

LIITE I
VALMISTEYHTEENVETO

▼ Tähän lääkkeeseen kohdistuu lisäseuranta. Tällä tavalla voidaan havaita nopeasti uutta turvallisuutta koskevaa tietoa. Terveystieteiden ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan epäillyistä lääkkeen haittavaikutuksista. Ks. kohdasta 4.8, miten haittavaikutuksista ilmoitetaan.

1. LÄÄKEVALMISTEEN NIMI

BESPONSA 1 mg kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

2. VAIKUTTAVAT AINEET JA NIIDEN MÄÄRÄT

Yksi injektioampulli sisältää 1 mg inotutsumabi-otsogamisiinia.

Käyttökuntoon saattamisen jälkeen (ks. kohta 6.6) 1 millilitra liuosta sisältää 0,25 mg inotutsumabi-otsogamisiinia.

Inotutsumabi-otsogamisiini on vasta-ainekonjugaatti solunsalpaaja (antibody-drug conjugate, ADC). Se koostuu yhdistelmä-DNA-tekniikalla valmistetusta CD22-antigeeniin kohdentuvasta IgG4:n kappa-isotyypin humanisoidusta monoklonaalisesta vasta-aineesta (valmistettu kiinanhamsterin munasarjasoluissa yhdistelmä-DNA-tekniikalla), joka on yhdistetty kovalenttisesti N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini-dimetyylihydratsidiin.

Täydellinen apuaineluettelo, ks. kohta 6.1.

3. LÄÄKEMUOTO

Kuiva-aine välikonsentraatiksi infuusionestettä varten, liuos

Valkoinen tai luonnonvalkoinen, kylmäkuivattu kakku tai jauhe.

4. KLIINiset TIEDOT

4.1 Käyttöaiheet

BESPONSA on tarkoitettu monoterapiana uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman CD22-positiivisen B-solulinjan akuutin lymfaattisen leukemian (ALL) hoitoon aikuisille. Philadelphia-kromosomipositivista (Ph⁺) uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta B-solulinjan ALL:aa sairastavien aikuisten potilaiden hoito ainakin yhdellä tyrosiinkinasaasin estäjällä (TKI) tulisi olla epäonnistunut.

4.2 Annostus ja antotapa

BESPONSA tulee antaa syöpähoitoon perehtyneen lääkärin valvonnassa hoitopaikassa, jossa täydellinen elvytysvälineistö on heti saatavilla.

Arvioitaessa BESPONSA-valmisteen sopivuutta uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman B-solulinjan ALL:n hoitoon on varmistettava lähtötilanteen CD22-positiivisuus > 0 % validoidulla ja herkällä menetelmällä (ks. kohta 5.1).

Jos potilaan verenkierrossa on lymfoblasteja, ennen ensimmäisen annoksen antoa suositellaan sytoreduktiota hydroksiurean, steroidien ja/tai vinkristiin yhdistelmällä, jotta perifeerisen veren blastimääräksi saadaan $\leq 10 \times 10^9/l$.

Esilääkitystä kortikosteroidilla, kuumelääkkeellä ja antihistamiinilla suositellaan ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.4).

Potilaille, joiden tuumorisolujen kokonaismäärä elimistössä on suuri, suositellaan virtsahappopitoisuutta alentavaa esilääkitystä sekä nesteytystä ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.4).

Potilasta on tarkkailtava infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen päättymisestä infuusioon liittyvien reaktioiden varalta (ks. kohta 4.4).

Annostus

BESPONSA tulee antaa 3–4 viikon sykleissä.

Jos potilas siirtyy kantasolusiirtoon (HSCT), hoidon suositeltu kesto on 2 sykliä. Kolmatta sykliä voidaan harkita, jos potilas ei saavuta täydellistä remissiota (CR) tai täydellistä remissiota ja osittaista hematologista toipumista (CRi), ja negatiivisuutta minimaalisen jäännöstaudin (MRD) suhteen 2 syklin jälkeen (ks. kohta 4.4). Jos potilas ei siirry kantasolusiirtoon, hoitoa voidaan antaa enintään 6 sykliä. Jos potilas ei saavuta CR:ää/CRi:tä 3 syklin aikana, hoito tulisi lopettaa.

Taulukossa 1 on esitetty suositellut annostusohjelmat.

Ensimmäisessä syklistä kaikille potilaille suositeltu BESPONSA-kokonaisannos on 1,8 mg/m²/sykli jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²). Syklin 1 kesto on 3 viikkoa, mutta se voidaan pidentää 4 viikkoon, jos potilas saavuttaa CR:n tai CRi:n, ja/tai jos tarpeen toksisuudesta toipumiseen.

Seuraavissa sykleissä suositeltu BESPONSA-kokonaisannos on 1,5 mg/m²/sykli jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²), jos potilas saavuttaa CR:n/CRi:n, tai 1,8 mg/m²/sykli jaettuna 3 annokseen päivinä 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) ja 15 (0,5 mg/m²), jos potilas ei saavuta CR:ää/CRi:tä. Toisesta syklistä alkaen syklin kesto on 4 viikkoa.

Taulukko 1. Syklin 1 ja sitä seuraavien syklien annostusohjelma hoitovasteen mukaisesti

	Päivä 1	Päivä 8 ^a	Päivä 15 ^a
Annostusohjelma syklistä 1			
Kaikki potilaat:			
Annos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklin kesto	21 päivää ^b		
Annostusohjelma seuraavissa sykleissä hoitovasteen mukaisesti			
Jos potilas on saavuttanut CR:n^c tai CRi:n^d:			
Annos (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Syklin kesto	28 päivää ^e		
Jos potilas ei ole saavuttanut CR:ää^c tai CRi:tä^d:			
Annos (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Syklin kesto	28 päivää ^e		

Lyhenteet: B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä, CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen.

^a +/- 2 päivää (antoväli vähintään 6 päivää).

^b Sykli voidaan pidentää enintään 28 päivään (eli 7 päivän hoitotauko alkaen päivästä 21), jos potilas saavuttaa CR:n/CRi:n, ja/tai jos tarpeen toksisuudesta toipumiseen.

^c CR = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien täydellinen palautuminen (verihiutaleet $\geq 100 \times 10^9/l$ ja B-Neut $\geq 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.

^d CRi = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien osittainen palautuminen (verihiutaleet $< 100 \times 10^9/l$ ja/tai B-Neut $< 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.

^e 7 päivän hoitotauko alkaen päivästä 21.

Annosmuutokset

Yksittäisen potilaan BESPONSA-annosta voidaan joutua muuttamaan turvallisuus- ja siedettävyyssyistä (kohta 4.4). Joidenkin haittavaikutusten hoito voi vaatia annostelun tilapäistä keskeyttämistä ja/tai annoksen pienentämistä tai BESPONSA-hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohdat 4.4 ja 4.8). Jos annosta pienennetään BESPONSA-valmisteseen liittyvän toksisuuden vuoksi, annosta ei tulisi enää uudestaan suurentaa.

Taulukossa 2 on esitetty ohjeet annosmuutoksiin hematologisen toksisuuden vuoksi ja taulukossa 3 ei-hematologisen toksisuuden vuoksi. BESPONSA-valmisteen annostelua ei tarvitse keskeyttää hoitosyklin aikana (eli päivinä 8 ja/tai 15) neutropenian tai trombosytopenian vuoksi, mutta ei-hematologisen toksisuuden ilmetessä suositellaan annostelun keskeyttämistä syklin aikana.

Taulukko 2. Annosmuutokset hematologisen toksisuuden vuoksi hoitosyklin alussa (päivänä 1)

Hematologinen toksisuus	Toksisuus ja annosmuutos
Jos arvo ennen BESPONSA-hoitoa:	
B-Neut $\geq 1 \times 10^9/l$	Jos B-Neut laskee, siirrä seuraavaa hoitosykliä, kunnes B-Neut korjaantuu arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$.
Verihiutalemäärä $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Jos verihiutalemäärä laskee, siirrä seuraavaa hoitosykliä, kunnes verihiutalemäärä korjaantuu arvoon $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
B-Neut $< 1 \times 10^9/l$ ja/tai verihiutalemäärä $< 50 \times 10^9/l^a$	Jos B-Neut ja/tai verihiutalemäärä laskee, siirrä seuraavaa hoitosykliä, kunnes ainakin yksi seuraavista toteutuu: - B-Neut ja verihiutalemäärä korjaantuvat vähintään edeltävän syklin lähtötasolle tai - B-Neut korjaantuu arvoon $\geq 1 \times 10^9/l$ ja verihiutalemäärä arvoon $\geq 50 \times 10^9/l^a$ tai - Tauti stabiili tai paranemista tapahtunut (tuoreimman luuydintutkimuksen perusteella) ja B-Neut-arvon ja verihiutalemäärän laskua pidetään perussairaudesta johtuvana eikä BESPONSA-hoitoon liittyvänä toksisuutena.

Lyhenne: B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä

^a Annoksen arvioinnissa käytettävän verihiutalemäärän on oltava verensiirrosta riippumaton.

Taulukko 3. Annosmuutokset ei-hematologisen toksisuuden vuoksi missä tahansa vaiheessa hoitoa

Ei-hematologinen toksisuus	Annosmuutos
VOD tai muu vaikea maksatoksisuus	Lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).
Bilirubiini $> 1,5 \times ULN$ ja ASAT/ALAT $> 2,5 \times ULN$	Keskeytä annostelu, kunnes bilirubiini korjaantuu arvoon $\leq 1,5 \times ULN$ ja ASAT/ALAT $\leq 2,5 \times ULN$ ennen jokaista annosta, paitsi jos syynä Gilbertin oireyhtymä tai hemolyysi. Lopeta hoito pysyvästi, jos bilirubiini ei korjaannu arvoon $\leq 1,5 \times ULN$ tai ASAT/ALAT arvoon $\leq 2,5 \times ULN$ (ks. kohta 4.4).
Infuusioon liittyvä reaktio	Keskeytä infuusio ja aloita asianmukainen lääketieteellinen hoito. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteen mukaan harkitse joko infuusion lopettamista tai steroidien ja antihistamiinien antoa. Jos infuusioreaktiot ovat vaikeita tai henkeä uhkaavia, lopeta hoito pysyvästi (ks. kohta 4.4).

Taulukko 3. Annosmuutokset ei-hematologisen toksisuuden vuoksi missä tahansa vaiheessa hoitoa

Ei-hematologinen toksisuus	Annosmuutos
Asteen $\geq 2^a$ ei-hematologinen toksisuus (BESPONSA-hoitoon liittyvä)	Keskeytä hoito, kunnes haittavaikutus lievittyy vaikeusasteelle 1 tai hoitoa edeltävälle tasolle ennen jokaista annosta.

