka neutropeniczna (32%), nudności (32%), ból brzucha (32%), a w kohorcie fazy II: gorączka (46%), małopłytkowość (43%), niedokrwistość (43%), wymioty (43%), neutropenia (36%), leukopenia (36%), nudności (32%), zakażenie (32%), zwiększona aktywność aminotransferaz (32%) i krwotok (32%).

VOD odnotowano u 2/25 (8,0%) pacjentów w kohorcie fazy I (żaden nie otrzymał przeszczepu) oraz u 6/28 (21,4%) pacjentów w kohorcie fazy II, przy czym odsetek przypadków VOD u pacjentów po HSCT wyniósł 5/18 [27,8% (95% CI: 9,69–53,48)]. Ośmiu z 25 pacjentów (32%) w kohorcie fazy I oraz 18 z 28 pacjentów (64%) w kohorcie fazy II poddano potem HSCT. Odsetek zgonów po HSCT,

ale niespowodowanych nawrotem pierwotnej choroby, wyniósł odpowiednio 2/8 (25%) i 5/18 (28%) w kohorcie fazy I i w kohorcie fazy II.

Zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych

Po dopuszczeniu produktu leczniczego do obrotu istotne jest zgłaszanie podejrzewanych działań niepożądanych. Umożliwia to nieprzerwane monitorowanie stosunku korzyści do ryzyka stosowania produktu leczniczego. Osoby należące do fachowego personelu medycznego powinny zgłaszać wszelkie podejrzewane działania niepożądane za pośrednictwem Departamentu Monitorowania Niepożądanych Działań Produktów Leczniczych Urzędu Rejestracji Produktów Leczniczych, Wyrobów Medycznych i Produktów Biobójczych

Al. Jerozolimskie 181C

PL-02 222 Warszawa

Tel.: + 48 22 49 21 301

Faks: + 48 22 49 21 309

Strona internetowa: <https://smz.ezdrowie.gov.pl>

4.9 Przedawkowanie

W badaniach klinicznych z udziałem pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL pacjenci otrzymywali inotuzumab ozogamycyny w dawkach pojedynczych i wielokrotnych wynoszących maksymalnie odpowiednio 0,8 mg/m² pc. oraz 1,8 mg/m² pc. na cykl i podzielonych na 3 dawki podawane w dniu 1. (0,8 mg/m²), dniu 8. (0,5 mg/m²) oraz dniu 15. (0,5 mg/m²) (patrz punkt 4.2). Przedawkowanie może spowodować działania niepożądane, które obserwowano także przy zalecanych dawkach terapeutycznych (patrz punkt 4.8).

W przypadku przedawkowania infuzję należy tymczasowo przerwać, a pacjentów monitorować w kierunku toksycznego uszkodzenia wątroby i toksyczności hematologicznej (patrz punkt 4.2). Ponowne rozpoczęcie podawania produktu BESPONSA we właściwych dawkach terapeutycznych należy rozważyć po ustąpieniu wszelkich objawów toksyczności.

5. WŁAŚCIWOŚCI FARMAKOLOGICZNE

5.1 Właściwości farmakodynamiczne

Grupa farmakoterapeutyczna: leki przeciwnowotworowe i immunomodulujące, przeciwciała monoklonalne i koniugaty leków z przeciwciałami, inhibitory CD22 (antygen różnicowania komórkowego 22), kod ATC: L01FB01.

Mechanizm działania

Inotuzumab ozogamycyny jest koniugatem przeciwciało-lek (ADC) składającym się z przeciwciała monoklonalnego skierowanego przeciw antygenowi CD22, które jest kowalencyjnie związane z dimetylohydrazidem N-acetylo-gamma-kalicheamycyny (CalichDMH). Inotuzumab jest humanizowanym przeciwciałem - immunoglobuliną klasy G podklasy 4 (IgG4), które swoicie rozpoznaje ludzki antygen CD22. Mała cząsteczka N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest produktem cytotoksycznym.

N-acetylo-gamma-kalicheamicyna jest kowalencyjnie przyłączona do przeciwciała za pomocą łącznika rozszczepialnego przez kwas. Na podstawie danych z badań nieklinicznych ustalono, że aktywność przeciwnowotworowa produktu BESPONSA wynika z wiązania się koniugatu przeciwciało-lek (ADC) z komórkami nowotworowymi wykazującymi ekspresję antygenu CD22, a następnie internalizacji kompleksu ADC-CD22 i wewnątrzkomórkowego uwalniania dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny przez hydrolityczne rozszczepienie łącznika. Aktywacja dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamicyny wywołuje pęknięcia dwuniciowego DNA, a następnie zatrzymanie cyklu komórkowego i apoptotyczną śmierć komórki.

Skuteczność kliniczna i bezpieczeństwo stosowania

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani 1 lub 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL – badanie 1

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu BESPONSA u pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL z ekspresją antygenu CD22 badano w międzynarodowym, wieloośrodkowym, otwartym badaniu klinicznym III fazy (badanie 1), w którym pacjenci zostali zrandomizowani do grupy otrzymującej produkt BESPONSA (N = 164 [164 otrzymało leczenie]) lub chemioterapię wybraną przez badacza (N = 162 [143 otrzymało leczenie]), w szczególności fludarabinę w skojarzeniu z cytarabiną i czynnikiem stymulującym tworzenie kolonii granulocytów (FLAG) (N = 102 [93 otrzymało leczenie]), mitoksantron/cytarabinę (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 otrzymało leczenie]) lub duże dawki cytarabiny (HIDAC) (N = 22 [17 otrzymało leczenie]).

Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22, bez chromosomu Philadelphia (Ph-) lub z chromosomem Philadelphia (Ph+).

Ekspresję antygenu CD22 analizowano za pomocą cytometrii przepływowej na podstawie aspiratu szpiku kostnego. U pacjentów z niedostateczną jakością aspiratu szpiku kostnego zbadano próbkę krwi obwodowej. Alternatywnie u pacjentów z nieodpowiednim aspiratem szpiku kostnego oraz niewystarczającą ilością krążących blastów ekspresję antygenu CD22 analizowano w badaniu immunohistochemicznym.

W badaniu klinicznym okazało się, że czułość niektórych lokalnych metod była niższa niż metody stosowanej centralnie. Dlatego należy stosować wyłącznie zwalidowane metody wykazujące wysoką czułość.

