

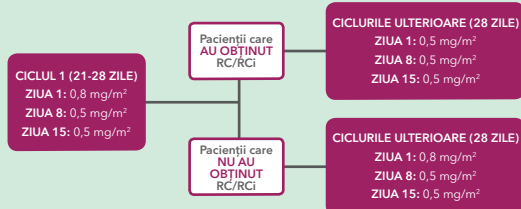
INDICAȚIE

BESPONSA este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22. Pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat.¹

▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate.

BESPONSA se administrează în perfuzie cu durată de 1 oră în cicluri de 21 sau 28 de zile¹

Schema de tratament¹



La pacienții eligibili pentru TCSH¹

- Durata recomandată a tratamentului este de **două cicluri**
- Al treilea ciclu** poate fi luat în considerare la pacienții care nu obțin CR sau CRi și negativarea MRD după două cicluri

La pacienții neeligibili pentru TCSH¹

- Pot fi administrate cicluri suplimentare de tratament, până la **maximum șase cicluri**

Pacienții care nu obțin CR sau CRi în decurs de trei cicluri trebuie să **întrerupă tratamentul**¹

INO-VATE a fost un studiu de fază III care a evaluat eficacitatea și siguranța BESPONSA față de terapia standard în LAL recidivată sau refractară cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) sau negativ (Ph-).^{1,2}

Eficacitate

ITT218	BESPONSA (n=109)	Terapie standard (n=109)	Valoarea P HR [97,5% CI]
CR/CRi ² n (%) [95% CI]	88 (80,7) [72,1-87,7]	32 (29,4) [21,0-38,8]	<0,001 51,4 [38,4-64,3]
Negativarea MRD ² n (%) [95% CI]	69/88 (78,4) [68,4-86,5]	9/32 (28,1) [13,7-46,7]	<0,001 50,3 [29,9-70,6]

ITT326	BESPONSA (n=164)	Terapie standard (n=162)	Valoarea P HR [97,5% CI]
mOS ¹ mo [95% CI]	7,7 [6,0-9,2]	6,2 [4,7-8,3]	0,04 0,77 [0,58-1,03]
OS la 2 ani ³ % [95% CI]	23 [16,7-29,6]	10 [5,7-15,5]	
mPFS ¹ mo [95% CI]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]	<0,001 0,45 [0,34-0,61]
Rata de TCSH ¹ n (%)	79 (48,2)	36 (22,2)	

Siguranța²

EA de orice cauză care au apărut în studiul INO-VATE*

EA de orice cauză cu incidență ≥20% care au apărut în oricare din brațele populației de siguranță (în orice ciclu de tratament), prezentate în ordinea descrescătoare a frecvenței totale din brațele de tratament

Orice EA, n (%)	BESPONSA (n=139)		SC (n=120)	
	Toate gradele, %	Grad ≥3, %	Toate gradele, %	Grad ≥3, %
Trombocitopenie	45	37	61	59
Neutropenie	48	46	44	42
Anemie	30	19	53	40
Greață	32	2	47	0
Neutropenie febrilă	27	24	52	49
Pirexie	27	4	43	5
Leucopenie	27	25	39	39
Diaree	18	1	40	1
Cefalee	28	1	28	0
Limfopenie	17	16	28	28
Vărsături	17	1	23	0
Constipație	17	0	33	0
Fatigabilitate	22	3	14	2
Creșterea AST	20	5	10	3
Durere abdominală	14	2	17	1

Adaptat după Kantarjian HM et al. 2016 (Supplementary Appendix)²

*Datele reprezintă populația de siguranță (termenul limită de colectare a datelor a fost 2 octombrie 2014); EA au fost clasificate conform criteriilor National Cancer Institute

Criteriile de terminologie comună pentru evenimente adverse versiunea 3.0 (Common Terminology Criteria for Adverse Events version 3.0)

Boala hepatică veno-ocluzivă/sindromul obstructiv sinusoidal (BVO/SOS)¹

BESPONSA a crescut semnificativ riscul de BVO/SOS, peste cel al regimului chimioterapic standard la această populație de pacienți. Acest risc a fost mai evident la pacienții care au fost supuși ulterior TCSH.