Lyhenteet: ALAT = alaniiniaminotransferaasi, ASAT = aspartaattiaminotransferaasi, ULN (upper limit of normal) = normaalin vaihteluvälin yläraja, VOD = maksan veno-okklusiivinen tauti.

^a Toksisuuden vaikeusasteluokitus: NCI CTCAE (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events), versio 3.0.

Taulukossa 4 on esitetty ohjeet annosmuutoksiin annon keskeytyksen keston mukaisesti, kun annon keskeytys on seurausta toksisuudesta.

Taulukko 4. Annosmuutokset annostelun keskeytyksen keston mukaisesti, kun annostelun keskeytys on seurausta toksisuudesta

Toksisuudesta johtuvan annon keskeytyksen kesto	Annosmuutos
< 7 päivää (syklin aikana)	Siirrä seuraavaa annosta myöhemmäksi (säilytä vähintään 6 päivän antoväli)
≥ 7 päivää	Jätä syklin seuraava annos väliin.
≥ 14 päivää	Kun potilas on toipunut riittävästi, pienennä kokonaisannosta 25 % seuraavassa syklistä. Jos annosta on tarpeen muuttaa edelleen, vähennä annosten määrä 2:een/sykli seuraavissa sykleissä. Jos potilas ei siedä hoitoa, vaikka kokonaisannosta on pienennetty 25 % ja annosten määrä on vähennetty 2:een/sykli, lopeta hoito pysyvästi.
> 28 päivää	Harkitse BESPONSA-hoidon pysyvää lopettamista.

Erityisryhmät

Iäkkäät

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa ikään perustuen (ks. kohta 5.2).

Maksan vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa maksan vajaatoimintaa sairastavalle potilaalle, jos bilirubiini on $\leq 1,5 \times$ normaalin vaihteluvälin yläraja (ULN) ja aspartaattiaminotransferaasi (ASAT)/alaniiniaminotransferaasi (ALAT) $\leq 2,5 \times$ ULN (ks. kohta 5.2). Saatavilla on vain vähän turvallisuustietoja potilaista, joilla bilirubiini on $> 1,5 \times$ ULN ja ASAT/ALAT $> 2,5 \times$ ULN ennen lääkkeen antoa. Keskeytä anto, kunnes bilirubiini korjaantuu arvoon $\leq 1,5 \times$ ULN ja ASAT/ALAT arvoon $\leq 2,5 \times$ ULN ennen jokaista annosta, paitsi jos syynä on Gilbertin oireyhtymä tai hemolyysi. Lopeta hoito pysyvästi, jos bilirubiini ei korjaannu arvoon $\leq 1,5 \times$ ULN tai ASAT/ALAT arvoon $\leq 2,5 \times$ ULN (ks. taulukko 3 ja kohta 4.4).

Munuaisten vajaatoiminta

Aloitusannosta ei tarvitse muuttaa lievässä (laskennallinen glomerulusten suodatusnopeus, eGFR 60–89 ml/min), keskivaikeassa (eGFR 30–59 ml/min) eikä vaikeassa (eGFR 15–29 ml/min) munuaisten vajaatoiminnassa (ks. kohta 5.2). BESPONSA-hoidon turvallisuutta ja tehoa ei ole tutkittu loppuvaiheen munuaissairautta sairastavilla potilailla.

Pediatriset potilaat

BESPONSA-hoidon turvallisuutta ja tehoa 0 - < 18-vuotiaiden lasten hoidossa ei ole varmistettu. Tietoja ei ole saatavilla.

Antotapa

BESPONSA annetaan 1 tunnin kestäväenä infuusiona laskimoon.

BESPONSA-valmistetta ei tule antaa laskimoon nopeana tai hyvin nopeana boluksena.

BESPONSA on saatettava käyttökuntoon ja laimennettava ennen antoa. Ks. kohdasta 6.6 ohjeet BESPONSA-valmisteen saattamisesta käyttökuntoon ja laimentamisesta ennen antoa.

4.3 Vasta-aiheet

- Yliherkkyys vaikuttavalle aineelle tai kohdassa 6.1 mainituille apuaineille.
- Potilaat, joilla on aiemmin ollut tai on parhaillaan varmistettu vaikea maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD).
- Potilaat, joilla on vakava maksasairaus (esim. kirroosi, nodulaarinen regeneratiivinen hyperplasia, aktiivinen hepatiitti).

4.4 Varoitukset ja käyttöön liittyvät varotoimet

Jäljitettävyys

Biologisten lääkevalmisteiden jäljitettävyuden parantamiseksi potilaalle annetun valmisteen kauppanimi ja eränumero on kirjattava selkeästi potilasasiakirjoihin.

Maksatoksisuus, mukaan lukien maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD)

Maksatoksisuutta, mukaan lukien vaikeaa, henkeä uhkaavaa ja toisinaan kuolemaan johtanutta maksan veno-okklusiivista tautia (VOD), on raportoitu BESPONSA-valmisteella hoidetuilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla potilaille (ks. kohta 4.8). BESPONSA lisäsi tällä potilasryhmällä merkittävästi VOD-riskiä tavanomaiseen solunsalpaajahoittoon verrattuna. Huomattavin riski oli potilaille, jotka siirtyivät seuraavaksi kantasolusiirtoon.

Kantasolusiirron jälkeen VOD:ia raportoitiin esiintymistiheydellä ≥ 50 % seuraavissa alaryhmissä:

- Potilaat, jotka saivat kahta alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa.
- ≥ 65 -vuotiaat potilaat.
- Potilaat, joiden seerumin bilirubiini oli \geq ULN ennen kantasolusiirtoa.

Kantasolusiirron esihoidossa tulee välttää kahden alkyloivan aineen käyttöä. Hoidon hyötyjä ja riskejä tulee harkita tarkoin ennen kuin BESPONSA-valmistetta annetaan potilaille, joilla kahta alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa ei todennäköisesti voida jatkossa välttää.

Jos seerumin bilirubiini on \geq ULN ennen kantasolusiirtoa, BESPONSA-hoitoa seuraava kantasolusiirto tulee tehdä vasta, kun hoidon hyödyt ja riskit on tarkoin harkittu. Jos nämä potilaat saavat kantasolusiirron, heitä tulee seurata tarkoin VOD:n merkkien ja oireiden varalta (ks. kohta 4.2).

Muita tekijöitä, jotka näyttävät liittyvän suurentuneeseen VOD-riskiin kantasolusiirron jälkeen, ovat aiempi kantasolusiirto, ikä ≥ 55 vuotta, aiempi maksasairaus ja/tai hepatiitti ennen hoitoa, myöhemmät salvage-hoidot ja suurempi hoitosyklien lukumäärä.

Huolellinen harkinta on tarpeen ennen kuin BESPONSA-valmistetta annetaan potilaalle, joka on aiemmin saanut kantasolusiirron. Yksikään uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa

sairastavista potilaista, jotka saivat BESPONSA-hoitoa kliinisisä tutkimuksissa, ei ollut saanut kantasolusiirtoa edeltävän 4 kuukauden aikana.

Potilaita, joilla on aiemmin ollut maksasairaus, tulisi arvioida huolellisesti (esim. ultraäänitutkimus, virushepatiitin testaus) ennen BESPONSA-hoitoa, jotta vakavan maksasairauden mahdollisuus voidaan sulkea pois (ks. kohta 4.3).

Kantasolusiirtoon siirtyvillä potilailla inotutsumabi-otsogamisiinihoidon suositeltu kesto on 2 sykliä VOD-riskin vuoksi. Kolmatta sykliä voidaan harkita potilaille, jotka eivät saavuta CR:ää/CRi:tä ja MRD-negatiivisuutta 2 syklin jälkeen (ks. kohta 4.2).

Kaikkia potilaita tulee seurata tarkoin VOD:n merkkien ja oireiden varalta, erityisesti kantasolusiirron jälkeen. Merkkejä voivat olla bilirubiiniarvon suureneminen, hepatomegalia (mahdollisesti kivulias), nopea painonnousu ja askites. Pelkkää bilirubiiniarvoa seuraamalla ei ehkä tunnisteta kaikkia potilaita, joilla on VOD-riski. Kaikilta potilailta tulisi määrittää maksa-arvot, mukaan lukien ALAT, ASAT, bilirubiini ja alkalinen fosfataasi, ennen jokaista BESPONSA-annosta ja annon jälkeen. Jos potilaan maksa-arvoissa ilmenee poikkeamia, maksa-arvoja ja maksatoksisuuden kliinisiä merkkejä ja oireita tulisi seurata tiheämmin. Jos potilas siirtyy kantasolusiirtoon, maksa-arvoja tulee seurata tarkoin kantasolusiirtoa seuraavan ensimmäisen kuukauden ajan ja sen jälkeen harvemmin tavanomaisen hoitokäytännön mukaan. Maksa-arvojen suureneminen voi vaatia annostelun tilapäistä keskeyttämistä, annoksen pienentämistä tai BESPONSA-hoidon pysyvää lopettamista (ks. kohta 4.2).

Jos VOD ilmaantuu, hoito tulee lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2). Jos vaikea VOD ilmaantuu, potilasta tulee hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaan.

Myelosuppressio/sytopeniat

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu neutropeniaa, trombositopeniaa, anemiaa, leukopeniaa, kuumeista neutropeniaa, lymfopeniaa ja pansytopeniaa. Osa tapauksista on ollut henkeä uhkaavia (ks. kohta 4.8).

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu neutropeniaan ja trombositopeniaan liittyviä komplikaatioita, mukaan lukien infektioita neutropenian ja vuototapahtumia trombositopenian yhteydessä (ks. kohta 4.8).

Täydellinen verenkuvaa tulisi määrittää ennen jokaista BESPONSA-annosta, ja potilasta tulee tarkkailla infektion merkkien ja oireiden varalta hoidon aikana ja kantasolusiirron jälkeen (ks. kohta 5.1). Potilasta tulee seurata verenvuodon ja myelosuppression muiden vaikutusten varalta hoidon aikana. Asianmukaista estohoitoa infektiolääkkeillä tulee antaa tarpeen mukaan. Potilaan tilaa tulee tarkkailla tutkimuksin sekä hoidon aikana että sen jälkeen.

Valmisteen anto voidaan joutua keskeyttämään tilapäisesti, annosta pienentämään tai hoito lopettamaan pysyvästi vaikean infektion, verenvuodon ja myelosuppression muiden vaikutusten, mukaan lukien vaikean neutropenian tai trombositopenian, hoitamiseksi (ks. kohta 4.2).

Infuusioon liittyvät reaktiot

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu infuusioon liittyviä reaktioita (ks. kohta 4.8).

Esilääkitystä kortikosteroidilla, kuumelääkkeellä ja antihistamiinilla suositellaan ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.2).