U wszystkich uczestników badania liczba blastów w szpiku kostnym musiała wynosić $\geq 5\%$ i każdy z pacjentów musiał być wcześniej poddany 1 lub 2 schematom chemioterapii indukcyjnej z powodu ALL. Pacjenci z ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B z Ph+ musieli być wcześniej poddani terapii co najmniej 1 TKI drugiej lub trzeciej generacji i standardowej chemioterapii, które się nie powiodły. W tabeli 1 (patrz punkt 4.2) przedstawiono schemat dawkowania, jaki zastosowano w leczeniu pacjentów.

Równorzędnymi głównymi punktami końcowymi były CR lub CRi oceniane przez niezależną, nieświadomą szczegółów badania komisję orzekającą o osiągnięciu punktów końcowych (EAC, ang. Endpoint Adjudication Committee) oraz ogólne przeżycie (OS, ang. overall survival). Drugorzędnymi punktami końcowymi było niestwierdzenie (wykluczenie) minimalnej choroby resztkowej (MRD, ang. minimal residual disease), czas trwania remisji (DoR, ang. duration of remission), odsetek HSCT oraz czas przeżycia wolny od progresji choroby (PFS, ang. progression-free survival). Zasadniczą analizę CR lub CRi oraz wykluczenia MRD przeprowadzono u pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji, natomiast analizę OS, PFS, DoR i odsetka HSCT przeprowadzono u wszystkich 326 pacjentów poddanych randomizacji.

Wśród wszystkich 326 pacjentów poddanych randomizacji (populacja ITT) 215 (66%) pacjentów otrzymało 1 wcześniejszą terapię i 108 (33%) pacjentów otrzymało 2 wcześniejsze terapie z powodu ALL. Mediana wieku wynosiła 47 lat (zakres: 18-79 lat), u 206 (63%) pacjentów czas trwania pierwszej remisji < 12 miesięcy i 55 (17%) pacjentów zostało poddanych HSCT przed przyjęciem produktu BESPONSA lub chemioterapii wybranej przez badacza. Obie badane grupy były zasadniczo zrównoważone od początku pod względem parametrów demograficznych i charakterystyki choroby. Łącznie u 276 (85%) pacjentów występowała ALL Ph-. Spośród 49 (15%) pacjentów z ALL Ph+, 4 pacjentów nie otrzymało wcześniej TKI, 28 pacjentów otrzymało wcześniej 1 TKI i 17 pacjentów otrzymało wcześniej 2 TKI. Najczęściej stosowanym TKI był dasatynib (42 pacjentów), a następnie imatinib (24 pacjentów).

Wyjściowa charakterystyka była podobna u pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji.

Spośród 326 pacjentów (populacja ITT) próbki od 253 pacjentów zostały zbadane na obecność CD22 zarówno przez lokalne, jak i centralne laboratoria. Według testów wykonanych przez centralne i lokalne laboratoria odpowiednio u 231/253 (91,3%) pacjentów i 130/253 (51,4%) pacjentów wystąpił dodatni wynik ekspresji antygenu CD22, którą wykazywało $\geq 70\%$ blastów białaczkowych na początku badania.

W tabeli 6 przedstawiono wyniki skuteczności leczenia uzyskane w tym badaniu.

Tabela 6. Badanie 1: Wyniki skuteczności leczenia u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii komórek B, którzy zostali poddani 1 lub 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL

	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG lub MXN/Ara-C (N = 109)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95% CI]	88 (80,7%) [72,1%–87,7%]	32 (29,4%) [21,0%–38,8%]
	2-stronna wartość p < 0,0001	
CR ^a ; n (%) [95% CI]	39 (35,8%) [26,8%–45,5%]	19 (17,4%) [10,8%–25,9%]
	2-stronna wartość p = 0,0022	
CRi ^b ; n (%) [95% CI]	49 (45,0%) [35,4%–54,8%]	13 (11,9%) [6,5%–19,5%]
	2-stronna wartość p < 0,0001	
Niestwierdzenie MRD ^c u pacjentów uzyskujących CR lub CRi; odsetek ^d (%) [95% CI]	69/88 (78,4%) [68,4%–86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%–46,7%]
	2-stronna wartość p < 0,0001	
	BESPONSA (N = 164)	HIDAC, FLAG lub MXN/Ara-C (N = 162)
Mediana OS; miesiące [95% CI]	7,7 [6,0 do 9,2]	6,2 [4,7 do 8,3]
	Współczynnik ryzyka [95% CI] = 0,751 [0,588–0,959] 2-stronna wartość p = 0,0210	
Mediana PFS ^{e,f} ; miesiące [95% CI]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
	Współczynnik ryzyka [95% CI] = 0,450 [0,348–0,581] 2-stronna wartość p < 0,0001	
Mediana DoR ^g ; miesiące [95% CI]	3,7 [2,8 do 4,6]	0,0 [-,-]
	Współczynnik ryzyka [95% CI] = 0,471 [0,366–0,606] 2-stronna wartość p < 0,0001	

Skróty: ALL = ostra białaczka limfoblastyczna; ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; Ara-C = cytarabina; CI = przedział ufności; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; DoR = czas trwania remisji; EAC = komisja orzekająca o osiągnięciu punktów końcowych; FLAG = fludarabina + cytarabina + czynnik stymulujący tworzenie kolonii granulocytów; HIDAC = duże dawki cytarabiny; HSCT = transplantacja krwiotwórczych komórek macierzystych; ITT = pacjenci mający być leczeni; MRD = minimalna choroba resztkowa; MXN = mitoksantron; N/n = liczba pacjentów; OS = ogólne przeżycie; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

^a CR przez EAC została zdefiniowana jako odsetek blastów w szpiku kostnym < 5% oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, pełna regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi $\geq 100 \times 10^9/l$ i ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej.

^b CRi przez EAC została zdefiniowana jako odsetek blastów w szpiku kostnym < 5% oraz brak blastów białaczkowych we krwi obwodowej, częściowa regeneracja hematologiczna krwi obwodowej (liczba płytek krwi < $100 \times 10^9/l$ i/lub ANC < $1 \times 10^9/l$) oraz brak objawów wznowy pozaszpikowej.

