

KISA ÜRÜN BİLGİSİ

▼ Bu ilaç ek izlemeye tabidir. Bu üçgen yeni güvenlik bilgisinin hızlı olarak belirlenmesini sağlayacaktır. Sağlık mesleği mensuplarının şüpheli advers reaksiyonları TUFAM'a bildirmeleri beklenmektedir. Bakınız Bölüm 4.8 Advers reaksiyonlar nasıl raporlanır?

1. BEŞERİ TIBBİ ÜRÜNÜN ADI

BESPONSA 1 mg İnfüzyonluk Çözelti Hazırlamada Kullanılacak Konsantre İçin Toz
Steril
Sitotoksik

2. KALİTATİF VE KANTİTATİF BİLEŞİM

Etkin madde:

Her flakon 1 mg inotuzumab ozogamisin içerir.

Sulandırma sonrasında (bkz. bölüm 6.6) 1 mL çözelti, 0,25 mg inotuzumab ozogamisin içerir.

İnotuzumab ozogamisin, kovalent olarak N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazide bağlanan rekombinant hümanize IgG4 kappa CD-22 hedefli monoklonal antikordan (rekombinant DNA teknolojisi kullanılarak Çin hamsteri yumurtalık hücrelerinden üretilmiş) oluşan bir antikor-ilac konjugatıdır.

Yardımcı maddeler:

Sodyum Klorür 2,4 mg/flakon

Yardımcı maddelerin tam listesi için, bkz. bölüm 6.1.

3. FARMASÖTİK FORM

İnfüzyonluk çözelti için konsantre toz.

Beyaz ile beyazımsı arası liyofilize kek veya toz.

4. KLİNİK ÖZELLİKLER

4.1 Terapötik endikasyonlar

- 1) Prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konulan ve CD22 pozitifliği histopatolojik veya akım sitometrik olarak gösterilen Philadelphia kromozomu negatif olgularda; primer tedavi sonrası yanıtız olan veya nüks gelişen ve en az bir seri fludarabin veya klofarabin içeren rejim uygulanmasına rağmen kemik iliği blast oranı %10'dan fazla olup allojenik kök hücre nakli için uygun olan erişkin hastalarda,
- 2) Prekürsör B hücreli akut lenfoblastik lösemi (ALL) tanısı konulan ve CD22 pozitifliği histopatolojik veya akım sitometrik olarak gösterilen Philadelphia kromozomu pozitif olgularda; tirozin kinaz inhibitörü ile birlikte standart kemoterapi uygulanmasına rağmen kemik iliği blast oranı %10'dan fazla olup allojenik kök hücre nakli için uygun olan erişkin hastalarda endikedir.

4.2 Pozoloji ve uygulama şekli

BESPONSA, kanser tedavisi kullanımı konusunda deneyimli bir hekimin gözetimi altında ve tam resüsitasyon tesislerinin acilen ulaşılabilir olduğu bir ortamda uygulanmalıdır.

Relaps veya refakter (R/R) B hücreli ALL tedavisi için BESPONSA kullanımı düşünüldüğünde, tedaviye başlanmadan önce valide edilmiş ve hassas bir yöntem ile başlangıç CD22 pozitifliğinin $> \%0$ olduğu gösterilmesi gerekmektedir (bkz. bölüm 5.1).

Dolaşımda lenfoblastları olan hastalarda ilk dozdan önce, periferik blast sayısı $\leq 10.000/\text{mm}^3$ olana kadar hidroksiüre, steroidler ve/veya vinkristin kombinasyonu ile sitoredüksiyon önerilir.

Dozlama öncesinde kortikosteroid, antipiretik ve antihistaminik ilaç uygulaması yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Tümör yükü yüksek olan hastalarda, dozlama öncesinde ürik asit düzeylerinin düşürülmesi ve hidrasyonun sağlanması için önceden ilaç uygulanması önerilir (bkz. bölüm 4.4).

Hastalar, infüzyonla ilgili reaksiyonların belirtileri açısından infüzyon sırasında ve infüzyonun sona ermesinden sonraki en az 1 saat boyunca gözlemlenmelidir (bkz. bölüm 4.4).

Pozoloji/uygulama sıklığı ve süresi:

BESPONSA, 3 ila 4 haftalık sikluslarda uygulanmalıdır.

Hematopoetik kök hücre nakli (HKHN) yapılacak hastalarda, önerilen tedavi süresi 2 siklustur, 2 siklus sonrasında tam remisyona (TR) veya yetersiz hematolojik iyileşme ile tam remisyona (TRY) ve minimal rezidüel hastalık (MRH) negatifliğine ulaşmayan hastalar için üçüncü siklus göz önünde bulundurulabilir (bkz. bölüm 4.4).

Tablo 1’de önerilen doz rejimleri gösterilmektedir.

İlk siklus için tüm hastalarda önerilen toplam BESPONSA dozu, siklus başına $1,8 \text{ mg/m}^2$ ’dir, bu doz, 1. günde ($0,8 \text{ mg/m}^2$), 8. günde ($0,5 \text{ mg/m}^2$) ve 15. günde ($0,5 \text{ mg/m}^2$) 3’e bölünerek uygulanır. 1. siklus, 3 hafta sürelidir ancak hasta TR veya TRY düzeyine ulaşırsa ve/veya toksisiteden arınmanın sağlanması amacıyla 4 haftaya çıkarılabilir.

Daha sonraki sikluslar için, BESPONSA için önerilen toplam doz, TR/TRY düzeyine ulaşan hastalar için 1. gün ($0,5 \text{ mg/m}^2$), 8. gün ($0,5 \text{ mg/m}^2$) ve 15. gün ($0,5 \text{ mg/m}^2$) olarak 3’e bölünecek şekilde siklus başına $1,5 \text{ mg/m}^2$ ’dir ya da TR/TRY düzeyine ulaşamayan hastalar için 1. gün ($0,8 \text{ mg/m}^2$), 8. gün ($0,5 \text{ mg/m}^2$) ve 15. gün ($0,5 \text{ mg/m}^2$) olarak 3’e bölünecek şekilde siklus başına $1,8 \text{ mg/m}^2$ ’dir. Daha sonraki siklusların süresi 4 haftadır.

Tablo 1. Tedaviye verilen yanıtı bağlı olarak siklus 1 ve sonraki siklusların doz rejimi

	1. Gün	8. Gün ^a	15. Gün ^a
Siklus 1 için doz rejimi			
Tüm hastalar:			
Doz (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Siklus uzunluğu	21 gün ^b		
Tedaviye verilen yanıtı bağlı olarak sonraki siklusların doz rejimi			

TR ^c veya TRy ^d düzeyine ulaşan hastalar:			
Doz (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Siklus uzunluğu	28 gün ^e		
TR ^c veya TRy ^d düzeyine ulaşmayan hastalar:			
Doz (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Siklus uzunluğu	28 gün ^e		

Kısaltmalar: MNS=mutlak nötrofil sayısı; TR=tam remisyon; TRy=yetersiz hematolojik iyileşme ile tam remisyon.

- ^a +/- 2 gün (dozlar arasında en az 6 günlük süre muhafaza edilir).
- ^b TR/TRy düzeyine ulaşan hastalar için ve/veya toksisiteden arınmayı sağlamak üzere siklus uzunluğu 28 güne kadar çıkarılabilir (örneğin; 21. günde başlayacak 7 günlük tedavisiz ara).
- ^c TR, kemik iliğinde <%5 blast ve periferik kanda lösemik blast olmaması, periferik kan sayımlarının (trombositler $\geq 100 \times 10^9/L$ ve MNS $\geq 1 \times 10^9/L$) tamamen iyileşmesi ve ekstramedüler hastalıkların çözülmesi olarak tanımlanır.
- ^d TRy, kemik iliğinde <%5 blast ve periferik kanda lösemik olmaması, periferik kan sayımlarının (trombositler $< 100 \times 10^9/L$ ve/veya MNS $< 1 \times 10^9/L$) yetersiz düzeyde iyileşmesi ve ekstramedüler hastalıkların çözülmesi olarak tanımlanır.
- ^e 21. günden başlamak üzere 7 gün tedavisiz ara.

Doz değişiklikleri

Bireysel güvenlik ve tolere edilebilirliğe dayalı olarak BESPONSA için doz ayarlaması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4). Bazı advers ilaç reaksiyonlarının yönetilmesi için doza ara verilmesi ve/veya dozun azaltılması ya da BESPONSA'nın kalıcı olarak durdurulması gerekebilir (bkz. bölüm 4.4 ve 4.8). BESPONSA ile ilgili bir toksisite nedeniyle dozun azaltılması halinde doz yeniden arttırılmamalıdır.

Tablo 2 ve Tablo 3 sırasıyla hematolojik ve hematolojik-olmayan toksisiteler için doz ayarlama klavuzlarını göstermektedir. Nötropeni veya trombositopeni nedeniyle bir tedavi siklusu dahilindeki BESPONSA dozlarına (8. gün ve/veya 15. gün) ara verilmesi gerekmez ancak hematolojik-olmayan toksisiteler için bir siklus dahilinde doz kesintileri önerilir.

Tablo 2. Tedavi siklusunun başlangıcında hematolojik toksisiteler için doz ayarlamaları (1. gün)

Hematolojik toksisite	Toksisite ve doz ayarlama
BESPONSA tedavisi öncesinde düzeyler:	
MNS $\geq 1 \times 10^9/L$	MNS'nin düşmesi halinde bir sonraki tedavi siklusuna MNS $\geq 1 \times 10^9/L$ olana kadar ara verilmelidir.
Trombosit sayımı $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Trombosit sayısının düşmesi halinde bir sonraki tedavi siklusuna trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$ olana kadar ara verilmelidir ^a .
MNS $< 1 \times 10^9/L$ ve/veya trombosit sayısı $< 50 \times 10^9/L^a$	MNS ve/veya trombosit sayısının düşmesi halinde, bir sonraki tedavi siklusuna aşağıdakilerden en az biri oluşana kadar ara verilmelidir: - MNS ve trombosit sayısı, en az önceki siklustaki başlangıç düzeylerine ulaşana kadar veya

	- MNS $\geq 1 \times 10^9/L$'ye ve trombosit sayısı $\geq 50 \times 10^9/L$'ye ulaşana kadar ^a ya da - Stabil veya iyileşmiş hastalığın (en son kemik iliği değerlendirmesine dayalı olarak) ve MNS ile trombosit sayısı düşüşünün altta yatan hastalıktan kaynaklandığı değerlendirildiğinde (BESPONSA ile ilgili bir toksisite olduğu düşünülmediğinde).
--	---

Kısaltma: MNS=mutlak nötrofil sayısı.

^a Dozlama için kullanılan trombosit sayısı, kan naklinden bağımsız olmalıdır.