Potilasta tulee seurata tarkoin infuusion aikana ja vähintään 1 tunnin ajan sen päättymisestä infuusioon liittyvien reaktioiden (mm. hypotensio, kuumat aallot tai hengitysvaikeudet) mahdollisen ilmenemisen varalta. Jos potilaalle ilmaantuu infuusioon liittyvä reaktio, infuusio tulee keskeyttää ja asianmukainen lääketieteellinen hoito tulee aloittaa. Infuusioon liittyvän reaktion vaikeusasteen mukaan tulee harkita

infuusion lopettamista tai steroidien ja antihistamiinien antoa (ks. kohta 4.2). Jos infuusioreaktiot ovat vaikeita tai henkeä uhkaavia, hoito tulee lopettaa pysyvästi (ks. kohta 4.2).

Tuumorilyysioireyhtymä

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu tuumorilyysioireyhtymää, joka voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava (ks. kohta 4.8).

Jos tuumorisolujen kokonaismäärä elimistössä on suuri, suositellaan virtsahappopitoisuutta alentavaa esilääkitystä sekä nesteytystä ennen valmisteen antoa (ks. kohta 4.2).

Potilasta tulee tarkkailla tuumorilyysioireyhtymän merkkien ja oireiden varalta ja hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

QT-ajan piteneminen

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu QT-ajan pitenemistä (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Varovaisuutta on noudatettava BESPONSA-valmisteen annossa, jos potilaalla on aiemmin ollut QT-ajan pitenemistä tai hänellä on alttius siihen, jos potilas käyttää parhaillaan QT-aikaa tunnetusti pidentäviä lääkevalmisteita (ks. kohta 4.5) tai jos hänellä on elektrolyyttihäiriöitä. Ennen hoidon aloittamista potilaalta tulee ottaa EKG ja määrittää elektrolyyttiarvot, ja näitä tulee säännöllisesti seurata hoidon aikana (ks. kohdat 4.8 ja 5.2).

Suurentunut amylaasi ja lipaasi

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on raportoitu amylaasin ja lipaasin suurenemista (ks. kohta 4.8).

Potilasta tulee seurata amylaasin ja lipaasin suurenemisen varalta. Maksaan ja sappeen tai sappiteihin liittyvien sairauksien mahdollisuutta tulee arvioida ja hoitaa tavanomaisen hoitokäytännön mukaisesti.

Rokotukset

Eläviä taudinaiheuttajia sisältävien virusrokotteiden käytön turvallisuutta BESPONSA-hoidon aikana tai sen jälkeen ei ole tutkittu. Rokottamista eläviä taudinaiheuttajia sisältävillä virusrokotteilla ei suositella vähintään 2 viikkoon ennen BESPONSA-hoidon aloittamista, hoidon aikana eikä ennen kuin B-lymfosyyttien määrä on palautunut normaaliksi viimeisen hoitosyklin jälkeen.

4.5 Yhteisvaikutukset muiden lääkevalmisteiden kanssa sekä muut yhteisvaikutukset

Varsinaisia kliinisiä lääkeyhteisvaikutustutkimuksia ei ole tehty (ks. kohta 5.2).

In vitro -tietojen perusteella inotutsumabi-otsogamisiinin samanaikainen anto sytokromi P450:n (CYP) tai lääkeaineita metaboloivien uridiinidifosfaatti-glukuronosyylitransferaasientsyymien (UGT) estäjien tai induktoreiden kanssa ei todennäköisesti muuta altistusta N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidille. Inotutsumabi-otsogamisiinin ja N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi eivät myöskään todennäköisesti muuta CYP-entsyymien substraattien altistusta, eikä N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi todennäköisesti muuta UGT-entsyymien tai lääkeaineiden tärkeimpien kuljettajaproteiinien substraattien altistusta.

Inotutsumabi-otsogamisiinilla hoidetuilla potilailla on havaittu QT-ajan pitenemistä (ks. kohta 4.4). Inotutsumabi-otsogamisiinin käyttöä samanaikaisesti QT-aikaa tunnetusti pidentävien tai kääntyvien kärkien takykardiaa (*torsades de pointes*) aiheuttavien lääkevalmisteiden kanssa tulee tarkoin harkita.

QT-aikaa tulee seurata, mikäli potilas saa hoitoa yhdistettynä tällaisiin lääkevalmisteisiin (ks. kohdat 4.4, 4.8 ja 5.2).

4.6 Hedelmällisyys, raskaus ja imetys

Naiset, jotka voivat tulla raskaaksi/raskauden ehkäisy naisilla ja miehillä

Naisten, jotka voivat tulla raskaaksi, tulee välttää raskaaksi tuloa BESPONSA-hoidon aikana.

Naisten tulee käyttää tehokasta ehkäisyä BESPONSA-hoidon aikana ja vähintään 8 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen. Miehiä, joiden kumppani voi tulla raskaaksi, on kehotettava käyttämään tehokasta ehkäisyä BESPONSA-hoidon aikana ja vähintään 5 kuukautta viimeisen annoksen jälkeen.

Raskaus

Ei ole olemassa tietoja inotutsumabi-otsogamisiin käytöstä raskaana oleville naisille. Prekliinisten turvallisuustutkimusten löydösten perusteella inotutsumabi-otsogamisiin käyttö raskauden aikana voi olla haitallista alkion ja sikiölle. Eläinkokeissa on havaittu lisääntymistoksisuutta (ks. kohta 5.3).

BESPONSA-valmistetta ei saa käyttää raskauden aikana, ellei äidin mahdollisesti saama hyöty ole suurempi kuin sikiölle mahdollisesti aiheutuva riski. Sikiölle mahdollisesti aiheutuvasta vaarasta on kerrottava raskaana oleville naisille, inotutsumabi-otsogamisiin hoidon aikana raskaaksi tuleville potilaille ja hoitoa saaville miespotilaille, joiden kumppani tulee raskaaksi hoidon aikana.

Imetys

Ei ole olemassa tietoa inotutsumabi-otsogamisiin tai sen metaboliittien erittymisestä ihmisen rintamaitoon, vaikutuksista imeväiseen tai maidontuotantoon. Koska BESPONSA-hoito aiheuttaa imeväiselle haittavaikutusten riskin, hoidon aikana ja vähintään 2 kuukauteen viimeisen annoksen saamisesta ei saa imettää (ks. kohta 5.3).

Hedelmällisyys

Prekliinisten löydösten perusteella inotutsumabi-otsogamisiin hoito saattaa vaarantaa miehen ja naisen hedelmällisyyden (ks. kohta 5.3). Tietoja potilaiden hedelmällisyydestä ei ole saatavilla. Sekä miesten että naisten tulisi saada ennen hoitoa tietoa toimenpiteistä hedelmällisyyden säilyttämiseksi.

4.7 Vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn

BESPONSA-valmisteella on kohtalainen vaikutus ajokykyyn ja koneiden käyttökykyyn. Autolla ajettaessa tai koneita käytettäessä suositellaan varovaisuutta, sillä potilailla voi ilmetä väsymystä BESPONSA-hoidon aikana (ks. kohta 4.8).

4.8 Haittavaikutukset

Turvallisuusprofiilin yhteenveto

Yleisimmät (≥ 20 %) haittavaikutukset olivat trombosytopenia (51 %), neutropenia (49 %), infektio (48 %), anemia (36 %), leukopenia (35 %), väsymys (35 %), verenvuoto (33 %), kuume (32 %), pahoinvointi (31 %), päänsärky (28 %), kuumeinen neutropenia (26 %), transaminaasien nousu (26 %), vatsakipu (23 %), suurentunut gammaglutamyyli transferaasi (GGT) (21 %) ja hyperbilirubinemia (21 %).

BESPONSA-valmistetta saaneilla potilailla yleisimmät (≥ 2 %) vakavat haittavaikutukset olivat infektio (23 %), kuumeinen neutropenia (11 %), verenvuoto (5 %), vatsakipu (3 %), kuume (3 %), VOD (2 %) ja väsymys (2 %).

Haittavaikutustaulukko

Taulukossa 5 on esitetty haittavaikutukset, joita on raportoitu BESPONSA-hoitoa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla potilailla.

Haittavaikutukset on esitetty elinjärjestelmien ja esiintymistiheyksien mukaan. Esiintymistiheydet on määritelty seuraavan luokituksen mukaisesti: hyvin yleiset ($\geq 1/10$), yleiset ($\geq 1/100$, $< 1/10$), melko harvinaiset ($\geq 1/1\,000$, $< 1/100$), harvinaiset ($\geq 1/10\,000$, $< 1/1\,000$), hyvin harvinaiset ($< 1/10\,000$), tuntematon (koska saatavissa oleva tieto ei riitä arviointiin). Haittavaikutukset on esitetty kussakin yleisyydenluokassa haittavaikutusten vakavuuden mukaan alenevassa järjestyksessä.

Taulukko 5. BESPONSA-hoitoa saaneilla uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta B-solulinjan ALL:aa sairastavilla potilailla raportoidut haittavaikutukset

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset
Infektiot	Infektio (48 %) ^a (mukaan lukien sepsis ja bakteremia [17 %], sieni-infektio [9 %], alahengitystieinfektio [12 %], ylähengitystieinfektio [12 %], bakteeri-infektio [1 %], virusinfektio [7 %], ruoansulatuskanavan infektio [4 %], ihoinfektio [4 %])	
Veri ja imukudos	Kuumeinen neutropenia (26 %) Neutropenia (49 %) Trombosytopenia (51 %) Leukopenia (35 %) Lymfopenia (18 %) Anemia (36 %)	Pansytopenia ^b (2 %)
Immuunijärjestelmä		Yliherkkyys (1 %)
Aineenvaihdunta ja ravitsemus	Ruokahalun heikkeneminen (12 %)	Tuumorilyysioireyhtymä (2 %) Hyperurikemia (4 %)
Hermosto	Päänsärky (28 %)	
Verisuonisto	Verenvuoto ^c (33 %) (mukaan lukien keskushermoston verenvuoto [1 %], verenvuoto ruoansulatuskanavan yläosassa [6 %], verenvuoto ruoansulatuskanavan alaosassa [4 %], nenäverenvuoto [15 %])	
Ruoansulatuselimistö	Vatskipu (23 %) Oksentelu (15 %) Ripuli (17 %) Pahoinvointi (31 %) Suutulehdus (13 %) Ummetus (17 %)	Askites (4 %) Vatsan turvotus (6 %)
Maksa ja sappi	Hyperbilirubinemia (21 %) Transaminaasien nousu (26 %) Suurentunut GGT (21 %)	Maksan veno-okklusiivinen tauti, VOD (3 % [ennen kantasolusiirtoa] ^d)

Elinjärjestelmä (MedDRA)	Hyvin yleiset	Yleiset
Yleisoireet ja antopaikassa todettavat haitat	Kuume (32 %) Väsymys (35 %) Vilunväristykset (11 %)	
Tutkimukset	Suurentunut alkalinen fosfataasi (13 %)	Pidentynyt QT-aika EKG:ssä (1 %) Suurentunut amylaasi (5 %) Suurentunut lipaasi (9 %)
Vammat ja myrkytykset	Infuusioon liittyvä reaktio (10 %)	

Haittavaikutuksiin sisältyivät hoidon aikana ilmenneet tapahtumat (syy-yhteydestä riippumatta), jotka alkoivat syklin 1 päivänä 1 tai tämän jälkeen 42 päivän kuluessa viimeisestä BESPONSA-annoksesta, mutta ennen uuden syöpähoidon (mukaan lukien kantasolusiirron) aloitusta.