^c Niestwierdzenie (wykluczenie) MRD badano za pomocą cytometrii przepływowej poprzez określenie komórek białaczkowych zawierających < 1×10^{-4} (< 0,01%) jądrzystych komórek szpiku kostnego.

^d Odsetek zdefiniowano jako liczbę pacjentów, u których nie stwierdzono MRD, podzieloną przez ogólną liczbę pacjentów, którzy uzyskali CR lub CRi według EAC.

- ^e PFS został zdefiniowany jako okres od daty randomizacji do najwcześniejszej daty wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: zgonu, progresji choroby (w tym obiektywnej progresji, nawrotu choroby u pacjentów z CR lub CRi, zaprzestania leczenia z powodu ogólnego pogorszenia stanu zdrowia) oraz rozpoczęcia nowej terapii indukcyjnej lub HSCT po zakończeniu leczenia bez uzyskania CR lub CRi.
- ^f Według standardowej definicji PFS to okres od daty randomizacji do najwcześniejszej daty wystąpienia jednego z następujących zdarzeń: zgonu, progresji choroby (w tym obiektywnej progresji i nawrotu choroby u pacjentów z CR lub CRi), HR wyniósł 0,568 (2-stronna wartość $p = 0,0002$) i mediana PFS wyniosła 5,6 miesiąca i 3,7 miesiąca, odpowiednio w grupie przyjmującej produkt BESPONSA i otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza.
- ^g Czas trwania remisji został zdefiniowany jako okres od uzyskania pierwszej odpowiedzi w formie CRa lub CRib według oceny badacza do daty zdarzenia PFS lub daty wyłączenia z obserwacji, jeżeli żadne zdarzenie PFS nie zostało udokumentowane. Analiza opierała się na populacji ITT, przy czym pacjentom bez remisji przypisano czas trwania remisji wynoszący zero i uznano to za zdarzenie.

Spśród pierwszych 218 pacjentów poddanych randomizacji u 64/88 (73%) i 21/88 (24%) pacjentów, którzy odpowiedzieli na leczenie według oceny EAC, odnotowano CR lub CRi odpowiednio w cyklu 1 i 2 w grupie otrzymującej produkt BESPONSA. U żadnego dodatkowego pacjenta nie uzyskano CR lub CRi po 3. cyklu w grupie otrzymującej produkt BESPONSA.

Wyniki CR lub CRi oraz dotyczące niestwierdzenia (wykluczenia) MRD w grupie początkowych 218 pacjentów poddanych randomizacji były zgodne z wynikami uzyskanymi w grupie wszystkich 326 randomizowanych pacjentów.

Wśród 326 randomizowanych pacjentów prawdopodobieństwo przeżycia po 24 miesiącach wynosiło 22,8% w grupie otrzymującej produkt BESPONSA oraz 10% w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza.

Łącznie 79/164 (48,2%) pacjentów w grupie otrzymującej produkt BESPONSA oraz 36/162 (22,2%) pacjentów w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zostali poddani późniejszemu HSCT. Obejmuje to 70 i 18 pacjentów odpowiednio w grupie otrzymującej produkt BESPONSA i w grupie otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza, którzy bezpośrednio zostali poddani HSCT. U pacjentów, którzy bezpośrednio zostali poddani HSCT, mediana czasu pomiędzy ostatnią dawką inotuzumabu ozogamycyny a HSCT wyniosła 4,8 tygodnia (zakres: 1-19 tygodni). Poprawę OS w grupie otrzymującej produkt BESPONSA w stosunku do grupy otrzymującej chemioterapię wybraną przez badacza zaobserwowano u pacjentów, którzy przeżyli HSCT. Chociaż w grupie otrzymującej produkt BESPONSA wystąpiła wyższa częstość wczesnego zgonu po HSCT (w Dniu 100), korzyść z późnego przeżycia była ewidentna dla produktu BESPONSA. U pacjentów, którzy zostali poddani późniejszemu HSCT, mediana OS wyniosła 11,9 miesiąca (95% CI: 9,2; 20,6) dla produktu BESPONSA wobec 19,8 miesiąca (95% CI: 14,6; 26,7) dla chemioterapii wybranej przez badacza. W 24. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia wynosiło 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5) wobec 35,5% (95% CI: 20,1; 51,3) odpowiednio dla produktu BESPONSA wobec chemioterapii wybranej przez badacza. Ponadto w 24. miesiącu prawdopodobieństwo przeżycia w grupie pacjentów otrzymujących produkt BESPONSA, którzy następnie zostali poddani HSCT wyniosło 38,0% (95% CI: 27,4; 48,5), w porównaniu do 8,0% (95% CI: 3,3; 15,3) u pacjentów, którzy nie zostali poddani późniejszemu HSCT.

Stwierdzono poprawę w wynikach OS u pacjentów leczonych produktem Besponsa w porównaniu do chemioterapii z wyboru badacza dla wszystkich czynników stratyfikacyjnych, w tym czasu trwania pierwszej remisji wynoszącym ≥ 12 miesięcy, pierwszej terapii ratunkowej i wieku < 55 lat podczas randomizacji. U pacjentów leczonych produktem BESPONSA, u których występowały inne czynniki prognostyczne (Ph-, brak wcześniejszej HSCT, dodatni wynik ekspresji antygenu CD22, którą wykazywało $\geq 90\%$ blastów białaczkowych na początku badania, brak blastów we krwi obwodowej na początku badania oraz stężenie hemoglobiny na początku badania ≥ 10 g/dl w oparciu o analizę eksploracyjną) stwierdzono również trend w kierunku poprawy w wynikach OS. Pacjenci z białaczką mieszanofenotypową, z rearanżacją w obrębie genu MLL (ang. mixed-lineage leukaemia), w tym (4;11), u których na ogół występowała mniejsza ekspresja antygenu CD22 przed rozpoczęciem leczenia, uzyskali gorsze wyniki OS po zakończeniu leczenia produktem BESPONSA lub chemioterapeutykami wybranymi przez badacza.