Tablo 3. Tedavi sırasında herhangi bir anda hematolojik olmayan toksisiteler için doz ayarlamaları

Hematolojik olmayan toksisite	Doz ayarlama(lar)ı
VOD/SOS veya başka bir şiddetli karaciğer toksisitesi	Tedavi kalıcı olarak durdurulur (bkz. bölüm 4.4).
Toplam bilirubin $> 1,5 \times NÜS$ ve AST/ALT $> 2,5 \times NÜS$	Gilbert hastalığı veya hemolizden kaynaklanmadığı takdirde her bir doz öncesinde toplam bilirubin tekrar $\leq 1,5 \times NÜS$ ve AST/ALT tekrar $\leq 2,5 \times NÜS$ düzeyine ulaşana kadar dozlamaya ara verilmelidir. Toplam bilirubin $\leq 1,5 \times NÜS$ düzeyine ya da AST/ALT $\leq 2,5 \times NÜS$ düzeyine ulaşmazsa tedaviyi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
İnfüzyonla bağlantılı reaksiyon	İnfüzyonu durdurulur ve uygun tıbbi yönetimi uygulanır. İnfüzyon ile ilgili reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, infüzyonu sonlandırılmalı ya da steroid ve antihistaminiklerin uygulaması değerlendirilmelidir. Şiddetli veya hayati tehlike yaratabilecek infüzyon reaksiyonları için tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.4).
Derece $\geq 2^a$ hematolojik-olmayan toksisite (BESPONSA ile ilgili)	Her bir doz öncesinde Derece 1'e ya da tedavi öncesi düzeylerine yeniden ulaşılana kadar tedaviye ara verilmelidir.

Kısaltmalar: ALT=alanin aminotransferaz; AST=aspartat aminotransferaz; NÜS=normal üst sınırı; VOD/SOS=venooklüzif hastalık/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu.

^a Ulusal Kanser Enstitüsü Advers Olaylar için Genel Terminoloji Kriterleri (NCI CTCAE) sürüm 3.0 ile uygun şiddet derecesi.

Tablo 4'te toksisite kaynaklı dozaj kesintilerinin süresine bağlı olarak doz ayarlama prensiplerini göstermektedir.

Tablo 4. Toksisite kaynaklı doz kesintilerinin süresine bağlı olarak doz ayarlamaları

Toksisite kaynaklı doz kesintilerinin süresi	Doz ayarlama(lar)ı
< 7 gün (bir siklus dahilinde)	Sonraki doza ara verilmelidir (dozlar arasında en az 6 günlük süre bırakılmalıdır).
≥ 7 gün	Siklus dahilindeki diğer doz atlanmalıdır.
≥ 14 gün	Yeterli iyileşme sağlandıktan sonra, bir sonraki siklus için

	toplam doz %25 oranında azaltılmalıdır. Başka doz ayarlamaları gerekli olursa, sonraki sikluslar için siklus başına doz sayısı 2'ye düşürülmelidir. Toplam dozda %25 oranda azalmanın ardından siklus başına doz sayısının 2'ye düşürülmesi tolere edilmezse, tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır.
> 28 gün	BESPONSA'nın kalıcı olarak durdurulması düşünülmelidir.

Uygulama şekli:

BESPONSA intravenöz kullanım içindir. İnfüzyon, 1 saat içinde uygulanmalıdır.

BESPONSA, intravenöz puşe veya bolus olarak uygulanmamalıdır.

BESPONSA, uygulama öncesinde sulandırılmalı ve seyreltilmelidir. Uygulama öncesi BESPONSA'nın sulandırılması ve seyreltilmesi ile ilgili talimatlar için, bkz. bölüm 6.6.

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Karaciğer yetmezliği:

Toplam bilirubin $\leq 1,5 \times$ normal üst sınırı (NÜS) ve aspartat aminotransferaz (AST)/alanin aminotransferaz (ALT) $\leq 2,5 \times$ NÜS ile tanımlanan karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda başlangıç dozunda ayarlama gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). Dozlama öncesinde toplam bilirubin $> 1,5 \times$ NÜS ve AST/ALT $> 2,5 \times$ NÜS olan hastalar için güvenlik bilgileri sınırlıdır. Gilbert sendromu veya hemolizden kaynaklanmadığı takdirde her bir doz öncesinde toplam bilirubin tekrar $\leq 1,5 \times$ NÜS ve AST/ALT tekrar $\leq 2,5 \times$ NÜS düzeyine ulaşana kadar dozlamaya ara verilmelidir. Toplam bilirubin $\leq 1,5 \times$ NÜS düzeyine ya da AST/ALT $\leq 2,5 \times$ NÜS düzeyine ulaşmazsa tedavi kalıcı olarak sonlandırılmalıdır (bkz. Tablo 3 ve bölüm 4.4).

Böbrek yetmezliği:

Hafif, orta veya ileri böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (kreatinin klerensi [CL_{cr}] sırasıyla 60-89 mL/dk, 30-59 mL/dk veya 15-29 mL/dk) başlangıç dozunda ayarlama gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2). BESPONSA'nın güvenliliği ve etkililiği, son-evre böbrek yetmezliği olan hastalarda değerlendirilmemiştir.

Pediyatrik popülasyon:

0 ile < 18 yaş arası çocuklarda BESPONSA'nın güvenliliği ve etkililiği belirlenmemiştir. Bununla ilgili herhangi bir veri mevcut değildir.

Geriatrik popülasyon:

Yaşa bağlı olarak başlangıç dozunda ayarlama yapılması gerekli değildir (bkz. bölüm 5.2).

4.3 Kontrendikasyonlar

- Etkin maddeye veya bölüm 6.1'de listelenen herhangi bir yardımcı maddeye karşı aşırı duyarlılık.
- Daha önce onaylanmış şiddetli veya devam eden venooklüzif karaciğer hastalığı/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD/SOS) yaşayan hastalar.
- Devam eden şiddetli bir karaciğer hastalığı olan hastalar (örn., siroz, nodular rejeneratif hiperplazi, aktif hepatit).

4.4 Özel kullanım uyarıları ve önlemleri

Venooklüzif karaciğer hastalığı/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD/SOS) dahil olmak üzere hepatotoksisite

BESPONSA alan, R/R ALL hastalarında şiddetli, hayati tehlike barındıran ve bazı durumlarda ölümcül hepatik VOD/SOS dahil olmak üzere hepatotoksisite bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8). BESPONSA, bu hasta popülasyonunda standart kemoterapi rejimleri ile karşılaştırıldığında VOD/SOS riskini artırmıştır. Bu risk, en çok daha sonra HKHN geçiren hastalarda belirgindir.

Aşağıda alt gruplarda HKHN sonrasında bildirilen VOD/SOS sıklığı $\geq$ %50'dir:

- 2 alkilleyici ajan maddesi içeren HKHN hazırlık rejimi uygulanan hastalar;
- $\geq$ 65 yaşındaki hastalar ve
- HKHN öncesinde serum bilirubin $\geq$ NÜS olan hastalar.

2 alkilleyici ajan içeren HKHN hazırlık rejimlerinin kullanılmasından kaçınılmalıdır. BESPONSA uygulaması öncesinde fayda/risk; ileride 2 alkilleyici ajan içeren HKHN hazırlık rejimlerinin kullanılmasının kaçınılmaz olabileceği hastalarda dikkatlice değerlendirilmelidir.

BESPONSA tedavisi sonrası HKHN, serum bilirubin değeri HKHN öncesinde $\geq$ NÜS olan hastalarda, yalnızca fayda/risk değerlendirilmesinin dikkatli bir şekilde gerçekleştirilmesi sonrasında uygulanmalıdır. Bu hastalara HKHN uygulanmaması halinde, VOD/SOS belirti ve semptomları yakından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2).

HKHN sonrası artan VOD/SOS riski ile ilişkilendirilebilecek diğer hasta faktörleri, daha önce HKHN uygulaması yapılmış olması, $\geq$ 55 yaş, tedavi öncesinde karaciğer hastalığı geçmişi ve/veya hepatit, daha geç basamak kurtarma tedavisi ve daha yüksek sayıda tedavi siklusunu içermektedir.

BESPONSA'nın daha önce HKHN geçirmiş hastalara uygulanması öncesinde dikkatli bir değerlendirme yapılması gerekmektedir. Klinik araştırmalarda BESPONSA ile tedavi edilen hiçbir R/R ALL hastası daha önceki 4 ay içerisinde HKHN uygulamasından geçmemiştir.

Karaciğer hastalığı geçmişi bulunan hastalar, devam eden, şiddetli karaciğer hastalığı ihtimalinin ortadan kaldırılması için BESPONSA tedavisi öncesinde dikkatlice değerlendirilmelidir (örn. ultrason taraması, viral karaciğer iltihabı testi) (bkz. bölüm 4.3).

VOD/SOS riski nedeniyle HKHN ile devam eden hastalar için, önerilen BESPONSA ile tedavi süresi 2 siklustur; 2. siklustan sonra TR yada TRy ve MRH negatifliğine ulaşamayan hastalar için 3. bir siklus düşünülebilir (bkz. bölüm 4.2).

VOD/SOS belirti ve semptomları, özellikle HKHN sonrasında olmak üzere tüm hastalarda yakından izlenmelidir. Belirtiler, total bilirubin düzeyinde artış, hepatomegali (ağrılı olabilir), hızlı kilo artışı ve assiti içerebilir. Yalnızca total bilirubin düzeyinin izlenmesi, VOD/SOS riski bulunan tüm hastaların belirlenmesine yardımcı olmayabilir. Tüm hastalarda, her BESPONSA dozu öncesi ve sonrasında ALT, AST, total bilirubin ve alkali fosfatazı içeren karaciğer testleri izlenmelidir. Karaciğer testlerinde anormal sonuç alınan hastalarda karaciğer testleri ve klinik hepatotoksisite belirti ve emareleri daha sık bir şekilde izlenmelidir. HKHN uygulanacak olan hastalarda, standart tıbbi uygulama ile uygun şekilde HKHN-sonrası ilk ay içerisinde karaciğer testleri yakından izlenmeli ve daha sonra bu sıklık

azaltılmalıdır. HKHN uygulanan hastalarda karaciğer testlerindeki artışlar, doz rejimine ara verme ve/veya doz azaltma ya da BESPONSA'nın kalıcı olarak durdurulmasını gerektirebilir (bkz. bölüm 4.2).