Suosittelut termit perustuvat MedDRA (Medical Dictionary for Regulatory Activities) -terminologian versioon 19.1.

Lyhenteet: ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, EKG = elektrokardiogrammi,

GGT = gamma-glutamyltransferaasi

- ^a Infektio sisältää myös muut infektioityypit (11 %). Huomaa: Samalla potilaalla on voinut olla useampi kuin yksi infektioityppi.
- ^b Pansytopenia kattaa seuraavat raportoidut suositellut termit: Luuytimen vajaatoiminta, kuumeinen luuytimen aplasia ja pansytopenia.
- ^c Verenvuoto sisältää myös muut verenvuototyyppit (17 %). Huomaa: Samalla potilaalla on voinut olla useampi kuin yksi verenvuototyyppi.
- ^d VOD sisältää myös yhden potilaan, jolla maksan veno-okklusiivinen tauti ilmeni päivänä 56 viimeisestä BESPONSA-annoksesta ilman kantasolusiirtoa. VOD raportoitiin myös 18 potilaalla kantasolusiirron jälkeen.

Valikoitujen haittavaikutusten kuvaus

Maksatoksisuus, mukaan lukien maksan veno-okklusiivinen tauti (VOD)

Kliinisessä avaintutkimuksessa (n = 164) maksan veno-okklusiivista tautia (VOD) raportoitiin 23 potilaalla (14 %), mukaan lukien 5 potilaalla (3 %) tutkimushoidon tai seurantajakson aikana ilman välissä ollutta kantasolusiirtoa. Niistä 79 potilaasta, jotka siirtyivät kantasolusiirtoon (ja joista 8 sai BESPONSA-hoidon jälkeen myös salvage-hoitoa ennen siirtymistä kantasolusiirtoon), VOD raportoitiin 18 potilaalla (23 %). Kantasolusiirron jälkeen ilmenneistä 18 VOD-tapauksesta 5 oli kuolemaan johtavia (ks. kohta 5.1).

VOD-tapauksia raportoitiin enintään 56 päivän kuluttua viimeisestä inotusmabi-otsogamisiinin annoksesta ilman saatua kantasolusiirtoa. Mediaaniaika VOD:n ilmenemiseen kantasolusiirron jälkeen oli 15 päivää (vaihteluväli 3–57 päivää). Niistä 5 potilaasta, joilla ilmeni VOD inotusmabi-otsogamisiinihoidon aikana ilman kantasolusiirron saamista, 2 potilasta oli saanut kantasolusiirron ennen BESPONSA-hoitoa.

VOD:ia raportoitiin seuraavasti potilailla, jotka siirtyivät BESPONSA-hoidon jälkeen kantasolusiirtoon: 5 potilaalla 11 potilaasta (46 %), jotka saivat kantasolusiirron sekä ennen BESPONSA-hoitoa että tämän jälkeen, ja 13 potilaalla 68 potilaasta (19 %), jotka saivat kantasolusiirron vain BESPONSA-hoidon jälkeen.

Muiden riskitekijöiden suhteen VOD:ia raportoitiin seuraavasti: 6 potilaalla 11 potilaasta (55 %), jotka saivat kahta alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa, ja 9 potilaalla 53 potilaasta (17 %), jotka saivat yhtä alkyloivaa ainetta sisältävää kantasolusiirron esihoitoa; 7 potilaalla 17 potilaasta (41 %), jotka olivat \geq 55-vuotiaita, ja 11 potilaalla 62 potilaasta (18 %), jotka olivat < 55-vuotiaita; 7 potilaalla 12 potilaasta (58 %), joilla seerumin bilirubiini oli \geq ULN ennen kantasolusiirtoa, ja 11 potilaalla 67 potilaasta (16 %), joilla seerumin bilirubiini oli < ULN ennen kantasolusiirtoa.

Avaintutkimuksessa (n = 164) hyperbilirubinemiaa ilmoitettiin 35 potilaalla (21 %) ja transaminaasien nousua 43 potilaalla (26 %). Vaikeusasteen ≥ 3 hyperbilirubinemiaa raportoitiin 9 potilaalla (6 %) ja vaikeusasteen ≥ 3 transaminaasien nousua 11 potilaalla (7 %). Mediaaniaika hyperbilirubinemian ilmenemiseen oli 73 päivää ja transaminaasien nousuun 29 päivää.

Maksatoksisuuden, mukaan lukien VOD:n, kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Myelosuppressio/sytopeniat

Avaintutkimuksessa (n = 164) trombositopeniaa raportoitiin 83 potilaalla (51 %) ja neutropeniaa 81 potilaalla (49 %). Vaikeusasteen 3 trombositopeniaa raportoitiin 23 potilaalla (14 %) ja vaikeusasteen 3 neutropeniaa 33 potilaalla (20 %). Vaikeusasteen 4 trombositopeniaa raportoitiin 46 potilaalla (28 %) ja vaikeusasteen 4 neutropeniaa 45 potilaalla (27 %). Kuumeista neutropeniaa, joka voi olla henkeä uhkaavaa, raportoitiin 43 potilaalla (26 %).

Myelosuppression/sytopenioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Infektiot

Avaintutkimuksessa (n = 164) infektiota, mukaan lukien vakavia infektiota, joista osa oli henkeä uhkaavia tai johti kuolemaan, raportoitiin 79 potilaalla (48 %). Eri infektioiden esiintymistiheydet olivat seuraavat: sepsis ja bakteremia (17 %), alahengitystieinfektio (12 %), ylähengitystieinfektio (12 %), sieni-infektio (9 %), virusinfektio (7 %), ruoansulatuskanavan infektio (4 %), ihoinfektio (4 %) ja bakteeri-infektio (1 %). Kuolemaan johtaneita infektiota, mukaan lukien keuhkokuumetta, neutropeenista sepsistä, sepsistä, septistä sokkia ja Pseudomonaksen aiheuttamaa sepsistä, raportoitiin 8 potilaalla (5 %).

Infektioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Verenvuoto

Avaintutkimuksessa (n = 164) verenvuototapahtumia, vaikeusasteeltaan enimmäkseen lieviä, raportoitiin 54 potilaalla (33 %). Eri verenvuototapahtumien esiintymistiheydet olivat seuraavat: nenäverenvuoto (15 %), verenvuoto ruoansulatuskanavan yläosassa (6 %), verenvuoto ruoansulatuskanavan alaosassa (4 %) ja keskushermoston verenvuoto (1 %). Vaikeusasteen 3/4 verenvuototapahtumia raportoitiin 8 potilaalla (5 %) 164 potilaasta. Vaikeusasteen 5 verenvuototapahtuma (vatsansisäinen verenvuoto) raportoitiin yhdellä potilaalla.

Verenvuototapahtumien kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Infuusioon liittyvät reaktiot

Kliinisessä avaintutkimuksessa (n = 164) raportoitiin infuusioon liittyviä reaktioita 17 potilaalla (10 %). Kaikki tapahtumat olivat vaikeusastetta ≤ 2 . Yleensä infuusioon liittyvät reaktiot ilmenivät syklin 1 aikana sekä pian inotutsumabi-otsogamisiini-infusion päätyttyä, ja ne hävisivät joko itsestään tai lääketieteellisellä hoidolla.

Infuusioon liittyvien reaktioiden kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

Tuumorilyysioireyhtymä

Avaintutkimuksessa (n = 164) raportoitiin tuumorilyysioireyhtymä 4 potilaalla (2 %). Tuumorilyysioireyhtymä voi olla henkeä uhkaava tai kuolemaan johtava. Vaikeusasteen 3/4 tuumorilyysioireyhtymä raportoitiin 3 potilaalla (2 %). Tuumorilyysioireyhtymä ilmeni pian inotutsumabi-otsogamisiini-infusion päätyttyä ja korjaantui lääketieteellisellä hoidolla.

Tuumorilyysioireyhtymän kliininen hoito, ks. kohta 4.4.

QT-ajan piteneminen

Avaintutkimuksessa (n = 164) QTcF-ajan (Fridericia-menetelmällä korjattu QT-aika) pitenemistä suurimmillaan ≥ 30 millisekuntia lähtöarvosta todettiin 30 potilaalla (19 %) 162 potilaasta ja ≥ 60 millisekuntia lähtöarvosta 4 potilaalla (3 %) 162 potilaasta. QTcF-ajan pitenemistä > 450 millisekuntiin todettiin 26 potilaalla (16 %) 162 potilaasta. Yhdenkään potilaan QTcF-ajan piteneminen ei ollut > 500 millisekuntia. Vaikeusasteen 2 QT-ajan pitenemistä raportoitiin 2 potilaalla (1 %) 164 potilaasta. Vaikeusasteen ≥ 3 QT-ajan pitenemistä tai kääntyvien kärkien takykardia - tapahtumia ei raportoitu.

EKG:n ja elektrolyyttiarvojen säännöllinen seuranta, ks. kohta 4.4.

Suurentunut amylaasi ja lipaasi

Avaintutkimuksessa (n = 164) suurentunutta amylaasia raportoitiin 8 potilaalla (5 %) ja suurentunutta lipaasia 15 potilaalla (9 %). Vaikeusasteen ≥ 3 suurentunutta amylaasia raportoitiin 3 potilaalla (2 %) ja vaikeusasteen ≥ 3 suurentunutta lipaasia 7 potilaalla (4 %).

Amylaasin ja lipaasin säännöllinen seuranta, ks. kohta 4.4.

Immunogeenisuus

BESPONSA-valmisteen kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia potilaita, 7 potilasta 236:sta (3 %) todettiin positiiviseksi inotutsumabi-otsogamisiini-vasta-aineiden suhteen. Yhtäkään potilasta ei todettu positiiviseksi neutraloivien inotutsumabi-otsogamisiini-vasta-aineiden suhteen. Populaatio-farmakokineettisen analyysin perusteella positiivisuus inotutsumabi-otsogamisiini-vasta-aineiden suhteen ei vaikuttanut BESPONSA-valmisteen puhdistumaan. Potilaiden määrä oli liian vähäinen, jotta inotutsumabi-otsogamisiini-vasta-aineiden vaikutusta tehoon ja turvallisuuteen olisi voitu arvioida.