W odniesieniu do oceny leczenia zgłaszanej przez pacjentów, większość wyników dotyczących funkcjonowania i objawów było bardziej korzystnych dla produktu BESPONSA w porównaniu do chemioterapii z wyboru badacza. Wyniki oceny leczenia zgłaszane przez pacjentów, mierzonej za pomocą kwestionariusza EORTC QLQ-C30 opracowanego przez Grupę Badawczą Jakości Życia powołaną przy Europejskiej Organizacji Badań i Leczenia Nowotworów (ang. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire), były znacząco lepsze w przypadku produktu BESPONSA pod względem średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania (biorąc pod uwagę odpowiednio produkt BESPONSA oraz chemioterapię z wyboru badacza) w funkcjonowaniu w rolach społecznych i w pracy (64,7 wobec 53,4; mały stopień poprawy), funkcjonowaniu fizycznym (75,0 wobec 68,1; mały stopień poprawy), funkcjonowaniu społecznym (68,1 wobec 59,8; średni stopień poprawy) oraz utracie apetytu (17,6 wobec 26,3; mały stopień poprawy) w porównaniu z chemioterapią z wyboru badacza. W przypadku produktu BESPONSA stwierdzono również trend w kierunku małego stopnia poprawy w średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania (porównując produkt BESPONSA oraz chemioterapię z wyboru badacza) pod względem ogólnego stanu zdrowia / jakości życia (62,1 wobec 57,8), funkcjonowania poznawczego (85,3 wobec 82,5), duszności (14,7 wobec 19,4), biegunki (5,9 wobec 8,9), zmęczenia (35,0 wobec 39,4). Lepsze wyniki średniej szacowanej punktacji po rozpoczęciu badania w analizie przeprowadzanej z wykorzystaniem kwestionariusza EQ-5D (ang. EuroQoL 5 Dimension) uzyskano u pacjentów leczonych produktem BESPONSA (porównując produkt BESPONSA oraz chemioterapię z wyboru badacza) dla wskaźnika EQ-5D (0,80 wobec 0,76; minimalna istotna różnica dla nowotworów = 0,06).

Pacjenci z nawracającą lub oporną na leczenie ALL, którzy zostali poddani co najmniej 2 wcześniejszym schematom leczenia ALL – badanie 2

Bezpieczeństwo i skuteczność stosowania produktu BESPONSA oceniano w jednoramiennym, otwartym, wieloośrodkowym badaniu I/II fazy (badanie 2). Zakwalifikowani pacjenci byli w wieku ≥ 18 lat z nawracającą lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów linii limfocytów B.

72 pacjentów spośród 93 pacjentów przydzielono do grupy leczonej produktem BESPONSA. Mediana wieku wyniosła 45 lat (zakres: 20-79 lat); 76,4% pacjentów miało ≥ 2 terapie ratunkowe; 31,9% było poddanych wcześniej HSCT i 22,2% miało Ph+. Najczęstszym powodem przerwania leczenia były: progresja/ nawrót choroby (30 [41,7%]), choroba oporna na leczenie (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]) oraz działania niepożądane (13 [18,1%]).

W fazie I badania 37 pacjentów otrzymywało produkt BESPONSA w całkowitej dawce 1,2 mg/m² pc. (N = 3), 1,6 mg/m² pc. (N = 12) lub 1,8 mg/m² pc. (N = 22). Ustalono, że zalecaną dawką produktu BESPONSA będzie 1,8 mg/m² pc./cykl podawane w dawkach: 0,8 mg/m² pc. w dniu 1. i 0,5 mg/m² pc. w dniu 8. i 15. 28-dniowego cyklu, ze zmniejszeniem dawki po uzyskaniu CR lub CRi.

Pacjenci zakwalifikowani do fazy II badania musieli otrzymać wcześniej co najmniej 2 schematy leczenia z powodu ALL, a u pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+ musiało nastąpić niepowodzenie leczenia co najmniej jednym TKI. Spośród 9 pacjentów z ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B z Ph+, 1 pacjent otrzymał wcześniej 1 TKI i 1 pacjent nie otrzymał wcześniej żadnego TKI.

W tabeli 7 przedstawiono wyniki skuteczności leczenia uzyskane w tym badaniu.

Tabela 7. Badanie 2: Wyniki skuteczności leczenia u pacjentów w wieku ≥ 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z prekursorów limfocytów B, którzy zostali poddani co najmniej 2 wcześniejszym schematom leczenia 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%]
Mediana DoR ^f ; miesiące [95% CI]	2,2 [1,0 do 3,8]
Niestwierdzenie MRD ^c u pacjentów, u których uzyskano CR lub CRi; odsetek ^d (%) [95% CI]	18/24 (75%) [53,3%–90,2%]
Mediana PFS ^e ; miesiące [95% CI]	3,7 [2,6 do 4,7]
Mediana OS; miesiące [95% CI]	6,4 [4,5 do 7,9]

Skróty: ALL = ostra białaczka limfoblastyczna; ANC = bezwzględna liczba neutrofilii; CI = przedział ufności; CR = całkowita remisja; CRi = całkowita remisja z niepełną regeneracją hematologiczną; DoR = czas trwania remisji; HSCT = przeszczepienie krwiotwórczych komórek macierzystych; MRD = minimalna choroba resztkowa; N/n = liczba pacjentów; OS = przeżycie całkowite; PFS = czas przeżycia wolny od progresji choroby

^{a, b, c, d, e, f} definicje, patrz Tabela 6 (poza CR/CRi, których nie określono według EAC dla badania 2)

W fazie II badania 8/35 (22,9%) pacjentów zostało poddanych HSCT.

Dzieci i młodzież

Badanie ITCC-059 przeprowadzono zgodnie z ustalonym planem badań pediatrycznych (informacje dotyczące stosowania u dzieci i młodzieży, patrz punkt 4.2).

Badanie ITCC-059 było wieloośrodkowym, jednoramiennym, otwartym badaniem fazy I/II, w którym wzięło udział 53 pacjentów pediatrycznych w wieku od ≥ 1 do < 18 lat z nawrotową lub oporną na leczenie ALL wywodzącą się z komórek prekursorowych limfocytów B, z ekspresją antygenu CD22. Badanie to miało na celu określenie zalecanego dawkowania w fazie II (faza I) oraz przeprowadzenie dalszej oceny skuteczności, bezpieczeństwa i tolerancji wybranej dawki produktu leczniczego BESPONSA jako leku stosowanego w monoterapii (faza II). W badaniu oceniano też farmakokinetykę i farmakodynamikę produktu leczniczego BESPONSA w monoterapii (patrz punkt 5.2).