VOD/SOS oluştuğu takdirde, tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2). Şiddetli VOD/SOS oluştuğu takdirde, hasta, standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

Miyelosüpresyon/sitopeniler

İnotuzumab ozogamisine alan hastalarda, bazıları hayati tehlike barındıran nötropeni, trombositopeni, anemi, lökopeni, febril nötropeni, lenfopeni ve pansitopeni bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

İnotuzumab ozogamisine alan bazı hastalarda, nötropeni ve trombositopeni ile ilişkili komplikasyonlar (sırasıyla enfeksiyonlar ve kanama/hemorajik olaylar dahil olmak üzere) bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Her BESPONSA dozu öncesinde tam kan sayımları ve tedavi sırasında ve HKHN sonrasında enfeksiyon belirtisi ve emareleri izlenmeli (bkz. bölüm 5.1); tedavi sırasında kanama/hemoraji ile diğer miyelosüpresif etkiler izlenmelidir. Tedavi sırasında ve sonrasında uygun olan şekilde profilaktik anti-infektifler uygulanmalı ve gözetim testleri yapılmalıdır.

Şiddetli enfeksiyon, kanama/hemoraji veya şiddetli nötropeni ve trombositopeniyi içeren diğer miyelosüpresif etkilerin yönetimi dozlamaya ara verilmesi ve/veya doz azaltma ya da tedavinin kalıcı olarak durdurulmasını gerektirebilir (bkz. bölüm 4.2).

İnfüzyonla bağlantılı reaksiyonlar

İnotuzumab ozogamisine alan hastalarda infüzyonla ilgili reaksiyonlar bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Dozlama öncesinde kortikosteroid, antipiretik ve antihistaminik ile ön ilaç uygulaması yapılması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Hastalar, düşük tansiyon, sıcak basması veya solunum problemleri sorunları gibi infüzyonla ilgili reaksiyonların ortaya çıkma olasılığına karşı infüzyon sırasında ve infüzyon sonrasındaki en az 1 saat boyunca yakından izlenmelidir. İnfüzyon ile ilgili bir reaksiyon oluşursa, infüzyon durdurulmalı ve uygun tıbbi müdahale yapılmalıdır. İnfüzyon ile ilgili reaksiyonun şiddetine bağlı olarak, infüzyonu sonlandırmak ya da steroid ve antihistaminiklerin uygulanması düşünülmelidir (bkz. bölüm 4.2). Şiddetli veya hayati tehlike içeren infüzyon reaksiyonları için tedavi kalıcı olarak durdurulmalıdır (bkz. bölüm 4.2).

Tümör lizis sendromu (TLS)

İnotuzumab ozogamisine alan hastalarda, hayati tehlike içeren veya ölümcül TLS bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Yüksek tümör yükü bulunan hastalarda dozlama öncesinde ürik asit düzeylerinin azaltılması için önceden ilaç verilmesi ve hidrasyon sağlanması önerilir (bkz. bölüm 4.2).

Hastalar, TLS semptom ve belirtilerine karşı izlenmeli ve standart tıbbi uygulamaya göre tedavi edilmelidir.

QT aralığı uzaması

İnotuzumab ozogamisın alan hastalarda, QT aralığı uzaması gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2).

BESPONSA, QT aralığı uzaması geçmişi ya da meyili olan ya da QT aralığını uzattığı bilinen ilaçlar alan (bkz. bölüm 4.5) hastalarda ve elektrolit bozuklukları bulunan hastalarda dikkatli bir şekilde uygulanmalıdır. EKG ve elektrolitler, tedavi başlangıcı öncesinde alınmalı ve tedavi sırasında periyodik olarak izlenmelidir (bkz. bölüm 4.8 ve 5.2).

Artmış amilaz ve lipaz düzeyleri

İnotuzumab ozogamisın alan hastalarda amilaz ve lipaz düzeylerinde artış bildirilmiştir (bkz. bölüm 4.8).

Hastalar amilaz ve lipaz düzeylerinde artış için izlenmelidir. Karaciğer, safra ve safra yolları ile ilgili olası hastalıklar değerlendirilmeli ve standart tıbbi uygulamaya uygun şekilde tedavi edilmelidir.

Aşılamalar

BESPONSA tedavisi sırasında ya da sonrasında canlı viral aşılar ile aşılama işleminin güvenliliği incelenmemiştir. BESPONSA tedavisine başlamadan önceki en az iki haftalık süreçte, tedavi sırasında ve son tedavi siklusunun ardından B lenfositler gereken değere ulaşana kadar canlı viral aşılar ile aşılama yapılması önerilmemektedir.

Bu tıbbi ürün her dozunda 1 mmol (23 mg)'dan daha az sodyum ihtiva eder; yani aslında “sodyum içermez”.

Biyoteknolojik ürünlerin takip edilebilirliğinin sağlanması için uygulanan ürünün ticari ismi ve seri numarası mutlaka hasta dosyasına kaydedilmelidir.

4.5 Diğer tıbbi ürünler ile etkileşimler ve diğer etkileşim şekilleri

Resmi klinik ilaç etkileşimi çalışmaları yapılmamıştır (bkz. bölüm 5.2).

In vitro verilere dayalı olarak inotuzumab ozogamisinin sitokrom P450 (CYP) veya üridin difosfat-glukuronosiltransferaz (UGT) gibi ilaç metabolize edici enzimlerin inhibitörleri veya indükleyicileri ile birlikte uygulanmasının, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazite maruziyeti değiştirme olasılığı düşüktür. Ayrıca, inotuzumab ozogamisın ve N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazidin CYP enzimlerinin substratlarının maruziyetini değiştirme olasılığı düşüktür ve N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazidin UGT enzimlerinin substratlarının veya majör ilaç taşıyıcıların maruziyetini değiştirme olasılığı düşüktür.

İnotuzumab ozogamisın alan hastalarda, QT aralığı uzaması gözlemlenmiştir (bkz. bölüm 4.4). Bu nedenle, inotuzumab ozogamisinin QT aralığını uzattığı ya da Torsades de pointes'i tetiklediği bilinen tıbbi ürünlerle eşzamanlı olarak kullanımında dikkatli olunmalıdır. Bu tür

tıbbi ürünlerin kombinasyonları kullanılacağında QT aralığı izlenmelidir (bkz. bölüm 4.4, 4.8 ve 5.2).

Özel popülasyonlara ilişkin ek bilgiler:

Özel popülasyonlara ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

Pediyatrik popülasyon:

Pediyatrik popülasyona ilişkin herhangi bir etkileşim çalışması yapılmamıştır.

4.6 Gebelik ve Laktasyon

Genel tavsiye

Gebelik kategorisi: D

Çocuk doğurma potansiyeli bulunan kadınlar/Doğum kontrolü (Kontrasepsiyon)

Çocuk doğurma potansiyeline sahip kadınlar BESPONSA alırken gebe kalmaktan kaçınılmalıdır.

Kadınların BESPONSA tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 8 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanması gerekir. Partnerleri çocuk doğurma potansiyeli taşıyan erkeklerin BESPONSA tedavisi sırasında ve son dozdan sonra en az 5 ay boyunca etkili doğum kontrol yöntemi kullanması gerekir.

Gebelik dönemi

İnotuzumab ozogamisinin kullanan gebe kadınlarla ilgili veriler mevcut değildir. Klinik-olmayan güvenlik bulgularına dayalı olarak inotuzumab ozogamisinin gebe kadınlara uygulanması halinde embriyoya/fetüse zarar verebilir. Hayvanlar üzerinde yapılan çalışmalar, üremeye ilişkin toksisite bulunduğunu göstermiştir (bkz. bölüm 5.3).

İnotuzumab ozogamisinin, gebelik ve/veya fetus/yeni doğan üzerinde zararlı farmakolojik etkileri bulunmaktadır. BESPONSA gerekli olmadıkça (annenin elde edeceği potansiyel fayda, fetüsün maruz kalabileceği riskten daha yüksek olduğu durumlar haricinde) gebelik döneminde kullanılmamalıdır.

Gebe kadınlar ya da inotuzumab ozogamisinin kullanımı sırasında gebe kalanlar ya da gebe kadınların tedavi gören erkek partneri, fetüs üzerindeki bu olası tehlike konusunda uyarılmalıdır.

Laktasyon dönemi

İnsan sütünde inotuzumab ozogamisinin veya metabolitlerinin varlığı, emzirilen çocuktaki etkiler veya süt üretimindeki etkiler üzerine bir veri bulunmamaktadır. Anne sütü ile beslenen çocuklarda advers reaksiyon potansiyeli bulunduğundan, kadınlar BESPONSA tedavisi sırasında ve son dozdan en az 2 ay sonrasına kadar çocuk emzirmemelidir (bkz. bölüm 5.3).

Üreme yeteneği /Fertilite

Klinik olmayan bulgulara dayalı olarak, erkek ve dişi fertilitesi, inotuzumab ozogamisinin tedavisi ile zarar görebilir (bkz. bölüm 5.3). Hastalarda fertilite ile ilgili herhangi bir bilgi bulunmamaktadır. Erkekler ve kadınlar, tedavi öncesinde fertilitenin korunması ile ilgili tavsiye almalıdır.

4.7 Araç ve makine kullanımı üzerindeki etkiler

BESPONSA'nın araç ve makine kullanımı üzerindeki etkisi orta düzeydedir. Hastalar, BESPONSA ile tedavi sırasında yorgunluk hissedebilir (bkz. bölüm 4.8). Bu nedenle, araba veya makine kullanılırken dikkatli olunması önerilmektedir.

4.8 İstenmeyen etkiler

Güvenlilik profilinin özeti

En yaygın ($\geq$ %20) advers olaylar trombositopeni (%51), nötropeni (%49), enfeksiyon (%48), anemi (%36), lökopeni (%35), yorgunluk (%35), hemoraji (%33), pireksi (%32), mide bulantısı (%31), baş ağrısı (%28), febril nötropeni (%26), transaminaz artışı (%26), karın ağrısı (%23), gama-glutamilttransferaz artışı (%21) ve hiperbilirubinemi (21%) olmuştur.

BESPONSA alan hastalarda en yaygın gözlemlenen ($\geq$ %2) ciddi advers reaksiyonlar, enfeksiyon (%23), febril nötropeni (%11), hemoraji (%5), karın ağrısı (%3), pireksi (%3), VOD/SOS (%2) ve yorgunluk (%2) olmuştur.

Aşağıda BESPONSA alan R/R ALL hastalarında bildirilen advers reaksiyonlar gösterilmektedir.

İstenmeyen etkiler MedDRA sistemi organ sınıflandırması baz alınarak aşağıdaki kategorilere göre listelenmiştir:

Çok yaygın:	$\geq$ 1/10
Yaygın:	$\geq$ 1/100 ila $<$ 1/10
Yaygın olmayan:	$\geq$ 1/1.000 ila $<$ 1/100
Seyrek:	$\geq$ 1/10.000 ila $<$ 1/1.000
Çok Seyrek:	$<$ 1/10.000
Bilinmiyor:	Eldeki verilerden hareketle tahmin edilemiyor.