- BVO/SOS a fost raportat la 23/164 (14%) dintre pacienții care au primit BESPONSA în timpul sau după tratament sau după un TCSH după încheierea tratamentului
- BVO/SOS a fost raportat la 5/164 (3%) dintre pacienții în cursul tratamentului cu BESPONSA sau în decursul urmăririi, fără să fi intervenit vreun TCSH (doi din acești cinci pacienți primiseră un TCSH înainte de tratamentul cu BESPONSA)
- BVO/SOS a fost raportat la 18/79 (23%) dintre pacienții tratați cu BESPONSA care au beneficiat de TCSH
- 5/18 evenimente BVO/SOS care au avut loc după TCSH au fost letale

Managementul BVO/SOS:¹

- BESPONSA este contraindicat la:
 - Pacienți care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe.
 - Pacienți cu boală hepatică gravă, în curs (de exemplu, ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă).
- Trebuie evitată utilizarea regimului de condiționare a TCSH ce conține 2 agenți alchilanți. Raportul beneficiu/risc trebuie evaluat cu atenție înainte de administrarea BESPONSA la pacienții la care utilizarea viitoare a regimului de condiționare a TCSH ce conține 2 agenți alchilanți este probabil inevitabilă.
- Din cauza riscului de BVO/SOS, pentru pacienții care urmează să suporte o procedură de TCSH, durata de tratament recomandată cu BESPONSA este de 2 cicluri; un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin CR sau CRi și negativarea MRD după 2 cicluri.
- Semnele și simptomele de BVO/SOS trebuie monitorizate cu atenție la toți pacienții, în special după TCSH.
- Tratamentul trebuie întrerupt permanent dacă apare BVO/SOS. Dacă apare BVO/SOS severă, pacientul trebuie tratat în conformitate cu practica medicală standard.

CR (complete remission), remisiune completă; CRi, remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă; TCSH, transplant de celule stem hematopoietice; MRD (minimal residual disease), boală minimă reziduală; HR, hazard ratio; CI, interval de încredere (confidence interval); mOS, mediana supraviețuirii generale; OS, supraviețuirea generală; mPFS, mediana supraviețuirii fără progresia bolii; EA, evenimente adverse; AST, aspartat aminotransferaza