W kohorcie fazy I (N = 25) analizowano dwie wielkości dawek (dawkę początkową 1,4 mg/m² pc. na cykl oraz dawkę początkową 1,8 mg/m² pc. na cykl). W kohorcie fazy II (N = 28) pacjentów leczono dawką początkową 1,8 mg/m² pc. na cykl (0,8 mg/m² pc. w dniu 1. oraz 0,5 mg/m² pc. w dniach 8. i 15.), a następnie dawkę zmniejszono do 1,5 mg/m² pc. na cykl u pacjentów z remisją. W obu kohortach pacjenci otrzymali medianę 2 cykli leczenia (zakres: od 1 do 4 cykli). W kohorcie fazy I mediana wieku wynosiła 11 lat (zakres: od roku do 16 lat), a 52% pacjentów miało drugi lub kolejny nawrót ALL wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B. W kohorcie fazy II mediana wieku wynosiła 7,5 roku (zakres: od roku do 17 lat), a 57% pacjentów miało drugi lub kolejny nawrót ALL wywodzącej się z komórek prekursorowych limfocytów B.

Skuteczność oceniano na podstawie odsetka obiektywnej odpowiedzi (ORR, ang. objective response rate), zdefiniowanego jako odsetek pacjentów z CR+CRp+CRi. W kohorcie fazy I u 20/25 (80%) pacjentów doszło do CR, ORR wyniósł 80% (95% CI: 59,3–93,2), a mediana czasu trwania odpowiedzi (DoR, ang. duration of response) wyniosła 8,0 miesiące (95% CI: 3,9–13,9). W kohorcie fazy II u 18/28 (64%) pacjentów doszło do CR, ORR wyniósł 79% (95% CI: 59,0–91,7), a DoR wyniósł 7,6 miesiąca

[95% CI: 3,3–NE (nie do oszacowania, ang. non-estimable)]. Ośmiu z 25 (32%) pacjentów w kohorcie fazy I oraz 18 z 28 (64%) w kohorcie fazy II poddano potem HSCT.

5.2 Właściwości farmakokinetyczne

U pacjentów z nawrotową lub oporną na leczenie ALL leczonych inotuzumabem ozogamycyny w zalecanej dawce początkowej 1,8 mg/m² pc./cykl (patrz punkt 4.2) ekspozycję w stanie stacjonarnym osiągnęto przed cyklem 4. Średnie (SD) maksymalne stężenie (C_{max}) inotuzumabu ozogamycyny w surowicy wynosiło 308 ng/ml (362). Średnie (SD) symulowane całkowite pole powierzchni pod krzywą zależności stężenia leku od czasu (AUC) na cykl w stanie stacjonarnym wynosiło 100 µg•godz./ml (32,9).

Dystrybucja

W warunkach *in vitro* wiązanie dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny z białkami osocza ludzkiego wynosi około 97%. W warunkach *in vitro* dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny jest substratem glikoproteiny P (P-gp). U ludzi całkowita objętość dystrybucji inotuzumabu ozogamycyny wynosiła około 12 l.

Metabolizm

W warunkach *in vitro* dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny był głównie metabolizowany w wyniku redukcji nieenzymatycznej. U ludzi stężenia dimetylohydrazidu N-acetylo-gamma-kalicheamycyny w surowicy były zazwyczaj poniżej granicy oznaczenia ilościowego (50 pg/ml), choć u niektórych pacjentów sporadycznie stwierdzano mierzalne stężenia nieskoniugowanej kalicheamycyny sięgające 276 pg /ml.

Eliminacja

Farmakokinetyka inotuzumabu ozogamycyny została dokładnie scharakteryzowana za pomocą modelu dwukompartamentowego z liniowymi oraz zależnymi od czasu komponentami klirensu. U 234 pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL klirens inotuzumabu ozogamycyny w stanie stacjonarnym wynosił 0,0333 l/godz., a biologiczny okres półtrwania (t_{1/2}) pod koniec cyklu 4. wynosił około 12,3 dnia. Po podaniu kilku dawek odnotowano 5,3-krotną kumulację inotuzumabu ozogamycyny pomiędzy cyklem 1. a 4.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej na grupie 765 pacjentów ustalono, że powierzchnia ciała pacjenta znacząco wpływa na dystrybucję inotuzumabu ozogamycyny. Wielkość podawanej dawki inotuzumabu ozogamycyny jest zależna od powierzchni ciała pacjenta (patrz punkt 4.2).

Farmakokinetyka w szczególnych grupach uczestników lub pacjentów

Wiek, rasa i płeć

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej ustalono, że wiek, rasa i płeć pacjentów nie mają znaczącego wpływu na dystrybucję inotuzumabu ozogamycyny.

Zaburzenia czynności wątroby

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 765 pacjentów ustalono, że klirens inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby określonymi według kryteriów klasyfikacji zaburzeń wątroby National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) jako kategoria B1 (bilirubina całkowita ≤ GGN i AspAT > GGN; N =

133) lub B2 (bilirubina całkowita $> 1,0\text{--}1,5 \times \text{GGN}$ i AspAT o dowolnym stężeniu; $N = 17$) był podobny do klirensu występującego u pacjentów z prawidłową czynnością wątroby (bilirubina całkowita / AspAT $\leq \text{GGN}$; $N = 611$) (patrz punkt 4.2). U 3 pacjentów z zaburzeniami czynności wątroby kategorii C określonymi według kryteriów NCI ODWG (bilirubina całkowita $> 1,5\text{--}3 \times \text{GGN}$ i AspAT o dowolnym stężeniu) i u 1 pacjenta z zaburzeniami czynności wątroby kategorii D określonymi według tych samych kryteriów klasyfikacji (bilirubina całkowita $> 3 \times \text{GGN}$ i AspAT o dowolnym stężeniu) nie odnotowano zmniejszenia klirensu inotuzumabu ozogamycyny.

Zaburzenia czynności nerek

Nie przeprowadzono formalnych badań farmakokinetycznych dotyczących stosowania inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z zaburzeniami czynności nerek.