Enfeksiyonlar ve enfestasyonlar

Çok yaygın : Enfeksiyon (%48)^a(sepsis ve bakteremi [%17], fungal enfeksiyon [%9], alt solunum yolu enfeksiyonu [%12]), üst solunum yolu enfeksiyonu [%12], bakteriyel enfeksiyon [%1], viral enfeksiyon [%7], gastrointestinal enfeksiyon [%4], cilt enfeksiyonu [%4] dahil)

Kan ve lenfatik sistem hastalıkları:

Çok yaygın : Febril nötropeni (%26), nötropeni (%49), trombositopeni (%51), lökopeni (%35), lenfopeni (%18), anemi (%36)
Yaygın : Pansitopeni ^b (%2)

Bağışıklık sistemi hastalıkları

Yaygın : Hipersensitivite (%1)

Metabolizma ve beslenme hastalıkları

Çok yaygın : İştah azalması (%12)
Yaygın : Tümör lizis sendromu (%2), hiperürisemi (%4)

Sinir sistemi hastalıkları

Çok yaygın : Baş ağrısı (%28)

Vasküler hastalıklar

Çok yaygın : Hemoraji^c (%33) (merkezi sinir sistemi kanaması [%1], üst gastrointestinal kanama [%6], alt gastrointestinal kanama [%4], epistaksis [%15] dahil)

Gastrointestinal hastalıklar

Çok yaygın : Karın ağrısı (%23), kusma (%15), ishal (%17), mide bulantısı (%31), stomatit (%13), kabızlık (%17)

Yaygın : Assit (%4), abdominal distansiyon (%6)

Hepato-biliyer bozukluklar

Çok yaygın : Hiperbilirubinemi (%21), transaminaz artışı (%26), GGT artışı (%21)

Yaygın : Venooklüzif karaciğer hastalığı (sinüzoidal obstrüksiyon sendromu) (%3 [HKHN öncesi]^d)

Genel bozukluklar ve uygulama bölgesine ilişkin rahatsızlıklar

Çok yaygın : Pireksi (%32), yorgunluk (%35), üşüme (%11)

Araştırmalar

Çok yaygın : Alkalen fosfataz artışı (%13)

Yaygın : EKG QT uzaması (%1), amilaz artışı (%5), lipaz artışı (%9)

Yaralanma, zehirlenme ve prosedürel komplikasyonlar

Çok yaygın : İnfüzyonla ilgili reaksiyonlar (%10)

Advers reaksiyonlar, tedavi ile ortaya çıkan siklus 1, 1. gün veya BESPONSA'nın son dozundan sonraki 42 gün içinde ancak yeni anti kanser tedavisi uygulaması (HKHN dahil) başlamadan önce başlayan tüm nedensellik ilişkisi olan olayları içermiştir.

Tercih edilen terimler Medical Dictionary for Regulatory Activities (Ruhsatlandırma Faaliyetleri Terminolojisine İlişkin Tıbbi Sözlük) (MedDRA) sürüm 19.1'den alınmıştır.

Kısaltmalar: ALL=akut lenfoblastik lösemi; EKG=elektrokardiyogram; GGT=gama-glutamilttransferaz; HKHN=hematopoietik kök hücre nakli.

^a Enfeksiyon ayrıca diğer enfeksiyon türlerini içerir (%11). Not: Hastalarda > 1 tip enfeksiyon gözlemlenmiş olabilir.

^b Pansitopeni, aşağıdaki bildirilen tercih edilen terimleri içermektedir: Kemik iliği yetmezliği, febril kemik iliği aplazisi ve pansitopeni.

^c Hemoraji ayrıca diğer hemoraji türlerini içerir (%17). Not: Hastalarda > 1 tip hemoraji gözlemlenmiş olabilir.

^d VOD, HKHN girişimi olmadan 56. günde oluşan venooklüzif karaciğer hastalığı gelişen 1 ilave hastayı içermektedir. Daha sonra uygulanan HKHN ardından 18 hastada daha VOD/SOS bildirilmiştir.

Seçilen advers reaksiyonların tanımı

Venooklüzif karaciğer hastalığı/sinüzoidal obstrüksiyon sendromu (VOD/SOS) dahil olmak üzere hepatotoksisite

Pivot klinik çalışmada (N=164) VOD/SOS, çalışma tedavisi sırasında veya HKHN girişimi olmadan takipte ortaya çıkan 5 (%3) hastayı içeren şekilde 23 (%14) hastada bildirilmiştir. Daha sonra HKHN uygulanan 79 hasta (bunlardan 8'i HKHN uygulanmadan önce

BESPONSA ile tedavi sonrasında ilave kurtarma tedavisi görmüştür) arasından 18 hastada (%23) VOD/SOS bildirilmiştir. HKHN sonrasında oluşan 18 VOD/SOS olayı arasından beşi ölümcül sonuçlanmıştır (bkz: bölüm 5.1).

VOD/SOS HKHN girişimi olmadan inotuzumab ozogamisinin son dozundan sonraki 56. güne kadarki zaman aralığında bildirilmiştir. HKHN'ten VOD/SOS başlangıcına kadar sürenin orta değeri 15 gündür (aralık: 3-57 gün). İnotuzumab ozogamisinin ile tedavi sırasında VOD/SOS gözlemlenen ancak HKHN girişimi uygulanmayan 5 hasta arasından 2'si BESPONSA tedavisi öncesinde HKHN uygulamasından geçmiştir.

BESPONSA tedavisinden sonra HKHN'ye gidebilen hastalar arasında, VOD/SOS bildirim oranı BESPONSA tedavisi öncesi ve sonrasında HKHN uygulanan hastalarda 5/11 (%46) oranında, yalnızca BESPONSA tedavisi sonrasında HKHN uygulanan hastalardaysa 13/68 (%19) olmuştur.

Diğer risk faktörleri göz önünde bulundurulduğunda, VOD/SOS 2 alkileme maddesi içeren HKHN hazırlık rejimi uygulanan hastalarda 6/11 (%55), 1 alkileyici ajan içeren HKHN hazırlık rejimi uygulanan hastalarda 9/53 (%17), ≥ 55 yaşındaki hastalarda 7/17 (%41), < 55 yaşındaki hastalarda 11/62 (%18), HKHN öncesinde serum bilirubin $\geq$ NÜS olan hastalarda 7/12 (%58) ve HKHN öncesinde serum bilirubin $<$ NÜS olan hastalarda 11/67 (%16) olmuştur.

Pivot çalışmada (N=164), sırasıyla 35 (%21) ve 43 (%26) hastada hiperbilirubinemi ve transaminaz artışı bildirilmiştir. Sırasıyla 9 (%6) ve 11 (%7) hastada Derece ≥ 3 hiperbilirubinemi ve transaminaz artışı bildirilmiştir. Hiperbilirubineminin ve transaminaz artışının başlangıcına kadar geçen orta süre sırasıyla 73 gün ve 29 gündür.

VOD/SOS dahil olmak üzere hepatotoksisitenin klinik yönetimi için bkz. bölüm 4.4.

Miyelosüpresyon/sitopeniler

Pivot çalışmada (N=164), sırasıyla 83 (%51) ve 81 (%49) hastada trombositopeni ve nötropeni bildirilmiştir. Sırasıyla 23 (%14) ve 33 (%20) hastada Derece 3 trombositopeni ve nötropeni bildirilmiştir. Sırasıyla 46 (%28) ve 45 (%27) hastada Derece 4 trombositopeni ve nötropeni bildirilmiştir. 43 (%26) hastada hayati tehlike barındırabilecek febril nötropeni bildirilmiştir.

Miyelosüpresyonun/sitopenilerin klinik yönetimi için bkz. bölüm 4.4.

Enfeksiyonlar

Pivot çalışmada (N=164), 79 (%48) hastada bazıları hayati-tehlike barındıran veya ölümcül olan şiddetli enfeksiyonları içeren şekilde enfeksiyon bildirilmiştir. Belirli enfeksiyonların sıklıkları şu şekildedir: sepsis ve bakteremi (%17), alt solunum yolu enfeksiyonu (%12) üst solunum yolu enfeksiyonu (%12), fungal enfeksiyon (%9) viral enfeksiyon (%7), gastrointestinal enfeksiyon (%4), cilt enfeksiyonu (%4) ve bakteriyel enfeksiyon (%1). 8 (%5) hastada pnömoni, nötropenik sepsis, sepsis, septik şok ve psödomonal sepsis dahil olmak üzere ölümcül enfeksiyonlar bildirilmiştir.

Enfeksiyonların klinik yönetimi için bkz. bölüm 4.4.

Kanama/hemoraji

Pivot klinik çalışmada (N=164), 54 (%33) hastada çoğunlukla hafif şiddetli kanama/hemoraji olayları bildirilmiştir. Belirli kanama/hemoraji olaylarının sıklıkları şu şekilde olmuştur: epistaksis (%15), üst gastrointestinal kanama (%6), alt gastrointestinal kanama (%4) ve merkezi sinir sistemi (MSS) kanaması (%1). 8/164 (%5) hastada Derece 3/4 kanama/hemoraj olayı bildirilmiştir. Bir Derece 5 kanama/hemoraji olayı (karın-içi hemoraji) bildirilmiştir.

Kanamının/hemorajinin klinik yönetimi için bkz. bölüm 4.4.

İnfüzyonla bağlantılı reaksiyonlar

Pivot çalışmada (N=164), sırasıyla 17 (%10) hastada infüzyonla ilgili reaksiyon bildirilmiştir. Tüm olaylar Derece ≤ 2 şiddetindedir. İnfüzyon ile ilgili reaksiyonlar genellikle siklus 1 'de ve inotuzumab ozogamisin infüzyonunun sonlanmasından hemen sonra oluşmuş ve tıbbi müdahale ile ya da spontane olarak çözümlenmiştir.

İnfüzyonla ilgili reaksiyonların klinik yönetimi için bkz. bölüm 4.4.

Tümör lizis sendromu (TLS)

Pivot çalışmada (N=164), 4/164 (%2) hastada bazıları hayati tehlike barındıran veya ölümcül olan TLS bildirilmiştir. 3 (%2) hastada Derece 3/4 TLS bildirilmiştir. TLS inotuzumab ozogamisin infüzyonunun sonlanmasından hemen sonra oluşmuş ve tıbbi müdahale ile çözümlenmiştir.

TLS'nin klinik yönetimi için bkz. bölüm 4.4.