Epäillyistä haittavaikutuksista ilmoittaminen

On tärkeää ilmoittaa myyntiluvan myöntämisen jälkeisistä lääkevalmisteen epäillyistä haittavaikutuksista. Se mahdollistaa lääkevalmisteen hyöty-haittatasapainon jatkuvan arvioinnin. Terveydenhuollon ammattilaisia pyydetään ilmoittamaan kaikista epäillyistä haittavaikutuksista seuraavalle taholle:

www-sivusto: www.fimea.fi

Lääkealan turvallisuus- ja kehittämiskeskus Fimea

Lääkkeiden haittavaikutusrekisteri

PL 55

00034 FIMEA

4.9 Yliannostus

Kliinisissä tutkimuksissa, joihin osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia potilaita, inotutsumabi-otsogamisiinia annettiin yhdellä antokerralla enintään $0,8 \text{ mg/m}^2$ ja yhden syklin aikana enintään $1,8 \text{ mg/m}^2$ jaettuna 3 annokseen päivinä 1 ($0,8 \text{ mg/m}^2$), 8 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) ja 15 ($0,5 \text{ mg/m}^2$) (ks. kohta 4.2).

Yliannostus voi aiheuttaa samankaltaisia haittavaikutusreaktioita, joita on todettu suositelluilla hoitoannoksilla (ks. kohta 4.8). Yliannostuksessa infuusio on keskeytettävä tilapäisesti ja potilasta on tarkkailtava maksatoksisuuden ja hematologisen toksisuuden varalta (ks. kohta 4.2). Kun potilas on toipunut kaikista toksisuuksista, tulee harkita BESPONSA-hoidon aloittamista uudelleen oikean suuruusella hoitoannoksella.

5. FARMAKOLOGISET OMINAISUUDET

5.1 Farmakodynamiikka

Farmakoterapeuttinen ryhmä: Syöpälääkkeet, muut syöpälääkkeet, monoklonaaliset vasta-aineet, ATC-koodi: L01XC26

Vaikutusmekanismi

Inotutsumabi-otsogamisiini on vasta-ainekonjugoitu solunsalpaaja (ADC), jossa CD22-antigeeniin kohdentuva monoklonaalinen vasta-aine on yhdistetty kovalenttisesti N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidiin. Inotutsumabi on humanisoitu immunoglobuliiniluokan G alatyypin 4 (IgG4) vasta-aine, joka tunnistaa spesifisesti ihmisen CD22-antigeenin. Valmisteen sisältämä pieni molekyyli, N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini, on sytotoksinen aine.

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiini on yhdistetty kovalenttisesti vasta-aineeseen happamassa ympäristössä pilkkoutuvan linkkerin välityksellä. Prekliiniset tiedot viittaavat siihen, että BESPONSA-valmisteen aktiivisuus syöpää vastaan perustuu vasta-ainekonjugoidun solunsalpaajan sitoutumiseen CD22-antigeeniä ilmentäviin kasvainsoluihin, sitä seuraavaan ADC/CD22-kompleksin siirtymiseen solun sisään (internalisaatio) ja N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin vapautumiseen solun sisällä linkkerin hydrolyyttisen pilkkoutumisen myötä. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin aktivoituminen aiheuttaa DNA:n kaksoisjuosteiden katkoksia, mistä seuraa solusyklin pysähtyminen ja ohjelmoitu solukuolema.

Kliininen teho ja turvallisuus

Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiemmin yhtä tai kahta hoitoa ALL:aan – tutkimus 1

BESPONSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman CD22-positiivisen ALL:n hoidossa arvioitiin kansainvälisessä, avoimessa vaiheen 3 monikeskustutkimuksessa (tutkimus 1). Potilaat satunnaistettiin samaan joko BESPONSA-valmistetta (n = 164 [164 sai hoitoa]) tai tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa (n = 162 [143 sai hoitoa]), tarkemmin eriteltynä fludarabiinin, sytarabiinin ja granulosityttikasvutekijän yhdistelmää (FLAG) (n = 102 [93 sai hoitoa]), mitoksantronin ja sytarabiinin yhdistelmää (MXN/Ara-C) (n = 38 [33 sai hoitoa]) tai suuriannoksista sytarabiinia (HIDAC) (n = 22 [17 sai hoitoa]).

Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli Philadelphia-kromosomi-negatiivinen (Ph⁻) tai Ph⁺ uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan CD22-positiivinen ALL.

CD22-antigeenin ilmeneminen arvioitiin virtausytometrialla luuydinaspiraateista. Jos potilaan luuydinaspiraationäyte oli riittämätön, testaus tehtiin perifeerisestä verinäytteestä. Vaihtoehtoisesti CD22-antigeenin ilmentyminen arvioitiin immunohistokemiallisesti, jos potilaan luuydinaspiraationäyte oli riittämätön ja verenkierrossa ei ollut riittävää määrää blasteja.

Kliinisessä tutkimuksessa joidenkin paikallisesti käytettyjen testausmenetelmien herkkyys oli heikompi kuin keskuslaboratoriossa käytetyn menetelmän. Siksi vain validoituja menetelmiä, joiden herkkyden on osoitettu olevan riittävä, tulisi käyttää.

Potilailla blastisolujen osuus luuytimen soluista tuli olla $\geq 5\%$, ja heidän tuli olla saanut yhtä tai kahta aiempaa induktiohoitoa ALL:aan solunsalpaajilla. Potilaiden, joilla oli Ph⁺ B-solulinjan ALL, hoidon tuli olla epäonnistunut vähintään yhdellä toisen tai kolmannen sukupolven tyrosiinikinaasin estäjällä ja tavanomaisella solunsalpaajahoidolla. Potilaiden hoidossa käytetty annostusohjelma on esitetty taulukossa 1 (ks. kohta 4.2).

Ensisijaiset päätetapahtumat olivat CR/CRi ja kokonaiselinaika (overall survival, OS). CR:n/CRi:n arvioi sakkoutetusti riippumaton komitea, EAC (Endpoint Adjudication Committee). Toissijaiset päätetapahtumat olivat negatiivisuus minimaalisen jäännöstaudin (minimal residual disease, MRD) suhteen, remission kesto (duration of remission, DoR), kantasolusiirtoon siirtyneiden osuus ja taudin etenemisestä vapaa elinaika (progression-free survival, PFS). Primaarinen analyysi (CR/CRi ja MRD-negatiivisuus) tehtiin ensimmäisessä vaiheessa satunnaistetusta 218 potilaasta ja kaikki 326 satunnaistettua potilasta arvioitiin OS:n, PFS:n, DoR:n ja kantasolusiirtoon siirtyneiden osuuden suhteen.

Kaikista 326 satunnaistetusta potilaasta (ITT-populaatio) 215 potilasta (66 %) oli saanut yhtä aiempaa hoitoa ja 108 potilasta (33 %) oli saanut kahta aiempaa hoitoa ALL:aan. Mediaani-ikä oli 47 vuotta (vaihteluväli 18–79 vuotta), 206 potilaalla (63 %) ensimmäisen remission kesto oli < 12 kuukautta ja 55 potilasta (17 %) oli saanut kantasolusiirron ennen BESPONSA-hoitoa tai tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa. Potilaiden lähtötilanteen demografiset ja sairautta koskevat tiedot olivat yleisesti tasapainossa kahden hoitoryhmän välillä. Yhteensä 276 potilaalla (85 %) oli Ph⁻ ALL. 49:stä Ph⁺ ALL -potilaasta (15 %) 4 potilasta ei ollut saanut aiempaa TKI:ta, 28 potilasta oli saanut yhtä aiempaa TKI:ta ja 17 potilasta kahta aiempaa TKI:ta. Potilaat olivat saaneet TKI-hoitona yleisimmin dasatinibia (42 potilasta) ja seuraavaksi yleisimmin imatinibia (24 potilasta).

Ensimmäisessä vaiheessa satunnaistettujen 218 potilaan lähtötilanteen tiedot olivat samankaltaiset.

326 potilaasta (ITT-populaatio) 253 potilaan näytteistä voitiin tehdä CD22-testaus sekä paikallisessa laboratoriossa että keskuslaboratoriossa. Keskuslaboratoriossa tehdyn testauksen mukaan 231 potilaalla 253:sta (91,3 %) ja paikallisessa laboratoriossa tehdyn testauksen mukaan 130 potilaalla 253:sta (51,4 %) oli lähtötilanteessa CD22-positiivisia leukemiablasteja ≥ 70 %.

Taulukossa 6 on esitetty tutkimuksen tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 6. Tutkimus 1: Tehoa koskevat tulokset ≥ 18 -vuotiaista potilaista, joilla oli joko uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan ALL ja jotka olivat saaneet yhtä tai kahta aiempaa hoitoa ALL:aan

	BESPONSA (n = 109)	HIDAC, FLAG tai MXN/Ara-C (n = 109)
CR ^a /CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	88 (80,7 %) [72,1–87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0–38,8 %]
2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
CR ^a , n (%) [95 %:n luottamusväli]	39 (35,8 %) [26,8–45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8–25,9 %]
2-suuntainen p-arvo = 0,0022		
CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	49 (45,0 %) [35,4–54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5–19,5 %]
2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
MRD-negatiivisten ^c potilaiden osuus ^d CR:n/CRi:n saavuttaneista (%) [95 %:n luottamusväli]	69/88 (78,4 %) [68,4–86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7–46,7 %]
2-suuntainen p-arvo < 0,0001		
	BESPONSA (n = 164)	HIDAC, FLAG tai MXN/Ara-C (n = 162)
Mediaani OS, kk [95 %:n luottamusväli]	7,7 [6,0–9,2]	6,2 [4,7–8,3]
Riskitehyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 0,751 [0,588–0,959] 2-suuntainen p-arvo = 0,0210		
Mediaani PFS ^{e,f} , kk [95 %:n luottamusväli]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
Riskitehyksien suhde [95 %:n luottamusväli] =		

Taulukko 6. Tutkimus 1: Tehoa koskevat tulokset \geq 18-vuotiaista potilaista, joilla oli joko uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan ALL ja jotka olivat saaneet yhtä tai kahta aiempaa hoitoa ALL:aan

	BESPONSA (n = 109)	HIDAC, FLAG tai MXN/Ara-C (n = 109)
	0,450 [0,348–0,581] 2-suuntainen p-arvo < 0,0001	
Mediaani DoR ^g , kk [95 %:n luottamusväli]	3,7 [2,8–4,6]	0,0 [-,-]
	Riskitehyksien suhde [95 %:n luottamusväli] = 0,471 [0,366–0,606] 2-suuntainen p-arvo < 0,0001	

Lyhenteet: ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä, Ara-C = sytarabiini, CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen, DoR = remission kesto, EAC (Endpoint Adjudication Committee) = päätetapahtumien arviointikomitea, FLAG = fludarabiini + sytarabiini + granulosityttikasvutekijä, HIDAC = suuriannoksinen sytarabiini, ITT (intent-to-treat) = kaikki tutkimukseen satunnaistetut potilaat, MRD = minimaalinen jäännöstauti, MXN = mitoksantroni, n = potilaiden lukumäärä, OS = kokonaiselinaika, PFS = taudin etenemisestä vapaa elinaika.