Na podstawie analizy farmakokinetyki populacyjnej przeprowadzonej u 765 pacjentów ustalono, że klirens inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów z łagodnymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CL}_{\text{cr}} 60\text{--}89 \text{ ml/min}$; $N = 237$), umiarkowanymi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CL}_{\text{cr}} 30\text{--}59 \text{ ml/min}$; $N = 122$) lub ciężkimi zaburzeniami czynności nerek ($\text{CL}_{\text{cr}} 15\text{--}29 \text{ ml/min}$; $N = 4$) był podobny do klirensu występującego u pacjentów z prawidłową czynnością nerek ($\text{CL}_{\text{cr}} \geq 90 \text{ ml/min}$, $N = 402$) (patrz punkt 4.2). Nie badano stosowania inotuzumabu ozogamycyny u pacjentów ze schyłkową niewydolnością nerek (patrz punkt 4.2).

Dzieci i młodzież

W przypadku stosowania dawki zalecanej dla dorosłych, mediana ekspozycji u dzieci i młodzieży z ALL (w wieku od ≥ 1 roku do < 18 lat) była o 25% większa niż u dorosłych. Znaczenie kliniczne zwiększonej ekspozycji jest nieznane.

Elektrofizjologia serca

Analiza farmakokinetyczna/farmakodynamiczna populacji sugeruje korelację między zwiększeniem stężenia inotuzumabu ozogamycyny w surowicy a wydłużeniem odstępów QTc u pacjentów z ALL i NHL. Mediana (górna granica 95% CI) dla zmiany w odstępach QTcF przy stężeniu C_{max} przekraczającym maksymalne stężenie terapeutyczne wyniosła 3,87 ms (7,54 ms).

W randomizowanym badaniu klinicznym z udziałem pacjentów z nawracającą lub oporną na leczenie ALL (badanie 1) maksymalne wydłużenie odstępów QTcF o $\geq 30 \text{ ms}$ i $\geq 60 \text{ ms}$ w porównaniu do wartości wyjściowych odnotowano odpowiednio u 30/162 (19%) i 4/162 (3%) pacjentów w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamycyny oraz u 18/124 (15%) i 3/124 (2%) w grupie pacjentów poddawanych chemioterapii wybranej przez badacza. Wydłużenie odstępów QTcF o $> 450 \text{ ms}$ i o $> 500 \text{ ms}$ zaobserwowano odpowiednio u 26/162 (16%) i u żadnego z pacjentów w grupie otrzymującej inotuzumab ozogamycyny, natomiast w grupie leczonej chemioterapeutykami wybranymi przez badacza przypadki takie odnotowano odpowiednio u 12/124 (10%) pacjentów i u 1/124 (1%) pacjenta (patrz punkt 4.8).

5.3 Przedkliniczne dane o bezpieczeństwie

Toksyczność po podaniu wielokrotnym

U zwierząt działania toksyczne obejmowały następujące główne narządy docelowe: wątrobę, szpik kostny i narządy limfatyczne z powiązаныmi zmianami hematologicznymi, nerki i układ nerwowy. Do pozostałych zaobserwowanych zmian należał wpływ na męskie i żeńskie narządy rozrodcze (patrz poniżej) oraz występowanie przednowotworowych i nowotworowych zmian chorobowych w wątrobie (patrz poniżej). Większość działań była odwracalna lub częściowo odwracalna, z wyjątkiem działań niepożądanych występujących w wątrobie i układzie nerwowym. Znaczenie kliniczne nieodwracalnych zmian odnotowanych u zwierząt nie zostało określone.

Genotoksyczność

Inotuzumab ozogamycyny wykazywał działanie klastogenne w warunkach *in vivo* w szpiku kostnym samców myszy. Takie działanie jest zgodne ze znanymi przypadkami uszkodzeń DNA wywoływanymi przez kalicheamycynę. Dimetylohydrazyd N-acetylo-gamma-kalicheamycyny (substancja cytotoksyczna uwalniana z inotuzumabu ozogamycyny) wykazywał działanie mutagenne w teście odwrotnych mutacji w komórkach bakterii przeprowadzanym w warunkach *in vitro* (test Ames).

Możliwe działanie rakotwórcze

Nie przeprowadzono formalnych badań dotyczących działania rakotwórczego inotuzumabu ozogamycyny. W badaniach toksyczności u szczurów odnotowano rozrost komórek owalnych, zmienione ogniska komórek wątrobowych i gruczolaki wątrobowokomórkowe po ekspozycji odpowiadającej około 0,3-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi, określonej na podstawie wartości AUC. U jednej małpy zmiany ogniskowe w komórkach wątroby wykryto po ekspozycji około 3,1-krotnie większej od ekspozycji klinicznej niż u ludzi określonej na podstawie wartości AUC pod koniec 26-tygodniowego okresu dawkowania. Nie określono klinicznego znaczenia zmian odnotowanych u zwierząt.

Toksyczność reprodukcyjna

Podawanie inotuzumabu ozogamycyny samicom szczurów w dawkach toksycznych dla matek (na poziomie ekspozycji około 2,3-krotnie większej od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi, określonej na podstawie wartości AUC) przed kryciem i podczas pierwszego tygodnia ciąży powodowało szkodliwy wpływ na zarodek i płód, w tym zwiększenie resorpcji i zmniejszenie żywotności embrionów. Stosowanie dawek toksycznych dla matek (na poziomie ekspozycji około 2,3-krotnie większej od poziomu ekspozycji klinicznej u ludzi, określonej na podstawie wartości AUC) skutkowało również opóźnieniem rozwoju płodu, w tym zmniejszeniem masy ciała płodu i opóźnionym kostnieniem szkieletu. Nieznaczne opóźnienie wzrostu płodów szczurów odnotowano również przy ekspozycji odpowiadającej około 0,4-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi, określonej na podstawie wartości AUC (patrz punkt 4.6).

Na podstawie wyników badań nieklinicznych ustalono, że inotuzumab ozogamycyny potencjalnie powoduje zaburzenia funkcji rozrodczych i wpływa na płodność mężczyzn i kobiet (patrz punkt 4.6). W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów i małp odnotowano zmiany związane z zaburzeniami narządów rozrodczych u samic, w tym zanik jajników, macicy, pochwy i gruczołów sutkowych. Poziom dawkowania, przy którym nie obserwuje się szkodliwego wpływu (NOAEL) w odniesieniu do żeńskich narządów rozrodczych szczurów i małp, był o około odpowiednio 2,2-krotnie i 3,1-krotnie większy niż poziom klinicznej ekspozycji u ludzi, określony na podstawie wartości AUC. W badaniach toksyczności po podaniu wielokrotnym u szczurów odnotowano zmiany związane z zaburzeniami narządów rozrodczych samców, w tym zwyrodnienie jąder związane z hipospermią oraz zanik gruczołu krokowego i pęcherzyków nasiennych. Nie określono poziomu NOAEL dla wpływu na męskie narządy rozrodcze, który odnotowano przy ekspozycji odpowiadającej około 0,3-krotności ekspozycji klinicznej u ludzi, określonej na podstawie wartości AUC.