QT aralığı uzaması

Pivotal çalışmada (N=164), başlangıca göre Fridericia formülü (QTcF) kullanılarak kalp atım hızına göre düzeltilmiş QT aralığındaki maksimum artışlar; 30/162 (%19) hastada ≥ 30 ms ve 4/162 (%3) hastada ≥ 60 ms olarak ölçülmüştür. Hastaların 26/162 (%16)'sinde QTcF aralığındaki artış > 450 ms olarak gözlemlenmiştir. Hiçbir hastada QTcF aralığındaki artış > 500 ms olmamıştır. Hastaların 2/164 (%1)'ünde 2. derece QT aralığı uzaması raporlanmıştır. Seviye ≥ 3 QT aralık uzaması veya Torsades de Pointes olayları raporlanmamıştır.

EKG ve elektrolit düzeylerinin periyodik izlemesi için bkz. bölüm 4.4.

Artmış amilaz ve lipaz düzeyleri

Pivot çalışmada (N=164), sırasıyla 8 (%5) ve 15 (%9) hastada amilaz ve lipaz artışı bildirilmiştir. Sırasıyla 3 (%2) ve 7 (%4) hastada Derece ≥ 3 amilaz ve lipaz artışı bildirilmiştir.

Amilaz ve lipaz artışlarının periyodik izlemesi için bkz. bölüm 4.4.

İmmünojenisite

R/R ALL hastalarına BESPONSA uygulanan klinik çalışmalarda 7/236 (%3) hasta anti-inotuzumab ozogamisinin antikorları için pozitif sonuç vermiştir. Anti-inotuzumab ozogamisinin antikorlarının nötrleşmesi konusunda hiçbir hasta pozitif sonuç vermemiştir. Anti-inotuzumab ozogamisinin antikorları için pozitif sonuç veren hastalarda, populasyon farmakokinetiği analizine göre BESPONSA klerensi üzerine bir etki tespit edilememiştir. Hasta sayısı, anti-inotuzumab ozogamisinin antikorlarının etkililik ve güvenlik üzerindeki etkisinin değerlendirilmesi için yeterli miktarda değildir.

Şüpheli advers reaksiyonların raporlanması

Ruhsatlandırma sonrası şüpheli ilaç advers reaksiyonlarının raporlanması büyük önem taşımaktadır. Raporlama yapılması, ilacın yarar/risk dengesinin sürekli olarak izlenmesine olanak sağlar. Sağlık mesleği mensuplarının herhangi bir şüpheli advers reaksiyonu Türkiye Farmakovijilans Merkezi (TÜFAM)'ne bildirmeleri gerekmektedir (www.titck.gov.tr; e-posta: tufam@titck.gov.tr; tel: 0 800 314 00 08; faks: 0 312 218 35 99)

4.9 Doz Aşımı ve tedavisi

R/R ALL hastaları üzerinde yapılan klinik çalışmalarda, inotuzumab ozogamisinin maksimum tekli veya çoklu dozları 1. gün (0,8 mg/m²), 8. gün (0,5 mg/m²) ve 15. gün (0,5 mg/m²) 3 ayrı dozda verilecek şekilde, siklus başına, sırasıyla 0,8 mg/m² ve 1,8 mg/m² olmuştur (bkz. bölüm 4.2). Aşırı dozlar, önerilen tedavi dozunda gözlemlenen reaksiyonlar ile tutarlı advers reaksiyonlara yol açabilir (bkz. bölüm 4.8).

Aşırı doz durumunda, infüzyon geçici olarak durdurulmalı ve hastalar karaciğer ve hematoloji toksisiteleri açısından izlenmelidir (bkz. bölüm 4.2). Tüm toksisiteler çözümlendiğinde BESPONSA'nın doğru tedavi dozunda yeniden başlatılması seçeneği göz önünde bulundurulmalıdır.

5. FARMAKOLOJİK ÖZELLİKLER

5.1 Farmakodinamik özellikler

Farmakoterapötik grup: Antineoplastik ajanlar, diğer Antineoplastik ajanlar, monoklonal antikorlar, ATC kodu: L01XC26.

Etki mekanizması

İnotuzumab ozogamisinin kovalent olarak N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazide bağlanan CD-22 yönlendirmeli bir monoklonal antikordan oluşan bir antikor ilaç konjugatıdır. İnotuzumab, özellikle insan CD22'yi tanıyan bir hümanize immünoglobulin sınıf G alt tip 4 (IgG4) antikorudur. Küçük molekül, N-asetil-gama-kalikeamisin, sitotoksik bir üründür.

N-asetil-gama-kalikeamisin, asitte parçalanabilir bir bağlayıcı aracılığıyla antikora kovalent olarak bağlanır. Klinik olmayan veriler BESPONSA'nın antikanser aktivitesinin; ADC'nin CD22- ekprese eden tümör hücrelerine bağlanmasının ardından, ADC-CD22 kompleksinin hücre içine alınması sonrası kompleksin hidrolitik yolla parçalanmasıyla N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazidin hücre içinde serbest kalması aracılığıyla olduğunu göstermektedir.

Klinik etkililik ve güvenlilik

ALL - Çalışma 1 için daha önceden 1 veya 2 tedavi rejimi almış relaps veya refrakter ALL hastaları

BESPONSA'nın R/R CD22-pozitif ALL hastalarında güvenliliği ve etkililiği, açık etiketli, uluslararası, çok merkezli, Faz 3 çalışmada (Çalışma 1) değerlendirilmiştir; bu çalışmada hastalar BESPONSA (N=164 [164'ü tedavi görmüş]) veya özellikle fludarabin artı sitarabin artı granülosit kolonisi uyarıcı faktörü (FLAG) (N=102 [93'ü tedavi görmüş]), mitoksantron/sitarabin (MXN/Ara-C) (N=38 [33'ü tedavi görmüş]) veya yüksek dozlu sitarabin (HIDAC) (N=22 [17'si tedavi görmüş]) olmak üzere araştırmacının tercih ettiği kemoterapi (N=162 [143'ü tedavi görmüş]) alacak şekilde randomize edilmiştir.

Uygun hastalar ≥ 18 yaşında, Philadelphia kromozomu negatif (Ph-) veya Ph⁺ R/R B-hücreli CD22 pozitif prekürsör ALL hastalarıdır.

Kemik iliği aspiratına dayalı olarak akış sitometrisi kullanılarak CD22 ekspresyonu değerlendirilmiştir. Kemik iliği aspiratı örneği yetersiz olan hastalarda periferik kan örneği test edilmiştir. Alternatif olarak, CD22 ekspresyonu yetersiz kemik iliği aspiratı ve dolaşımdaki blast yetersizliği olan hastalarda immünohistokimya kullanılarak değerlendirilmiştir.

Klinik çalışmada, bazı lokal testlerin duyarlılığı, merkezi laboratuvar testinden düşük olmuştur. Bu nedenle, yalnızca gösterilen yüksek duyarlılıklı olduğu gösterilmiş ve valide edilmiş testler kullanılmalıdır.

Tüm hastaların $\geq 5\%$ kemik iliği blastı göstermesi ve ALL için daha önceden 1 ya da 2 indüksiyon kemoterapisi almış olması gerekmektedir. Ph⁺ B-hücreli prekürsör ALL hastalarının en az 1 ikinci veya üçüncü nesil tirozin kinaz inhibitörü (TKI) ve standart kemoterapi ile tedavisinin başarısız olması gerekmektedir. Tablo 1'de (bkz. bölüm 4.2) hastaların tedavi edilmesi için kullanılan doz rejimi gösterilmektedir.

Çalışmanın eş sonlanım noktaları Genel Sağkalım (OS) ve körleştirilmiş bağımsız sonlanım noktası değerlendirme komitesi (EAC) tarafından değerlendirilen TR/TRy'dir. İkincil sonlanım noktaları MRH negatifliği (bkz. Tablo 1, bölüm 4.2), remisyon süresi (RS), HKHN oranı ve progresyonsuz sağkalımdır (PFS). TR/TRy ve MRH negatifliğinin birincil analizi, başlangıçtaki 218 randomize edilmiş hastada ve OS, PFS, RS ve HKHN oranı da randomize edilmiş 326 hastanın tamamında gerçekleştirilmiştir.

Randomize edilen 326 hasta arasından (tedavi edilmesi planlanan hasta (ITT) popülasyonu), 215 (%66) hasta daha önce ALL için 1 tedavi rejiminden, 108 (%33) hasta da daha önce 2 tedavi rejiminden geçmiştir. Medyan yaş 47 olmuştur (aralık: 18-79 yaş), 206 (%63) hastada ilk remisyon süresi < 12 ay olmuş ve 55 (%17) hasta, BESPONSA veya araştırmacının tercih ettiği kemoterapinin alınması öncesinde HKHN girişiminden geçmiştir. Toplam 276 (%85) hastada Ph- ALL bulunmaktadır. 49 (%15) Ph⁺ ALL hastasından, 4 hasta daha önce TKI almamış, 28 hasta daha önce 1 TKI almış ve 17 hasta daha önce 2 TKI almıştır. En yaygın olarak verilen TKI dasatinib (42 hasta), ikinci yaygın olarak verilen TKI de imatinib (24 hasta) olmuştur.

Başlangıç düzeyi özellikleri randomize edilen ilk 218 hastada benzerdir.

326 hasta (ITT popülasyonu) arasından 253 hastada hem lokal hem de merkezi laboratuvar tarafından CD22 testi için değerlendirilebilir olan numuneler bulunmaktadır. Merkezi ve lokal laboratuvar testlerinde, başlangıç düzeyinde sırasıyla 231/253 (%91,3) hasta ve 130/253 (%51,4) hastada $\geq$ %70 CD22 pozitif lösemik blast gözlemlenmiştir.