- ^a CR (EAC:n arvioimana) = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien täydellinen palautuminen (verihiutaleet $\geq 100 \times 10^9/l$ ja B-Neut $\geq 1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.
- ^b CRi (EAC:n arvioimana) = blastisolujen osuus luuytimen soluista < 5 %, perifeerisessä veressä ei leukeemisia blasteja, perifeerisen veren verisolumäärien osittainen palautuminen (verihiutaleet < $100 \times 10^9/l$ ja/tai B-Neut < $1 \times 10^9/l$) ja mahdollinen ekstramedullaarinen tauti hävinnyt.
- ^c MRD-negatiivisuus virtausytometrialla mitattuna = leukeemisten solujen osuus luuytimen tumallisista soluista < 1×10^{-4} (< 0,01 %).
- ^d Osuus (rate) = MRD-negatiivisuuden saavuttaneiden potilaiden lukumäärä jaettuna EAC:n arvion mukaan CR:n/CRi:n saavuttaneiden potilaiden kokonaismäärällä.
- ^e PFS = aika satunnaistamisesta ajankohtaan, jolloin jokin seuraavista ilmeni: kuolema, taudin eteneminen (mukaan lukien objektiivinen eteneminen, relapsi CR:stä/CRi:stä, hoidon lopetus terveydentilan yleisen huononemisen vuoksi) ja uuden induktiohoidon tai hoitoa seuraavan kantasolusiirron aloitus ilman, että potilas oli saavuttanut CR:n/CRi:n.
- ^f PFS:n tavanomaisella määritelmällä (aika satunnaistamisesta ajankohtaan, jolloin jokin seuraavista ilmeni: kuolema tai taudin eteneminen, mukaan lukien objektiivinen eteneminen ja relapsi CR:stä/CRi:stä) riskitehyksien suhde oli 0,568 (2-suuntainen p-arvo = 0,0002) ja mediaani PFS 5,6 kuukautta BESPONSA-haarassa ja 3,7 kuukautta tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneessa haarassa.
- ^g Remission kesto = aika ensimmäisestä CR^a- tai CRi^b-vasteesta (tutkijan arvio) PFS-tapahtuman ilmaantumispäivään tai sensurointipäivään, jos PFS-tapahtuman päivää ei ole dokumentoitu. Analyysi perustui ITT-populaatioon. Jos potilas ei saavuttanut remissiota, remission kestoksi merkittiin ”nolla” ja tulkittiin tapahtumaksi.

Ensimmäisessä vaiheessa satunnaistetusta 218 potilaasta EAC:n arvion mukaan hoitoon vastanneita potilaita oli BESPONSA-tutkimushaarassa 88 ja näistä CR:n/CRi:n saavutti 64 potilasta (73 %) syklissä 1 ja 21 potilasta (24 %) syklissä 2. BESPONSA-hoitohaarassa ei ollut potilaita, jotka olisivat saavuttaneet CR:n/CRi:n vasta syklin 3 jälkeen.

Ensimmäisessä vaiheessa satunnaistettujen 218 potilaan löydökset CR:n/CRi:n ja MRD-negatiivisuuden suhteen olivat yhtenevät kaikkien 326 satunnaistetun potilaan löydösten kanssa.

Kaikilla 326 satunnaistetulla potilaalla eloonjäämisen todennäköisyys 24 kuukauden kohdalla oli 22,8 % BESPONSA-haarassa ja 10 % tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoitoa saaneessa haarassa.

Yhteensä 79 potilasta BESPONSA-haaran 164 potilaasta (48,2 %) ja 36 potilasta tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneen haaran 162 potilaasta (22,2 %) jatkoi kantasolusiirtoon. Näissä luvuissa on mukana BESPONSA-haaran 70 potilasta ja tutkijan valitsemaa solunsalpaajaa saaneen haaran 18 potilasta, jotka siirtyivät suoraan kantasolusiirtoon. Potilailla, jotka siirtyivät suoraan kantasolusiirtoon, mediaaniaika viimeisen inotutsumabi-otsogamisiiniannoksen ja kantasolusiirron välillä oli 4,8 viikkoa (vaihteluväli 1–19 viikkoa). Kantasolusiirtoon siirtyneillä potilailla oli nähtävissä kokonaiselinaikahyöty BESPONSA-valmisteen hyväksi verrattuna tutkijan valitsemaa

solunsalpaajaa saaneeseen haaraan. Vaikka BESPONSA-haarassa ilmeni enemmän varhaisen vaiheen (päivä 100) kuolemantapauksia kantasolusiirron jälkeen, BESPONSA-valmisteella saatiin näyttöä myöhemmän vaiheen eloonjäämistä koskevasta hyödystä. Kantasolusiirtoon jatkaneilla potilailla kokonaiselinajan mediaani (BESPONSA vs tutkijan valitsema solunsalpaaja) oli 11,9 kuukautta (95 %:n luottamusväli 9,2–20,6) vs 19,8 kuukautta (95 %:n luottamusväli 14,6–26,7). Eloonjäämisen todennäköisyys 24 kuukauden kohdalla oli vastaavasti 38,0 % (95 %:n luottamusväli 27,4–48,5) vs 35,5 % (95 %:n luottamusväli 20,1–51,3). Lisäksi eloonjäämisen todennäköisyys 24 kuukauden kohdalla BESPONSA-haaran kantasolusiirtoon jatkaneilla potilailla oli 38,0 % (95 %:n luottamusväli 27,4–48,5) verrattuna 8,0 %:iin (95 %:n luottamusväli 3,3–15,3) potilailla, jotka eivät jatkaneet kantasolusiirtoon.

BESPONSA-valmisteella todettiin tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon verrattuna kokonaiselinaikahyöty kaikkien ositustekijöiden suhteen. Ositustekijöitä olivat mm. ensimmäisen remission kesto ≥ 12 kuukautta, yksi salvage-hoito ja ikä satunnaistamisajankohtana < 55 vuotta. BESPONSA-valmisteesta todettiin kokonaiselinaikahyötyä yleensä myös potilailla, joilla oli muita ennustetekijöitä (tutkimusanalyyseiden perusteella Ph^- , ei aiempaa kantasolusiirtoa, ≥ 90 % leukeemisista blasteista CD22-positiivisia lähtötilanteessa, ei blasteja perifeerisessä veressä lähtötilanteessa ja hemoglobiinin lähtöarvo ≥ 100 g/l). Potilailla, joilla oli *MLL* (mixed-lineage leukaemia) -geenin uudelleenjärjestymiä, mukaan lukien t(4;11), ja joilla CD22-antigeenin ilmentyminen oli yleisesti vähäisempää ennen hoitoa, kokonaiselinaikaa koskevat tulokset olivat huonompia sekä BESPONSA-hoidossa että tutkijan valitsemassa solunsalpaajahoidossa.

Potilaiden raportoimien oireiden ja yleistä elämänlaatua koskevien tulosten osalta useimmat toimintakykyä ja oireita kuvaavat pisteet olivat BESPONSA-hoidon eduksi verrattuna tutkijan valitsemaan solunsalpaajahoitoon. Potilaiden raportoimat oireet ja yleistä elämänlaatua koskevat tiedot kerättiin EORTC QLQ-C30 -kyselylomakkeella (European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire). BESPONSA-hoito oli merkittävästi parempi kuin tutkijan valitsema solunsalpaajahoito seuraavilla osa-alueilla, kun mitattiin keskimääräisiä potilaiden arvioimia pisteitä lähtötilanteeseen verrattuna: rooleista suoriutuminen (64,7 vs 53,4, paranemisen aste vähäinen), fyysinen toimintakyky (75,0 vs 68,1, paranemisen aste vähäinen), sosiaalinen toimintakyky (68,1 vs 59,8, paranemisen aste kohtalainen) ja ruokahaluttomuus (17,6 vs 26,3, paranemisen aste vähäinen). BESPONSA-hoito paransi keskimääräisiä potilaiden arvioimia pisteitä lähtötilanteeseen verrattuna yleensä paremmin, paranemisen aste vähäinen, seuraavilla osa-alueilla (BESPONSA vs tutkijan valitsema solunsalpaajahoito): yleinen elämänlaatu (QoL) (62,1 vs 57,8), kognitiivinen toimintakyky (85,3 vs 82,5), dyspnea (14,7 vs 19,4), ripuli (5,9 vs 8,9), väsymys (35,0 vs 39,4). BESPONSA-hoito paransi EQ-5D (EuroQoL 5 Dimension) -kyselylomakkeella kerättyjä keskimääräisiä potilaiden arvioimia pisteitä lähtötilanteeseen verrattuna yleensä paremmin (BESPONSA vs tutkijan valitsema solunsalpaajahoito) EQ-5D-indeksin osalta (0,80 vs 0,76, syövän suhteen minimaalisesti merkittävä ero [minimally important difference, MID] = 0,06).

Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavat potilaat, jotka ovat saaneet aiemmin kahta tai useampaa hoitoa ALL:aan – tutkimus 2

BESPONSA-valmisteen turvallisuutta ja tehoa arvioitiin yksihaaraisessa, avoimessa vaiheen 1/2 monikeskustutkimuksessa (tutkimus 2). Tutkimukseen otettiin ≥ 18 -vuotiaita potilaita, joilla oli uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan ALL.

Tutkimukseen seuloituista 93 potilaasta 72 sijoitettiin tutkimuslääkeryhmään saamaan BESPONSA-hoitoa. Mediaani-ikä oli 45 vuotta (vaihteluväli 20–79), 76,4 %:lla potilaista salvage-status oli ≥ 2 , 31,9 % oli saanut aiemmin kantasolusiirron ja 22,2 % oli Ph^+ . Yleisimmät syyt hoidon lopettamiseen olivat taudin eteneminen/relapsi (30 [41,7 %]), resistentti tauti (4 [5,6 %]), kantasolusiirto (18 [25,0 %]) ja haittatapahtumat (13 [18,1 %]).

Tutkimuksen ensimmäisessä vaiheessa 37 potilasta sai BESPONSA-valmistetta kokonaisannoksella 1,2 mg/m² (n = 3), 1,6 mg/m² (n = 12) tai 1,8 mg/m² (n = 22). Suositelluksi BESPONSA-annokseksi määritettiin 1,8 mg/m²/sykli siten, että 28-päiväisen syklin päivänä 1 annettiin 0,8 mg/m² ja päivinä 8 ja 15 annettiin 0,5 mg/m²; annosta pienennettiin, kun potilas saavutti CR:n/CRI:n.