6. DANE FARMACEUTYCZNE

6.1 Wykaz substancji pomocniczych

Sacharoza
Polisorbat 80
Sodu chlorek
Trometamina

6.2 Niezgodności farmaceutyczne

Nie mieszać produktu leczniczego z innymi produktami leczniczymi, oprócz wymienionych w punkcie 6.6, ponieważ nie wykonano badań dotyczących zgodności.

6.3 Okres ważności

Nieotwarta fiolka

5 lat.

Roztwór po rekonstytucji

Produkt BESPONSA nie zawiera środków konserwujących o działaniu bakteriostatycznym. Roztwór po sporządzeniu należy natychmiast zużyć. Jeżeli roztwór nie zostanie natychmiast zużyty, może być przechowywany w lodówce (2°C–8°C) przez maksymalnie 4 godziny. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

Roztwór po rozcieńczeniu

Rozcieńczony roztwór należy natychmiast zużyć lub przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub w lodówce (2°C–8°C). Maksymalny okres od rekonstytucji do zakończenia podawania powinien wynosić ≤ 8 godzin, przy czym okres od rekonstytucji do rozcieńczenia ≤ 4 godziny. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

6.4 Specjalne środki ostrożności podczas przechowywania

Przechowywać w lodówce (2°C–8°C).

Nie zamrażać.

Przechowywać w oryginalnym opakowaniu w celu ochrony przed światłem.

Warunki przechowywania produktu leczniczego po rekonstytucji i rozcieńczeniu, patrz punkt 6.3.

6.5 Rodzaj i zawartość opakowania

Fiolka wykonana ze szkła oranżowego typu I z korkiem z gumy chlorobutyłowej zabezpieczonym kapslem z odrywanym wieczkiem zawierająca 1 mg proszku

Każde pudełko zawiera 1 fiolkę.

6.6 Specjalne środki ostrożności dotyczące usuwania i przygotowania produktu leczniczego do stosowania

Instrukcje dotyczące rekonstytucji, rozcieńczania i podawania

Podczas rekonstytucji i rozcieńczania należy stosować odpowiednią technikę aseptyczną. Inotuzumab ozogamycyny (który w temperaturze 20°C ma gęstość 1,02 g/ml) jest wrażliwy na światło i podczas rekonstytucji, rozcieńczania i podawania należy go chronić przed światłem ultrafioletowym.

Maksymalny czas od rekonstytucji do zakończenia podawania powinien wynosić ≤ 8 godzin, przy czym od rekonstytucji do rozcieńczenia ≤ 4 godziny.

Rekonstytucja

- Obliczyć dawkę (mg) oraz liczbę wymaganych fiolek z produktem BESPONSA.
- Każdą fiolkę 1 mg rozpuścić w 4 ml wody do wstrzykiwań w celu uzyskania roztworu do jednorazowego użycia produktu BESPONSA o stężeniu 0,25 mg/ml.

- Delikatnie obracać fiolką, aby ułatwić rozpuszczenie. Nie wstrząsać.
- Roztwór sprawdzić wzrokowo pod kątem obecności cząstek stałych i zmiany barwy. Sporządzony roztwór musi być klarowny lub lekko mętny, bezbarwny i nie może zawierać widocznych ciał obcych. W przypadku zaobserwowania cząstek lub odbarwienia nie należy używać produktu.
- Produkt BESPONSA nie zawiera środków konserwujących o działaniu bakteriostatycznym. Roztwór po sporządzeniu należy natychmiast zużyć. Jeżeli roztwór po sporządzeniu nie zostanie natychmiast zużyty, można go przechowywać w lodówce (2°C–8°C) przez okres nie dłuższy niż 4 godziny. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

Rozcieńczanie

- Obliczyć wymaganą objętość sporządzonego roztworu potrzebną do uzyskania odpowiedniej dawki w zależności od powierzchni ciała pacjenta. Pobrać obliczoną objętość roztworu z fiołki(fiolek) za pomocą strzykawki. Chronić przed światłem. Niewykorzystaną resztę roztworu pozostałą w fiolce, należy wyrzucić.
- Wlać sporządzony roztwór do worka/pojemnika infuzyjnego z roztworem chlorku sodu do wstrzykiwań o stężeniu 9 mg/ml (0,9%) do całkowitej objętości nominalnej 50 ml. Końcowe stężenie powinno wynosić od 0,01 do 0,1 mg/ml. Chronić przed światłem. Zaleca się korzystanie z worków/pojemników infuzyjnych wykonanych z polichlorku winylu (PVC) [zawierającego lub niezawierającego ftalan di(2-etyloheksylu) (DEHP)], poliolefin (polipropylenu i (lub) polietylenu) lub kopolimeru etylenu i octanu winylu (EVA).
- Ostrożnie odwrócić worek/pojemnik infuzyjny, aby wymieszać rozcieńczony roztwór. Nie wstrząsać.
- Rozcieńczony roztwór należy natychmiast zużyć, przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub w lodówce (2°C–8°C). Maksymalny czas od rekonstytucji do zakończenia podawania powinien wynosić ≤ 8 godzin, przy czym od rekonstytucji do rozcieńczenia ≤ 4 godziny. Chronić przed światłem i nie zamrażać.