Tablo 5'te, bu çalışmadan elde edilen etkililik sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 5. Çalışma 1: ALL için daha önce 1 veya 2 tedavi rejimi gören $\geq$ 18 yaşındaki, relaps veya refrakter B-hücreli prekürsör ALL hastalarında etkililik sonuçları

	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG veya MXN/Ara-C (N=109)
TR ^a /TRy ^b ; n (%) [%95 GA]	88 (%80,7) [%72,1-%87,7]	32 (%29,4) [%21-%38,8]
	Çift yönlü p değeri < 0,0001	
TR ^a ; n (%) [%95 GA]	39 (%35,8) [%26,8-%45,5]	19 (%17,4) [%10,8-%25,9]
	Çift yönlü p değeri = 0,0022	
TRy ^b ; n (%) [%95 GA]	49 (%45) [%35,4-%54,8]	13 (%11,9) [%6,5-%19,5]
	Çift yönlü p değeri < 0,0001	
TR/TRy düzeyine ulaşan hastalar için MRH negatifliği ^c ; oran ^d (%) [%95 GA]	69/88 (%78,4) [%68,4-%86,5]	9/32 (%28,1) [%13,7-%46,7]
	Çift yönlü p değeri < 0,0001	
	BESPONSA (N=164)	HIDAC, FLAG veya MXN/Ara-C (N=162)
OS orta değeri; ay [%95 GA]	7,7 [6 ila 9,2]	6,2 [4,7 ila 8,3]
	Tehlike oranı [%95 GA] = 0,751 [0,588-0,959] Çift yönlü p değeri = 0,0210	
Medyan PFS ^{e, f} ; ay [%95 GA]	5 [3,9 ila 5,8]	1,7 [1,4 ila 2,1]
	Tehlike oranı [%95 GA] = 0,45 [0,348-0,581] Çift yönlü p değeri < 0,0001	
Medyan RS ^g ; ay [%95 GA]	3,7 [2,8 ila 4,6]	0 [-,-]
	Tehlike oranı [%95 GA] = 0,471 [0,366-0,606] Çift yönlü p değeri < 0,0001	

Kısaltmalar: ALL=akut lenfoblastik lösemi; MNS=mutlak nötrofil sayısı; Ara-C=sitarabin; GA=güven aralığı; TR=tam remisyon; TRy=yetersiz hematolojik iyileşme ile tam remisyon; RS=remisyon süresi; EAC=Sonlanım Noktası Değerlendirme Komitesi; FLAG=fludarabin + sitarabin + granülosit kolonisi uyarıcı faktörü; HIDAC=yüksek dozlu sitarabin; HKHN=hematopoietik kök hücre nakli; ITT= tedavi edilmesi planlanan hasta; MRH= minimum rezidüel hastalık; MXN=mitoksantron; N/n=hasta sayısı; OS=genel sağkalım; PFS=progresyonsuz sağkalım.

- ^a EAC'a göre TR, kemik iliğinde <%5 blast ve periferik kanda lösemik blast olmaması, periferik kan sayımlarının (trombositler $\geq 100 \times 10^9/L$ ve MNS $\geq 1 \times 10^9/L$) tamamen iyileşmesi ve ekstrapredümler hastalıkların çözülmesi olarak tanımlanır.
- ^b EAC'a göre TRy, kemik iliğinde <%5 blast ve periferik kanda lösemik blast olmaması, periferik kan sayımlarının (trombositler $< 100 \times 10^9/L$ ve/veya MNS $< 1 \times 10^9/L$) kısmi düzeyde iyileşmesi ve ekstrapredümler hastalıkların çözülmesi olarak tanımlanır.
- ^c MRH negatifliği, lösemi hücreleri $< 1 \times 10^{-4}$ (< %0,01) kemik iliği çekirdekli hücresinden oluştuğundan akış sitometrisi ile tanımlanmıştır.
- ^d Oran, MRH negatifliği düzeyine ulaşmış hasta sayısının EAC öncesinde TR/TRy düzeyine ulaşan toplam hasta sayısına bölünmesiyle tanımlanır.
- ^e PFS randomizasyon tarihinden şu olayların görüldüğü en erken tarihe kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır: Ölüm, ilerleyen hastalık (objektif ilerleme, TR/TRy'den relaps, sağlık durumunun genel olarak kötüleşmesi nedeniyle tedavinin durdurulması dahil) ve yeni başlangıç tedavisi ya da tedavi sonrasında TR/TRy düzenine ulaşılmadan HKHN'nin başlatılmasıyla tanımlanmıştır.
- ^f PFS'nin standart tanımı, randomizasyon tarihinden şu olayların görüldüğü en erken tarihe kadar geçen süredir: Ölüm, ilerleyen hastalık (objektif ilerleme ve TR/TRy'den relaps); HR, 0,568 (çift yönlü p değeri $< 0,0002$) ve medyan PFS BESPONSA ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolu için sırasıyla 5,6 ay ve 3,7 aydır.
- ^g Remisyon süresi, araştırmacının değerlendirmesine göre ilk TR^a veya TRy^b yanıtından PFS olayına kadar ya da PFS olayı gözlemlenmediyse, sansürleme tarihine kadar geçen süre olarak tanımlanmıştır. Analiz, ITT popülasyonunda remisyon görülmeyen hastalarda sıfır süresi verilerek ve bu durum olay olarak görülerek gerçekleştirilmiştir.

Başlangıçta randomize edilen 218 hasta arasından, BESPONSA kolunda, EAC'ye göre yanıt veren 64/88 (%73) ve 21/88 (%24) hasta, sırasıyla siklus 1 ve 2'de TR/TRy düzeyine ulaşmıştır. BESPONSA kolunda, siklus 3 sonrasında başka bir hasta TR/TRy düzeyine ulaşmamıştır.

Randomize edilmiş 218 hastada TR/TRy ve MRH negatifliği bulguları, randomize edilmiş 326 hastanın tümünde görülenle tutarlıdır.

Randomize edilmiş 326 hastanın tümü arasından, 24 ayda sağkalım olasılığı BESPONSA kolunda %22,8 ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolunda %10'dır.

BESPONSA kolunda toplam 79/164 (%48,2) hasta ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolunda 36/162 (%22,2) hastaya takip HKHN'si uygulanmıştır. Bu, doğrudan HKHN'ye devam eden BESPONSA ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolundaki sırasıyla 70 ve 18 hastayı içermiştir. Doğrudan HKHN'ye devam eden hastalar arasında son inotuzumab ozogamisine dozu ile HKHN arasındaki medyan aralık 4,8 haftadır (aralık: 1-19 hafta); bu değer, inotuzumab ozogamisine ve HKHN'nin son dozları arasında hesaplanmıştır. BESPONSA ile araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolu için OS iyileştirmesi karşılaştırması, HKHN uygulanan hastalarda gözlemlenmiştir. Her ne kadar BESPONSA kolunda HKHN sonrasında erken ölümlerde daha yüksek bir sıklık olsa da (100. güne kadar), BESPONSA için geç sağkalım faydası açıktır. Takip HKHN işlemi uygulanan hastalarda sırasıyla BESPONSA uygulanan ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi uygulanan hastalarda OS orta değeri 11,9 ay (%95 GA: 9,2-20,6) ve 19,8 ay (%95 GA: 14,6-26,7) olmuş ve 24. ayda sağkalım olasılığı %38 (%95 GA: 27,4-48,5) ve %35,5 (%95 GA: 20,1-51,3) olmuştur. Ayrıca; BESPONSA kolunda 24. ayda sağkalım olasılığı; takiben HKHN yapılmış

hastalarla, takiben HKHN yapılmamış hastalar kıyaslandığında sırasıyla %38 (%95 GA: 27,4-48,5) ve %8 (%95 GA: 3,3-15,3) olarak gözlenmiştir.

Araştırmacının tercih ettiği kemoterapi ile karşılaştırıldığında ≥ 12 ay'lık ilk remisyon süresi, 1. kurtarma durumu ve randomizasyonda < 55 yaş gibi tüm derecelendirme faktörleri için BESPONSA OS'yi iyileştirmiştir. Diğer prognostik faktörleri (Ph-, daha önce HKHN uygulanmamış, başlangıçta ≥ 90 lösemik blast CD22 pozitif, başlangıçta periferik blastı olmayan ve başlangıçta ≥ 10 g/dl hemoglobini) olan hastalarda da BESPONSA ile daha iyi bir OS trendi bulunmaktadır. Genel olarak tedavi öncesinde daha düşük CD22 ekspresyonu olan, t (4:11) dahil karışık-kökenli lösemi (MLL) gen yeniden düzenlemeleri bulunan hastalarda BESPONSA veya araştırmacının tercih ettiği kemoterapi ile tedavi sonrasında OS sonucu daha kötü olmuştur.

Hasta tarafından bildirilen sonuçlar için, çoğu işlev ve semptom skoru, araştırmacının tercih ettiği kemoterapi ile karşılaştırıldığında BESPONSA lehine sonuçlar vermektedir. European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (Avrupa Kanseri Araştırma ve Tedavi Kurumu Yaşam Kalitesi Anketi, EORTC QLQ-C30) kullanılarak ölçülen hasta tarafından bildirilen sonuçlar, tahmini ortalama başlangıç sonrası skorlarda (BESPONSA ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi skorları sırayla verilmiştir) rol işlevi (64,7-53,4; küçük iyileşme derecesi), fiziksel işlev (75-68,1; küçük iyileştirme derecesi), sosyal işlev (68,1-59,8; orta iyileştirme derecesi), ve iştah kaybı (17,6-26,3; küçük iyileştirme derecesi) açısından araştırmacının tercih ettiği kemoterapiye kıyasla BESPONSA için daha iyidir. Genel sağlık durumu/Yaşam Kalitesi (QoL) (62,1-57,8), bilişsel işlevi (85,3-82,5), dispne (14,7-19,4), diyare (5,9-8,9), yorgunluk (35-39,4). için tahmini ortalama başlangıç sonrası skorlarında (BESPONSA ve araştırmacının tercih ettiği kemoterapi puanları sırayla verilmiştir) BESPONSA lehine bir trend (küçük iyileşme derecesi) bulunmaktadır. EuroQoL 5 yönlü anketinden (EQ-5D) (sırasıyla BESPONSA ve araştırmacının seçimi kemoterapi) EQ-5D indeksi için tahmini ortalama başlangıç sonrası skorlarda BESPONSA lehine bir trend bulunmaktadır (0,8 ve 0,76, kanserde minimal önemli fark=0,06).

ALL - Çalışma 2 için daha önceden 2 veya daha fazla tedavi rejimi almış relaps veya refrakter ALL hastaları

Tek kollu, açık etiketli, çok merkezli bir Faz 1/2 çalışmasında (Çalışma 2) BESPONSA'nın güvenliliği ve etkililiği değerlendirilmiştir. Uygun hastalar ≥ 18 yaşında, R/R B-hücreli prekürsör ALL hastalarıdır.

Taranan 93 hasta arasından 72'sine çalışma ilacı atanmış ve bu hastalar BESPONSA ile tedavi edilmiştir. Medyan yaş 45'tir (aralık: 20-79); %76,4'ü için Kurtarma durumu ≥ 2 ; %31,9'una daha önce HKHN uygulanmıştır ve %22,2'si Ph⁺ olarak saptanmıştır. Tedavinin sonlandırılması için en yaygın nedenler şunlardır: Hastalık ilerlemesi/relaps (30 [%41,7]), dirençli hastalık (4 [%5,6]); HKHN (18 [%25]) ve advers olaylardır (13 [%18,1]).

Çalışmanın Faz 1 bölümünde, 37 hasta toplam 1,2 mg/m² (n=3), 1,6 mg/m² (n=12) veya 1,8 mg/m² (n=22) dozda BESPONSA almıştır. Önerilen BESPONSA dozu; TR/TRy düzeyine ulaşma sonrasında doz azaltma ile 28-günlük siklusun 1. gününde 0,8 mg/m² ve 8 ve 15. günlerinde 0,5 mg/m² dozla uygulanan siklus başına 1,8 mg/m² olarak belirlenmiştir.