Tutkimuksen toisessa vaiheessa potilaiden tuli olla saanut vähintään kahta aiempaa hoitoa ALL:aan, ja Ph⁺ B-solulinjan ALL -potilaiden hoito vähintään yhdellä TKI:lla tuli olla epäonnistunut. Ph⁺ B-solulinjan ALL -potilaista (n = 9) 1 potilas oli saanut yhtä aiempaa TKI:ta ja 1 potilas ei ollut saanut aiempaa TKI:ta.

Taulukossa 7 on esitetty tutkimuksen tehoa koskevat tulokset.

Taulukko 7. Tutkimus 2: Tehoa koskevat tulokset \geq 18-vuotiaista potilaista, joilla oli joko uusiutunut tai hoitoon vastaamaton B-solulinjan ALL, ja jotka olivat saaneet aiemmin kahta tai useampaa hoitoa ALL:aan

	BESPONSA (n = 35)
CR ^a /CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	24 (68,6 %) [50,7–83,2 %]
CR ^a , n (%) [95 %:n luottamusväli]	10 (28,6 %) [14,6–46,3 %]
CRi ^b , n (%) [95 %:n luottamusväli]	14 (40,0 %) [23,9–57,9 %]
Mediaani DoR ^f , kk [95 %:n luottamusväli]	2,2 [1,0–3,8]
MRD-negatiivisten ^c potilaiden osuus CR:n/CRi:n saavutettaneista (%) [95 %:n luottamusväli]	18/24 (75 %) [53,3–90,2 %]
Mediaani PFS ^e , kk [95 %:n luottamusväli]	3,7 [2,6–4,7]
Mediaani OS, kk [95 %:n luottamusväli]	6,4 [4,5–7,9]

Lyhenteet: ALL = akuutti lymfaattinen leukemia, B-Neut = absoluuttinen neutrofiilimäärä, CR = täydellinen remissio, CRi = täydellinen remissio, osittainen hematologinen toipuminen, DoR = remission kesto, MRD = minimaalinen jäännöstauti, n = potilaiden lukumäärä, OS = kokonaiselinaika, PFS = taudin etenemisestä vapaa elinaika.

a, b, c, d, e, f Määritelmät, ks. taulukko 6 (paitsi tutkimuksessa 2 CR/CRi ei ollut EAC:n arvioima).

Tutkimuksen toisessa vaiheessa 8 potilasta 35:sta (22,9 %) jatkoi kantasolusiirtoon.

Pediatriset potilaat

Euroopan lääkevirasto on myöntänyt lykkäyksen velvoitteelle toimittaa tutkimustulokset BESPONSA-valmisteen käytöstä yhden tai useamman pediatrisen potilasryhmän uusiutuneen tai hoitoon vastaamattoman ALL:n hoidossa (ks. kohta 4.2 ohjeet käytöstä pediatristen potilaiden hoidossa).

5.2 Farmakokinetiikka

Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla potilailla, jotka saivat inotutsumabi-otsogamisiinia suositellulla aloitusannoksella 1,8 mg/m²/sykli (ks. kohta 4.2), vakaan tilan altistus saavutettiin sykliin 4 mennessä. Inotutsumabi-otsogamisiinin keskimääräinen enimmäispitoisuus (C_{max}) seerumissa oli 308 ng/ml (keskihajonta 362). Keskimääräinen simuloitu pitoisuus-aikakuvaajan alla oleva kokonaispinta-ala (AUC) oli vakaassa tilassa sykliä kohti 100 mikrog•h/ml (keskihajonta 32,9).

Jakautuminen

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi sitoutuu ihmisen plasman proteiineihin *in vitro* noin 97 %. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi on *in vitro* P-glykoproteiinin (P-gp) substraatti. Inotutsumabi-otsogamisiinin kokonaisjakautumistilavuus ihmisellä oli noin 12 litraa.

Biotransformaatio

N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidi metaboloitui *in vitro* ensisijaisesti ei-entsyymaattisen pelkistymisen kautta. N-asetyyli-gamma-kalikeamisiinidimetyylihydratsidin pitoisuus ihmisen seerumissa jäi tyypillisesti alle määritysrajan (50 pg/ml), mutta joillakin potilailla on esiintynyt satunnaisesti konjugoitumatonta kalikeamisiinia mitattavissa olevina pitoisuuksina pitoisuuteen 276 pg/ml saakka.

Eliminaatio

Inotutsumabi-otsogamisiinin farmakokinetiikkaa havainnollistaa hyvin kaksitilamalli, jossa puhdistumassa on sekä lineaarinen että ajasta riippuva komponentti. Uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavilla 234 potilaalla inotutsumabi-otsogamisiinin puhdistuma oli vakaassa tilassa 0,0333 l/h, ja terminaalinen eliminaation puoliintumisaika ($t_{1/2}$) oli syklin 4 lopussa noin 12,3 päivää. Toistuvassa annostelussa inotutsumabi-otsogamisiinin havaittiin kumuloituvan 5,3-kertaisesti syklien 1 ja 4 välillä.

765 potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella todettiin, että kehon pinta-ala vaikutti merkittävästi inotutsumabi-otsogamisiinin jakautumiseen elimistössä. Inotutsumabi-otsogamisiiniannos määritetään kehon pinta-alan perusteella (ks. kohta 4.2).

Ikä, rotu ja sukupuoli

Populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella ikä, rotu ja sukupuoli eivät vaikuttaneet merkittävästi inotutsumabi-otsogamisiinin jakautumiseen elimistössä.

Maksan vajaatoiminta

Inotutsumabi-otsogamisiinin käyttöä maksan vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa farmakokineettisissä tutkimuksissa.

765 potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inotutsumabi-otsogamisiinin puhdistuma oli samaa luokkaa potilailla, joilla maksa toimi normaalisti (bilirubiini/ASAT \leq ULN, $n = 611$), ja potilailla, joilla maksan vajaatoiminta oli National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) -työryhmän määritelmän mukaan joko luokkaa B1 (bilirubiini \leq ULN ja ASAT $>$ ULN, $n = 133$) tai B2 (bilirubiini $> 1,0-1,5 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo, $n = 17$) (ks. kohta 4.2). Inotutsumabi-otsogamisiinin puhdistuma ei näyttänyt pienentyneen 3 potilaalla, joilla maksan vajaatoiminnan NCI ODWG -luokaksi arvioitiin C (bilirubiini $> 1,5-3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo), eikä yhdellä potilaalla, jolla maksan vajaatoiminnan NCI ODWG -luokaksi arvioitiin D (bilirubiini $> 3 \times$ ULN ja mikä tahansa ASAT-arvo).

Munuaisten vajaatoiminta

Inotutsumabi-otsogamisiinin käyttöä munuaisten vajaatoimintaa sairastavilla potilailla ei ole selvitetty varsinaisissa farmakokineettisissä tutkimuksissa.

765 potilaan tiedoista tehdyn populaatiofarmakokineettisen analyysin perusteella inotutsumabi-otsogamisiinin puhdistuma oli samaa luokkaa potilailla, joilla munuaiset toimivat normaalisti (eGFR ≥ 90 ml/min, $n = 402$), ja niillä, joilla munuaisten vajaatoiminta oli lievä (eGFR 60–89 ml/min, $n = 237$), keskivaikea (eGFR 30–59 ml/min, $n = 122$) tai vaikea (eGFR 15–29 ml/min, $n = 4$) (ks. kohta 4.2). Inotutsumabi-otsogamisiinia ei ole tutkittu potilailla, joilla on loppuvaiheen munuaissairaus (ks. kohta 4.2).

Sydämen elektrofysiologia

Populaatiofarmakokineettinen/farmakodynaaminen arviointi viittasi korrelaatioon suurenevien seerumin inotutsumabi-otsogamisiinipitoisuuksien ja QTc-ajan pitenemisen välillä ALL- ja non-

Hodgkin-lymfooma (NHL) -potilailla. QTcF-ajan muutoksen mediaani (95 %:n luottamusvälin yläraja) supratherapeutisilla C_{max} -pitoisuuksilla oli 3,87 millisekuntia (7,54 millisekuntia).

Satunnaistetussa kliinisessä tutkimuksessa, johon osallistui uusiutunutta tai hoitoon vastaamatonta ALL:aa sairastavia potilaita (tutkimus 1), QTcF-aika piteni lähtöarvosta suurimmillaan ≥ 30 millisekuntia 30 potilaalla (19 %) 162 potilaasta ja ≥ 60 millisekuntia 4 potilaalla (3 %) 162 potilaasta inotutsumabi-otsogamisiinihaarassa verrattuna 18 potilaaseen (15 %) 124 potilaasta (≥ 30 millisekuntia) ja 3 potilaaseen (2 %) 124 potilaasta (≥ 60 millisekuntia) tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa saaneessa haarassa. QTcF-ajan pitenemistä > 450 millisekuntiin havaittiin inotutsumabi-otsogamisiinihaarassa 26 potilaalla (16 %) 162 potilaasta, mutta > 500 millisekuntiin ei yhdelläkään inotutsumabi-otsogamisiinihaaran potilaalla verrattuna tutkijan valitsemaa solunsalpaajahoidoa saaneeseen haaraan, jossa vastaavat luvut olivat: 12 potilasta (10 %) 124 potilaasta (> 450 millisekuntia) ja yksi potilas (1 %) 124 potilaasta (> 500 millisekuntia) (ks. kohta 4.8).

5.3 Prekliiniset tiedot turvallisuudesta

Toistuvan annon toksisuus

Eläimillä ensisijaiset kohde-elimet olivat maksa, luuydin ja imukudoselimet (ja näihin liittyvät hematologiset muutokset), munuaiset ja hermosto. Muita havaittuja muutoksia olivat vaikutukset urosten ja naaraiden lisääntymiselimiin (ks. teksti jäljempänä) sekä preneoplastiset ja neoplastiset maksaleesiot (ks. teksti jäljempänä). Useimmat vaikutukset olivat korjaantuvia tai osittain korjaantuvia, mutta maksa- ja hermostovaikutukset olivat pysyviä. Eläimillä todettujen korjaantumattomien löydösten merkitys ihmiselle on epäselvä.

Genotoksisuus

Inotutsumabi-otsogamisiini oli klastogeeninen *in vivo* uroshiirten luuytimessä. Tämä on johdonmukaista, koska kalikeamisiini aiheuttaa tunnetusti DNA-katkoksia. N-asetyyliigammakalikeamisiinidimetyylihydratsidi (inotutsumabi-otsogamisiinista vapautuva sytotoksinen aine) oli mutageeninen bakteereilla tehdyssä *in vitro* takaisinmutaatiotestissä (Amesin testissä).