Podawanie

- Jeżeli rozcieńczony roztwór przechowywano w lodówce (2°C–8°C), przed podaniem należy go pozostawić na około 1 godzinę w temperaturze pokojowej (20°C–25°C) do uzyskania stanu równowagi.
- Nie ma potrzeby filtrowania rozcieńczonego roztworu. Jeśli jednak będzie przeprowadzana filtracja rozcieńczonego roztworu, zaleca się zastosowanie filtrów z polieterosulfonu (PES), fluorku poliwinylidenu (PVDF) lub polisulfonu hydrofilowego (HPS). Nie należy stosować filtrów wykonanych z nylonu lub mieszanych estrów celulozy (MCE).
- W czasie infuzji chronić worek infuzyjny przed światłem za pomocą osłony nieprzepuszczającej promieniowania ultrafioletowego (tj. bursztynowej, ciemnobrązowej lub zielonej torby albo folii aluminiowej). Linia infuzyjna nie musi być chroniona przed światłem.
- Rozcieńczony roztwór należy podawać w infuzji dożylną przez 1 godzinę z szybkością 50 ml/godz. w temperaturze pokojowej (20°C–25°C). Chronić przed światłem. Zaleca się stosowanie rurek infuzyjnych wykonanych z PVC (zawierającego lub niezawierającego DEHP), poliolefin (polipropylenu i/lub polietylenu) lub polibutadienu.

Nie wolno mieszać produktu BESPONSA ani podawać go w infuzji razem z innymi produktami leczniczymi.

W tabeli 8 przedstawiono okresy oraz warunki przechowywania produktu BESPONSA w przypadku rekonstytucji, rozcieńczania i podawania.

Tabela 8. Okresy oraz warunki przechowywania sporządzonego i rozcieńczonego roztworu produktu BESPONSA

← Maksymalny okres od rekonstytucji do zakończenia podawania ≤ 8 godzin ^a →		
Roztwór po rekonstytucji	Roztwór po rozcieńczeniu	
	Po rozpoczęciu rozcieńczania	Podawanie
Roztwór po sporządzeniu należy natychmiast zużyć lub przechowywać w lodówce (2°C–8°C) przez maksymalnie 4 godziny. Chronić przed światłem. Nie zamrażać.	Roztwór po rozcieńczeniu należy natychmiast zużyć lub przechowywać w temperaturze pokojowej (20°C–25°C) lub w lodówce (2°C–8°C). Maksymalny czas od rekonstytucji do zakończenia podawania powinien wynosić ≤ 8 godzin, przy czym od rekonstytucji do rozcieńczenia ≤ 4 godziny. Chronić przed światłem. Nie zamrażać.	Jeżeli rozcieńczony roztwór przechowywano w lodówce (2°C–8°C), przed podaniem należy go pozostawić na około 1 godzinę do uzyskania temperatury pokojowej (20°C–25°C). Rozcieńczony roztwór należy podawać w 1-godzinnej infuzji z szybkością 50 ml/godz. w temperaturze pokojowej (20°C–25°C). Chronić przed światłem.

^a łącznie z ≤ 4 godzinami pomiędzy rekonstytucją a rozcieńczeniem

Usuwanie

Produkt BESONSA przeznaczony jest wyłącznie do jednorazowego użytku.

Wszelkie niewykorzystane resztki produktu leczniczego lub jego odpady należy usunąć zgodnie z lokalnymi przepisami.

7. PODMIOT ODPOWIEDZIALNY POSIADAJĄCY POZWOLENIE NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

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

8. NUMER POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU

EU/1/17/1200/001

9. DATA WYDANIA PIERWSZEGO POZWOLENIA NA DOPUSZCZENIE DO OBROTU I DATA PRZEDŁUŻENIA POZWOLENIA

Data wydania pierwszego pozwolenia na dopuszczenie do obrotu: 29 czerwca 2017
Data ostatniego przedłużenia pozwolenia: 16 lutego 2022

10. DATA ZATWIERDZENIA LUB CZĘŚCIOWEJ ZMIANY TEKSTU CHARAKTERYSTYKI PRODUKTU LECZNICZEGO

14.12.2023

Szczegółowe informacje o tym produkcie leczniczym są dostępne na stronie internetowej Europejskiej Agencji Leków <http://www.ema.europa.eu>.

ANEKS II

- A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ
WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII**
- B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE
ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA**
- C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE
DOPUSZCZENIA DO OBROTU**
- D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO
I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO**

A. WYTWÓRCA BIOLOGICZNEJ SUBSTANCJI CZYNNEJ ORAZ WYTWÓRCA ODPOWIEDZIALNY ZA ZWOLNIENIE SERII

Nazwa i adres wytwórcy biologicznej substancji czynnej
Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
401 North Middletown Road
Pearl River, New York (NY) 10965
USA

Nazwa i adres wytwórcy odpowiedzialnego za zwolnienie serii
Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Belgia

B. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE ZAOPATRZENIA I STOSOWANIA

Produkt leczniczy wydawany na receptę do zastrzeżonego stosowania (patrz aneks I: Charakterystyka Produktu Leczniczego, punkt 4.2).

C. INNE WARUNKI I WYMAGANIA DOTYCZĄCE DOPUSZCZENIA DO OBROTU

- **Okresowy raport o bezpieczeństwie stosowania (ang. Periodic safety update reports, PSURs)**

Wymagania do przedłożenia okresowych raportów o bezpieczeństwie stosowania tego produktu leczniczego są określone w wykazie unijnych dat referencyjnych (wykaz EURD), o którym mowa w art. 107c ust. 7 dyrektywy 2001/83/WE i jego kolejnych aktualizacjach ogłaszanych na europejskiej stronie internetowej dotyczącej leków.

D. WARUNKI LUB OGRANICZENIA DOTYCZĄCE BEZPIECZNEGO I SKUTECZNEGO STOSOWANIA PRODUKTU LECZNICZEGO

- **Plan zarządzania ryzykiem (ang. Risk Management Plan, RMP)**

Podmiot odpowiedzialny podejmie wymagane działania i interwencje z zakresu nadzoru nad bezpieczeństwem farmakoterapii wyszczególnione w RMP, przedstawionym w module 1.8.2 dokumentacji do pozwolenia na dopuszczenie do obrotu, i wszelkich jego kolejnych aktualizacjach.

Uaktualniony RMP należy przedstawiać:

- na żądanie Europejskiej Agencji Leków;
- w razie zmiany systemu zarządzania ryzykiem, zwłaszcza w wyniku uzyskania nowych informacji, które mogą istotnie wpłynąć na stosunek ryzyka do korzyści, lub w wyniku uzyskania istotnych informacji, dotyczących bezpieczeństwa stosowania produktu leczniczego lub odnoszących się do minimalizacji ryzyka.