Çalışmanın Faz 2 bölümünde hastaların ALL için daha önceden en az 2 tedavi rejimi almış olması ve Ph⁺ B-hücreli ALL hastalarının en az 1 TKI ile tedaviden başarısız olmuş olması

gerekmektedir. 9 Ph⁺ B hücreli ALL hastası arasından, 1 hasta daha önce 1 TKI almış ve 1 hasta daha önce TKI almamıştır.

Tablo 6’da, bu çalışmadan elde edilen etkililik sonuçları gösterilmektedir.

Tablo 6. Çalışma 2: ALL için daha önce 2 veya daha fazla tedavi rejimi gören ≥ 18 yaşındaki, relaps veya refrakter B-hücreli prekürsör ALL hastalarında etkililik sonuçları

	BESPONSA (N=35)
TR ^a /TRy ^b ; n (%) [%95 GA]	24 (%68,6) [%50,7-%83,2]
TR ^a ; n (%) [%95 GA]	10 (%28,6) [%14,6-%46,3]
TRy ^b ; n (%) [%95 GA]	14 (%40) [%23,9-%57,9]
Medyan RS ^f ; ay [%95 GA]	2,2 [1 ila 3,8]
TR/TRy düzeyine ulaşan hastalar için MRH negatifliği ^c ; oran ^d (%) [%95 GA]	18/24 (%75) [%53,3-%90,2]
Medyan PFS ^e ; ay [%95 GA]	3,7 [2,6 ila 4,7]
OS orta değeri; ay [%95 GA]	6,4 [4,5 ila 7,9]

Kısaltmalar: ALL=akut lenfoblastik lösemi; MNS=mutlak nötrofil sayısı; GA=güven aralığı; TR=tam remisyon; TRy=yetersiz hematolojik iyileşme ile tam remisyon; RS=remisyon süresi; HKHN=hematopoietik kök hücre nakli; MRH =minimum rezidüel hastalık; N/n=hasta sayısı; OS=genel sağkalım; PFS=progresyonsuz sağkalım.

a, b, c, d, e, f Tanım için bkz. Tablo 5 (TR/TRy düzeyinin Çalışma 2 için EAC’ye uygun olmadığı istisnasıyla)

Çalışmanın Faz 2 bölümünde, 8/35 (%22,9) hastaya takiben HKHN uygulanmıştır.

Pediyatrik popülasyon

Avrupa İlaç Dairesi, R/R ALL tedavisi için pediyatrik popülasyonun 1 ya da daha fazla alt kümesinde BESPONSA ile çalışma sonuçlarını sunma yükümlülüğünden vazgeçmiştir (çocuklarda kullanım ile ilgili bilgi için bkz. bölüm 4.2).

5.2 Farmakokinetik özellikler

Genel Özellikler

Emilim:

Önerilen başlangıç dozu olan 1,8 mg/m²/siklus ile tedavi edilen R/R ALL hastalarında (bkz. bölüm 4.2), siklus 4’e kadar kararlı durumda maruziyete ulaşılmıştır. İnötuzumab ozogamisinin ortalama (standart sapma (SS)) maksimum serum konsantrasyonu değeri (C_{maks}) 308 ng/mL’dir (362). Kararlı durumda siklus başına konsantrasyon-zaman eğrisi altındaki (EAA) simüle edilen total alanın ortalama değeri (SS) 100 mcg•s/mL’dir (32,9).

Dağılım

In vitro olarak, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazidin insan plazması proteinlerine bağlanma düzeyi yaklaşık %97'dir ve, N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazid P-glikoproteininin (P-gp) bir substratıdır. İnsanlarda, inotuzumab ozogamisinin toplam dağılım hacmi yaklaşık 12 L'dir.

Biyotransformasyon

In vitro, olarak N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazid, birincil olarak enzimatik olmayan indirgeme ile metabolize edilir. İnsanlarda, serum N-asetil-gama-kalikeamisin dimetilhidrazid düzeyleri tipik olarak kantifikasyon sınırının (50 pg/mL) altındadır fakat, bazı hastalarda konjuge olmayan kalikamisinin sporadik ölçülebilir seviyeleri 276 pg/mL' ye kadar çıkmıştır.

Eliminasyon

İnotuzumab ozogamisinin farmakokinetiği, doğrusal ve zamana bağlı klerens bileşenleri ile çift kompartmanlı modelle iyi şekilde karakterize edilmiştir. 234 R/R ALL hastasında, inotuzumab ozogamisinin kararlı durumda klerensi 0,0333 l/sa'dır ve siklus 4 sonunda terminal eliminasyon yarılanma ömrü ($t_{1/2}$) yaklaşık 12,3 gündür. Çoklu dozların uygulanmasının ardından, siklus 1 ve 4 arasında inotuzumab ozogamisinin birikimi 5,3 kat olmuştur.

765 hasta üzerinde gerçekleştirilen bir popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, vücut yüzey alanının inotuzumab ozogamisinin dispozisyonunu anlamlı olarak etkilediği tespit edilmiştir. İnotuzumab ozogamisinin dozu, vücut yüzey alanına dayalı olarak uygulanır (bkz. bölüm 4.2).

Yaş, ırk ve cinsiyet

Popülasyon farmakokinetik analizine dayalı olarak, yaş, ırk ve cinsiyetin inotuzumab ozogamisinin dispozisyonunu anlamlı olarak etkilemediği tespit edilmiştir.

Karaciğer yetmezliği

Karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda inotuzumab ozogamisinin için resmi farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

765 hasta üzerinde yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (Ulusal Kansere Enstitüsü Organ Disfonksiyonu Çalışma Grubu, NCI ODÇG) tarafından tanımlanan şekilde karaciğer yetmezliği bulunan hastalarda inotuzumab ozogamisinin klerensi, kategori B1 (toplam bilirubin $\leq$ NÜS ve AST $>$ NÜS; n=133) veya B2 (toplam bilirubin $>$ 1-1,5 $\times$ NÜS ve her düzeyde AST; n=17) için karaciğer işlevi normal olan hastalardan elde edilen sonuçlara (toplam bilirubin/AST $\leq$ NÜS; n=611) benzerdir (bkz. bölüm 4.2). NCI ODÇG ile tanımlanan şekilde karaciğer yetmezliği bulunan 3 hastada kategori C (toplam bilirubin $>$ 1,5-3 $\times$ NÜS ve her düzeyde AST) ve NCI ODÇG ile tanımlanan şekilde karaciğer yetmezliği bulunan 1 hastada kategori D (toplam bilirubin $>$ 3 $\times$ NÜS ve her düzeyde AST) için, inotuzumab ozogamisinin klirensinde düşüş gözlemlenmemiştir.

Böbrek yetmezliği

Böbrek yetmezliği bulunan hastalarda inotuzumab ozogamisinin için resmi farmakokinetik çalışmalar gerçekleştirilmemiştir.

765 hasta üzerinde yapılan bir popülasyon farmakokinetiği analizine dayalı olarak, hafif düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (CL_{cr} 60-89 mL/dk; n=237), orta düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (CL_{cr} 30-59 mL/dk; n=122) veya yüksek düzeyde böbrek yetmezliği bulunan hastalarda (CL_{cr} 15-29 mL/dk; n=4) sonuçlar normal böbrek işlevlerine sahip hastalar ile benzerdir ($CL_{cr} \geq 90$ mL/dk; n=402) (bkz. bölüm 4.2). İnotuzumab ozogamisin, son-evre böbrek hastalığına sahip hastalarda incelenmemiştir (bkz. bölüm 4.2).

Kardiyak elektrofizyoloji

Farmakokinetik/farmakodinamik popülasyon değerlendirilmesi; ALL ve non-Hodgkin's lenfoma hastalarında (NHL), artan BESPONSA serum konsantrasyonu ile ve QTc aralıklarının uzaması arasında bir korelasyon olduğunu göstermiştir. Supraterapötik bir C_{maks} konsantrasyonunda QTcF değişimi için medyan değer (%95 GA' nın üst sınırı) 3,87 ms (7,54 ms) dir.

R/R ALL hastaları üzerinde yapılan randomize bir klinik çalışmada (Çalışma 1), başlangıca göre QTcF aralığındaki maksimum ≥ 30 ms ve ≥ 60 ms'lik artışlar inotuzumab ozogamisin kolundaki hastalarla sırasıyla 30/162 (%19) ve 4/162 (%3)'ünde ölçülmesine karşılık; araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolunda sırasıyla 18/124 (%15) ve 3/124 (%2) hastada ölçülmüştür. QTcF aralığının >450 ms ve >500 ms yükselmesi inotuzumab ozogamisin kolundaki, sırasıyla 26/162 (%16) gözlenmesi ve hiçbir hastada gözlenmemesine karşılık; araştırmacının tercih ettiği kemoterapi kolundaki hastaların sırasıyla 12/124 (%10) ve 1/124 (%1)'ünde gözlenmiştir (bkz. Bölüm 4.8).

5.3 Klinik öncesi güvenlik verileri

Tekrarlı doz toksisitesi

Hayvanlarda, birincil hedef organlar karaciğer, kemik iliği ve ilişkili hematolojik değişiklikleri bulunan lenf organları, böbrek ve sinir sistemidir. Diğer gözlemlenen değişiklikler, erkek ve dişi üreme organı etkileri (bakınız: reproduksiyon toksisite) ve preneoplastik ve neoplastik karaciğer lezyonlarını içermiştir (bakınız: karsinogenisite). Çoğu etki, karaciğer ve sinir sistemindeki etkiler haricinde kısmen geri çevrilebilirdir. Hayvanlarda gözlenen geri dönüşümsüz bulguların, insanlarla ilişkisi kesin değildir.

Genotoksiste

İnotuzumab ozogamisin, erkek farelerin kemik iliğinde *in vivo* klastojenik özellikler sergilemiştir. Bu, kalikeamisinin DNA kırılmaları üzerindeki bilinen indüksiyonu nedeniyle tutarlı bir sonuçtur. İnotuzumab ozogamisin, kullanılabilecek maksimum doza kadar test edildiğinde *in vitro* bakteriyel ters mutasyon (Ames) miktar tayininde mutajenik olmayan özellikler sergilemiştir.

Karsinogenisite

İnotuzumab ozogamisin ile resmi bir karsinogenisite çalışması yapılmamıştır. Toksisite çalışmalarında, EAA'a göre insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,3 katı kadar uygulamada sıçanlarda karaciğerde oval hücre hiperplazisi, değiştirilmiş hepatosellüler odaklar ve hepatosellüler adenomlar gelişmiştir. 1 faredede, hepatosellüler değişiklik odağı, 26-haftalık dozaj dönemi sonunda EAA'a dayalı olarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 3,1 katı olmuştur. Hayvanlarda gözlenen geri dönüşümsüz bulguların, insanlarla ilişkisi kesin değildir.