Karsinogeenisuus

Inotutsumabi-otsogamisiinilla ei ole tehty varsinaisia karsinogeenisuustutkimuksia. Rotille kehittyi toksisuustutkimuksissa soikeiden solujen hyperplasia (oval cell hyperplasia), hepatosellulaarisia muutospesäkkeitä ja maksan hepatosellulaarisia adenomia altistuksella, joka oli AUC-arvon perusteella noin 0,3 kertaa ihmisen hoitoaltistus. Yhdellä apinalla todettiin 26 viikon annostelujakson lopussa hepatosellulaarinen muutospesäke altistuksella, joka oli AUC-arvon perusteella noin 3,1 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä. Näiden eläimillä todettujen löydösten merkitys ihmiselle on epäselvä.

Lisääntymistoksisuus

Inotutsumabi-otsogamisiinin anto naarasrotille emolle toksisena annoksena (AUC-arvon perusteella noin 2,3 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä) ennen parittelua ja ensimmäisellä tiineysviikolla aiheutti alkio- ja sikiötoksisuutta, mukaan lukien resorptioiden lisääntymistä ja elinkelpoisten alkoiden vähenemistä. Emolle toksinen annos (AUC-arvon perusteella noin 2,3 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä) aiheutti myös sikiön kasvun hidastumista, mukaan lukien sikiöpainon pienenemistä ja luuston luutumisen hidastumista. Rotan sikiöiden kasvu hidastui hieman myös silloin, kun altistus oli AUC-arvon perusteella noin 0,4 kertaa ihmisen hoitoaltistus (ks. kohta 4.6).

Prekliinisten löydösten perusteella inotutsumabi-otsogamisiini saattaa heikentää miehen ja naisen lisääntymiskykyä ja hedelmällisyyttä (ks. kohta 4.6). Rotilla ja apinoilla tehdyissä toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa naaraiden lisääntymiskykyyn liittyneitä löydöksiä olivat munasarjojen, kohdun, emättimen ja rintarauhasten atrofia. Haittavaikutukseton annostasoa (NOAEL, no observed

adverse effect level) oli naaraiden lisääntymiselimiin kohdistuvien vaikutusten suhteen AUC-arvon perusteella rotilla 2,2 kertaa suurempi ja apinoilla 3,1 kertaa suurempi kuin hoitoaltistus ihmisellä. Rotilla tehdyissä toistuvan annostelun toksisuustutkimuksissa urosten lisääntymiskykyyn liittyviä löydöksiä olivat kivesten rappeutuminen ja tähän liittyvä hypospermia, sekä eturauhasen ja rakkularauhasen atrofia. NOAEL-annostasoa ei tunnustettu urosten lisääntymiselimiin kohdistuvien vaikutusten suhteen vaan tällaisia vaikutuksia havaittiin pitoisuudella, joka oli AUC-arvon perusteella noin 0,3 kertaa ihmisen hoitoaltistus.

6. FARMASEUTTISET TIEDOT

6.1 Apuaineet

Sakkarooosi
Polysorbaatti 80
Natriumkloridi
Trometamiini

6.2 Yhteensopimattomuudet

Koska yhteensopivuustutkimuksia ei ole tehty, lääkevalmistetta ei saa sekoittaa muiden lääkevalmisteiden kanssa, lukuun ottamatta niitä, jotka mainitaan kohdassa 6.6.

6.3 Kestoaika

Avaamaton injektiopullo

5 vuotta.

Käyttökuntoon saatettu liuos

BESPONSA ei sisällä bakteriostaattisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä heti. Jos liuosta ei voida käyttää heti, sitä voidaan säilyttää enintään 4 tuntia jääkaapissa (2–8 °C). Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimennettu liuos

Laimennettu liuos on käytettävä heti, tai sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C). Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

6.4 Säilytys

Säilytä jääkaapissa (2–8 °C).
Ei saa jäätyä.
Säilytä alkuperäisessä kotelossa. Herkkä valolle.

Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun lääkevalmisteen säilytys, ks. kohta 6.3.

6.5 Pakkaustyyppi ja pakkauskoko

Meripihkanvärisestä tyypin I lasista valmistettu injektiopullo, jossa on klorobutylikumitulppa, tiivistekaulus ja repäisykorkki. Injektiopullo sisältää 1 mg jauhetta.

Jokainen kotelo sisältää yhden injektiopullon.

6.6 Erityiset varotoimet hävittämiselle ja muut käsittelyohjeet

Ohjeet käyttökuntoon saattamiseen, laimentamiseen ja antoon

Käytä asianmukaista aseptista tekniikkaa valmisteen käyttökuntoon saattamisessa ja laimentamisessa. Koska inotutsumabi-otsogamisiini (jonka tiheys on 1,02 g/ml 20 °C:n/68 °F:n lämpötilassa) on valolle herkkä, se on suojattava ultraviolettisäteilyltä käyttökuntoon saattamisen, laimentamisen ja annon aikana.

Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä.

Käyttökuntoon saattaminen

- Laske annos (mg) ja tarvittava BESPONSA-injektiopullojen lukumäärä.
- Jokaisen 1 mg:n injektiopullon sisältö liuotetaan 4 ml:lla injektioneisteisiin käytettävää vettä, jolloin saadaan 0,25 mg/ml BESPONSA-liuosta kerta-antoon.
- Pyörittele injektiopulloa varovasti liukenemisen edistämiseksi. Älä ravista.
- Tarkasta saatu liuos hiukkasten ja värjäytymien varalta. Liuoksen on oltava kirkasta tai hieman sameaa, väritöntä eikä siinä saa näkyä hiukkasia. Älä käytä valmistetta, jos havaitset hiukkasia tai liuoksen värjäytymistä.
- BESPONSA ei sisällä bakteriostaattisia säilytysaineita. Käyttökuntoon saatettu liuos on käytettävä heti. Jos liuosta ei voida käyttää heti, sitä voidaan säilyttää jääkaapissa (2–8 °C) enintään 4 tuntia. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Laimentaminen

- Laske, kuinka paljon käyttökuntoon saatettua liuosta tarvitaan, jotta saadaan potilaan kehon pinta-alaan perustuva asianmukainen annos. Vedä laskemasi liuosmäärä injektiopullo(i)sta ruiskuun. Herkkä valolle. Hävitä injektiopulloon mahdollisesti käyttämättä jäänyt liuos.
- Lisää käyttökuntoon saatettu liuos infuusiosäiliöön, jossa on 9 mg/ml (0,9 %) natriumkloridi-injektioliuosta niin, että nimelliseksi kokonaistilavuudeksi saadaan 50 ml. Lopullisen pitoisuuden tulisi olla 0,01–0,1 mg/ml. Herkkä valolle. Infuusiosäiliöksi suositellaan polyvinyylidikloridista (PVC) (di(2-etyyliheksyyli)ftalaattia [DEHP:tä] sisältävä tai ilman DEHP:tä), polyolefiinista (polypropeeni ja/tai polyeteeni) tai etyleenivinyylisetaatista (EVA) valmistettua säiliötä.
- Kääntelee infuusiosäiliötä varovasti ylösalaisin laimennetun liuoksen sekoittamiseksi. Älä ravista.
- Laimennettu liuos on käytettävä heti, sitä voidaan säilyttää huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C). Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.

Anto

- Jos laimennettua liuosta säilytetään jääkaapissa (2–8 °C), liuoksen on annettava lämmetä huoneenlämpöön (20–25 °C) noin 1 tunnin ajan ennen antoa.
- Laimennettua liuosta ei tarvitse suodattaa. Jos laimennettu liuos kuitenkin suodatetaan, suositellaan polyeetterisulfoni (PES)-, polyvinyylideenifluoridi (PVDF)- tai hydrofiilisiä polysulfoni (HPS) -suodattimia. Älä käytä nylonista tai selluloosaesteristä (MCE) valmistettuja suodattimia.
- Suojaa infuusio pussi infuusion aikana valolta käyttämällä ultraviolettivalolta suojaavaa suojusta (esim. meripihkanväristä, tummanruskeaa tai vihreää pussia tai alumiinifoliota). Infuusioletkua ei tarvitse suojata valolta.

- Anna laimennettu liuos 1 tunnin infuusiona nopeudella 50 ml/h huoneenlämmössä (20–25 °C). Herkkä valolle. Infuusioletkuiksi suositellaan PVC:stä (DEHP:tä sisältävä tai ilman DEHP:tä), polyolefiinista (polypropeeni ja/tai polyeteeni) tai polybutadieenista valmistettuja letkuja.

Älä sekoita tai infusoi BESPONSA-valmistetta muiden lääkevalmisteiden kanssa.

Taulukossa 8 on esitetty BESPONSA-valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet käyttökuntoon saattamista, laimentamista ja antoa varten.

Taulukko 8. Käyttökuntoon saatetun ja laimennetun BESPONSA-valmisteen säilytysajat ja -olosuhteet

← Enimmäisaika käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen 8 tuntia ^a →		
Käyttökuntoon saatettu liuos	Laimennettu liuos	
	Laimentamisen aloituksen jälkeen	Anto
Käytä käyttökuntoon saatettu liuos heti tai viimeistään 4 tunnin jääkaappisäilytyksen (2–8 °C) jälkeen. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.	Käytä laimennettu liuos heti, tai säilytä huoneenlämmössä (20–25 °C) tai jääkaapissa (2–8 °C). Enimmäisaika valmisteen käyttökuntoon saattamisesta annon lopettamiseen on 8 tuntia, josta enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä. Herkkä valolle. Ei saa jäätyä.	Jos laimennettua liuosta on säilytetty jääkaapissa (2–8 °C), ota se huoneenlämpöön (20–25 °C) noin 1 tunniksi ennen antoa. Anna laimennettu liuos 1 tunnin infuusiona nopeudella 50 ml/h huoneenlämmössä (20–25 °C). Herkkä valolle.

^a Enintään 4 tuntia käyttökuntoon saattamisen ja laimentamisen välillä.

Hävittäminen

BESPONSA on tarkoitettu vain kerta-antoon.

Käyttämätön lääkevalmiste tai jäte on hävitettävä paikallisten vaatimusten mukaisesti.

7. MYYNTILUVAN HALTIJA

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

8. MYYNTILUVAN NUMERO(T)

EU/1/17/1200/001

9. MYYNTILUVAN MYÖNTÄMISPÄIVÄMÄÄRÄ/UUDISTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

Myyntiluvan myöntämisen päivämäärä: 29. kesäkuuta 2017

10. TEKSTIN MUUTTAMISPÄIVÄMÄÄRÄ

29.11.2019

Lisätietoa tästä lääkevalmisteesta on Euroopan lääkeviraston verkkosivulla
<http://www.ema.europa.eu/>.