Reprodüktif toksisite

Inotuzumab ozogamisinin dişi sıçanlara çiftleşme öncesinde ve gestasyonun ilk haftası sırasında maternal olarak toksik dozda (EAA'a dayalı olarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 2,3 katı) uygulandığında, resorpsiyonlarda artış ve canlı embriyolarda düşüş dahil olmak üzere embriyoda fetüste toksisiteye yol açmıştır. Maternal olarak toksik doz (EAA'a dayalı olarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 2,3 katı) ayrıca fetüs ağırlıklarında düşüş ve iskelet kemikleşmesinde gecikme dahil olmak üzere büyümede gecikmeye neden olmuştur. EAA'a dayalı olarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,4 katında sıçanlarda da hafif düzeyde fetüs büyümesi gecikmesi oluşmuştur (bkz. bölüm 4.6).

Klinik olmayan bulgulara dayalı olarak inotuzumab ozogamisinin erkek ve kadınlarda üreme işlevi ve fertilitiyi olumsuz etkileme potansiyeli olduğu düşünülmektedir (bkz. bölüm 4.6). Sıçanlar ve fareler üzerinde yapılan yinelenen doz toksisite çalışmalarında, dişi üreme bulguları, yumurtalıklarda, rahimde, vajinada ve meme bezinde körelmeyi içermiştir. Sıçanlar ve farelerde dişi üreme organları için advers etki gözlemlenmeyen düzey (AEGD), EAA'a dayalı olarak insan klinik maruziyetinin sırasıyla yaklaşık 2,2 ve 3,1 katıdır. Sıçanlar üzerinde yapılan yinelenen doz toksisitesi çalışmalarında, erkek üreme bulguları, hipospermi ile ilişkili testis bozulması ve prostatik ve seminal vezikül körelmesini içermiştir. EAA'a dayalı olarak insan klinik maruziyetinin yaklaşık 0,3 katında gözlemlenen erkek üreme oranları üzerindeki etkiler için AEGD tanımlanmamıştır.

6. FARMASÖTİK ÖZELLİKLER

6.1 Yardımcı maddelerin listesi

Sükroz
Polisorbat 80
Sodyum klorür
Trometamin (trometamol)
Hidroklorik asit

6.2 Geçimsizlikler

Uyumluluk çalışmalarının bulunmadığı durumlarda, bu tıbbi ürün, bölüm 6.6'da bahsi geçenler haricinde diğer tıbbi ürünler ile karıştırılmamalıdır.

6.3 Raf Ömrü

Açılmamış flakon

3 yıl

Sulandırılmış çözelti

BESPONSA bakteriyostatik koruyucu içermez. Sulandırılmış çözelti, hemen kullanılmalıdır. Sulandırılmış çözelti hemen kullanılamayacağına, buzdolabında (2°C-8°C) 4 saate kadar saklanabilir. Işıktan koruyun ve dondurmayın.

Seyreltilmiş çözelti

Seyreltilmiş çözelti hemen kullanılmalı ya da oda sıcaklığında (20°C-25°C) veya buzdolabında (2°C-8°C) saklanmalıdır. Sulandırma ile uygulama arasındaki maksimum süre

≤ 8 saat, sulandırma ve seyreltme arasındaki maksimum süre ≤ 4 saat olmalıdır. Işıktan koruyun ve dondurmayın.

6.4 Saklamaya yönelik özel tedbirler

Buzdolabında (2°C-8°C) saklayın.

Dondurmayın.

Işıktan korumak için, orijinal kutusu içinde saklayın.

Sulandırma ve seyreltme sonrası saklama koşulları için bkz. bölüm 6.3.

6.5 Ambalajın niteliği ve içeriği

1 mg toz içeren, klorobütıl kauçuk tıpalı ve geçme kapaklı sıkıştırılabilir başlıkları olan kehribar rengi Tip I cam tüplü flakon.

Her kutuda 1 flakon bulunur.

6.6 Beşeri tıbbi üründen arta kalan maddelerin imhası ve diğer özel önlemler

Sulandırma, seyreltme ve uygulama talimatları

Sulandırma ve seyreltme prosedürleri için uygun aseptik tekniği kullanın. İnötuzumab ozogamisin ışığa karşı hassastır ve sulandırma, seyreltme ve uygulama sırasında morötesi ışığa karşı korunmalıdır.

Sulandırma ile uygulamanın sonu arasındaki maksimum süre ≤ 8 saat, sulandırma ve seyreltme arasındaki maksimum süre ≤ 4 saat olmalıdır.

Sulandırma

- Gereken BESPONSA dozunu (mg) ve flakon sayısını hesaplayın.
- Tek-kullanımlık 0,25 mg/mL BESPONSA çözeltisi elde etmek için her bir 1 mg'lık flakonu 4 mL enjeksiyonluk su ile sulandırın.
- Çözünmeye yardımcı olmak için flakonu nazıkçe çevirin. Çalkalamayın.
- Sulandırılmış çözeltiyi partikül içeriği ve renk bozukluğu açısından inceleyin. Sulandırılmış çözelti; berrak ile hafif bulanık arası, renksiz ve temelde görünür yabancı madde içermiyor olmalıdır. Partikül veya renk bozulmasının gözlemlenmesi halinde ürünü kullanmayın.
- BESPONSA bakteriyostatik koruyucu içermez. Sulandırılmış çözelti, hemen kullanılmalıdır. Sulandırılmış çözelti hemen kullanılamayacak olduğunda 4 saate kadar bir buzdolabında (2°C-8°C) saklanabilir. Işıktan koruyun ve dondurmayın.

Seyreltme

- Hastanın vücut yüzey alanına göre uygun dozu elde etmek üzere gerekli sulandırılmış çözelti hacmini hesaplayın. Bir şırınga kullanarak bu miktarda ürünü flakondan/flakonlardan çekin. Işıktan koruyun. Flakonda kalan kullanılmamış sulandırılmış çözeltiyi atın.
- Sulandırılmış çözeltiyi, sodyum klorür 9 mg/mL (%0,9) enjeksiyonluk çözelti içeren bir infüzyon kabına aktararak toplamda 50 mL nominal hacim elde edin. Işıktan koruyun. Polivinil klorür (PVC) (di(2-etilheksil)ftalat [DEHP] içeren veya DEHP

içermeyen), polyolefin (polipropilen ve/veya polietilen) ya da etilen vinil asetat (EVA) yapılmış bir infüzyon kabı kullanılması önerilir.

- Seyreltilmiş çözeltiyi karıştırmak için infüzyon kabını nazikçe ters çevirin. Çalkalamayın.
- Seyreltilmiş çözelti hemen kullanılmalı ya da oda sıcaklığında (20°C-25°C) veya buzdolabında (2°C-8°C) saklanmalıdır. Sulandırma ile uygulamanın sonu arasındaki maksimum süre ≤ 8 saat, sulandırma ve seyreltme arasındaki maksimum süre ≤ 4 saat olmalıdır. Işıktan koruyun ve dondurmayın.

Uygulama

- Seyreltilmiş çözeltinin buzdolabında (2°C-8°C) saklanması halinde, ürünün uygulamadan önceki en az 1 saat boyunca oda sıcaklığına dengelenmesi (20°C-25 °C) sağlanmalıdır.
- Seyreltilmiş çözeltinin filtrelenecekse, polietersülfon (PES), poliviniliden florür (PVDF) veya hidrofilik polisülfon (HPS)-bazlı filtreler önerilir. Naylon ya da karışık selüloz esterden (MCE) yapılmış filtreler kullanmayın.
- Seyreltilmiş çözeltiyi 50 mL/sa hızda, oda sıcaklığında (20°C-25°C) 1 saat boyunca infüze edin. Işıktan koruyun. PVC'den (DEHP içeren veya DEHP içermeyen), poliolefin (polipropilen ve/veya polietilen) veya polibütadienden yapılmış infüzyon hatları önerilir.

BESPONSA'yı diğer tıbbi ürünlerle karıştırmayın ya da diğer ürünlerle birlikte infüzyon olarak uygulamayın.

Tablo 7'de, BESPONSA'nın sulandırılması, seyreltilmesi ve uygulanması için saklama süreleri ve koşulları gösterilmektedir.

Tablo 7. Sulandırılmış ve seyreltilmiş BESPONSA çözeltisi için saklama süreleri ve koşulları

←Sulandırma ile uygulamanın sonu arasındaki maksimum süre ≤ 8 saat olmalıdır ^a →		
Sulandırılmış çözelti	Seyreltilmiş çözelti	
	Seyreltme işlemi başladıktan sonra	Uygulama
Sulandırılmış çözeltiyi hemen ya da 4 saate kadar bir buzdolabında (2°C-8°C) sakladıktan sonra kullanın. Işıktan koruyun. Dondurmayın.	Seyreltilmiş çözeltiyi hemen ya da oda sıcaklığında (20°C-25°C) veya buzdolabında (2°C-8°C) sakladıktan sonra kullanın. Sulandırma ile uygulamanın sonu arasındaki maksimum süre ≤ 8 saat, sulandırma ve seyreltme arasındaki maksimum süre ≤ 4 saat olmalıdır. Işıktan koruyun. Dondurmayın.	Seyreltilmiş çözeltinin buzdolabında (2°C-8°C) saklanması halinde, ürünün uygulamadan önceki en az 1 saat boyunca oda sıcaklığına getirilmesi (20°C-25°C) sağlanmalıdır. Seyreltilmiş çözeltiyi 50 mL/sa hızda, oda sıcaklığında (20°C-25°C) 1 saatlik infüzyon şeklinde uygulayın. Işıktan koruyun.

^a Sulandırma ve seyreltme arasındaki süre ≤ 4 saat olmalıdır.

Ürünün atılması

BESPONSA tek kullanımlıktır.

Kullanılmamış olan ürünler ya da atık materyaller “Tıbbi Atıkların Kontrolü Yönetmeliği” ve “Ambalaj ve Ambalaj Atıkları Kontrolü Yönetmeliği” ne uygun olarak imha edilmelidir.

7. RUHSAT SAHİBİ

Pfizer PFE İlaçları A.Ş.
Muallim Naci Cad.
34347 Ortaköy - İSTANBUL
Tel.: 0 212 310 70 00
Faks: 0 212 310 70 58

8. RUHSAT NUMARASI

2020/285

9. İLK RUHSAT TARİHİ/RUHSAT YENİLEME TARİHİ

İlk ruhsat tarihi: 25.12.2020
Ruhsat yenileme tarihi:

10. KÜB'ÜN YENİLENME TARİHİ