BESPONSA 1 mg pulbere pentru concentrat pentru soluție perfuzabilă. ▼ Acest medicament face obiectul unei monitorizări suplimentare. Acest lucru va permite identificarea rapidă de noi informații referitoare la siguranță. Profesioniștii din domeniul sănătății sunt rugați să raporteze orice reacții adverse suspectate. **Compoziția calitativă și cantitativă:** Fiecare flacon conține inotuzumab ozogamicin 1 mg. După reconstituire, 1 ml soluție conține inotuzumab ozogamicin 0,25 mg. **Indicații terapeutice:** BESPONSA este indicat ca monoterapie pentru tratamentul adulților cu leucemie acută limfoblastică recidivată sau refractară (LAL) cu precursori de celule B pozitive pentru CD22. Pentru pacienții adulți cu LAL cu precursori de celule B cu cromozom Philadelphia pozitiv (Ph+) recidivată sau refractară, la care tratamentul cu cel puțin un inhibitor de tirozin-kinază (ITK) să fi eșuat. **Doze și mod de administrare:** BESPONSA trebuie administrat sub supravegherea unui medic cu experiență în utilizarea terapiei pentru cancer și într-un mediu în care sunt disponibile imediat echipamente complete de resuscitare. Atunci când se ia în considerare utilizarea BESPONSA ca tratament pentru LAL cu celule B recidivată sau refractară, înainte de inițierea tratamentului este necesar un nivel de referință al pozitivității CD22 > 0% utilizând o metodă de dozare validată și sensibilă. Se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic înainte de doză. Pacienții trebuie ținuti sub observație în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru simptome ale reacțiilor legate de perfuzare. BESPONSA trebuie administrat în cicluri de 3 până la 4 săptămâni. Pentru pacienții care urmează o procedură de transplant de celule stem hematopoietice (TCSH), durata recomandată a tratamentului este de 2 cicluri. Un al treilea ciclu poate fi luat în considerare pentru acei pacienți care nu obțin o remisiune completă (RC) sau remisiune completă cu recuperare hematologică incompletă (RCi) și negativarea bolii minime reziduale (BMR) după 2 cicluri. Pentru pacienții care nu urmează o procedură de TCSH se pot administra maximum 6 cicluri. Toți pacienții care nu obțin RC/RCi pe parcursul a 3 cicluri trebuie să întrerupă tratamentul. Pentru primul ciclu, doza totală recomandată de BESPONSA pentru toți pacienții este de 1,8 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²). Ciclul 1 are o durată de 3 săptămâni, dar poate fi extins până la o durată de 4 săptămâni dacă pacientul obține o RC sau RCi și/sau pentru a permite recuperarea după toxicitate. Pentru ciclurile ulterioare, doza totală recomandată de BESPONSA este de 1,5 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) pentru pacienții care obțin o RC/RCi sau de 1,8 mg/m² pe ciclu, administrată ca 3 doze divizate, în zilele 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) și 15 (0,5 mg/m²) pentru pacienții care nu obțin o RC/RCi. Ciclurile ulterioare au o durată de 4 săptămâni. Modificarea dozei de BESPONSA poate fi necesară pe baza siguranței și toleranței individuale. Gestionarea unor reacții adverse la medicament poate necesita întreruperea dozării și/sau reduceri ale dozei sau întreruperea permanentă a BESPONSA. Dacă doza este redusă datorită toxicității legate de BESPONSA, doza nu trebuie crescută din nou. BESPONSA se administrează pe cale intravenoasă. Perfuzia trebuie administrată pe durata unei ore. BESPONSA trebuie reconstituit și diluat înainte de administrare. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale pe baza vârstei. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienți cu insuficiență hepatică definită prin bilirubina totală $\leq 1,5 \times$ limita superioară a normalului (LSN) și aspartat aminotransferaza (AST)/alanin aminotransferaza (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN. Nu este necesară ajustarea dozei inițiale la pacienți cu insuficiență renală ușoară, moderată sau severă. Siguranța și eficacitatea BESPONSA nu au fost studiate la pacienți cu insuficiență renală în stadiu terminal. Siguranța și eficacitatea BESPONSA la copiii cu vârsta cuprinsă între 0 și <18 ani nu au fost stabilite. **Contraindicații:** Hipersensibilitate la substanța activă sau la oricare dintre excipienți. Pacienți care au experimentat anterior sau în prezent boală hepatică veno-ocluzivă/sindrom obstructiv sinusoidal (BVO/SOS) confirmate, severe. Pacienți cu boală hepatică gravă, în curs (de exemplu, ciroză, hiperplazie regenerativă nodulară, hepatită activă). **Atenționări și precauții speciale pentru utilizare:** La pacienții cu LAL recidivată sau refractară cărora li s-a administrat BESPONSA au fost raportate hepatotoxicitate, inclusiv BVO/SOS hepatic(ă) sever(ă), care pune viața în pericol și care, uneori a fost letală. La pacienții la care bilirubina serică este $\geq$ LSN înainte de TCSH, TCSH după tratamentul cu BESPONSA trebuie efectuat numai după ce se evaluează cu atenție raportul beneficiu/risc. Trebuie acordată o atenție deosebită înainte de administrarea BESPONSA la pacienții care au avut un TCSH anterior. Pacienții cu un istoric de boală hepatică trebuie să fie evaluați cu atenție înainte de tratamentul cu BESPONSA pentru a exclude boala hepatică gravă, în curs. Semnele și simptomele de BVO/SOS trebuie monitorizate cu atenție la toți pacienții, în special după TCSH. Semnele pot include creșteri ale bilirubinei totale, hepatomegalie (care poate fi dureroasă), creștere rapidă în greutate și ascită. La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate neutropenie, trombocitopenie, anemie, leucopenie, neutropenie febrilă, limfopenie și pancitopenie, unele dintre acestea punând viața în pericol. Înainte de fiecare doză de BESPONSA trebuie monitorizată hemoleucograma completă, iar în timpul tratamentului trebuie monitorizate semnele și simptomele de infecție, sângerare/hemoragie și alte efecte ale mielosupresiei. La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate reacții legate de perfuzie. Înainte de dozare se recomandă premedicația cu un corticosteroid, antipiretic și antihistaminic. Pacienții trebuie monitorizați cu atenție în timpul și pentru cel puțin 1 oră după terminarea perfuziei, pentru potențialul debut al reacțiilor legate de perfuzie, inclusiv simptome cum sunt hipotensiune arterială, bufeuri sau probleme respiratorii. La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin a fost raportat SLT, care poate pune viața în pericol sau poate fi letal. BESPONSA trebuie administrat cu precauție la pacienții care au avut în antecedente prelungirea intervalului QT sau au predispoziție la aceasta, care iau medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT și la pacienții cu tulburări electrolitice. La pacienții cărora li s-a administrat inotuzumab ozogamicin au fost raportate creșteri ale amilazei și lipazei. Siguranța imunizării cu vaccinuri cu virusuri vii în timpul sau după tratamentul cu BESPONSA nu a fost studiată. Vaccinarea cu vaccinuri cu virusuri vii nu este recomandată pentru cel puțin 2 săptămâni înainte de începerea tratamentului cu BESPONSA, în timpul tratamentului și până la recuperarea limfocitelor B după ultimul ciclu de tratament. **Interacțiuni cu alte medicamente și alte forme de interacțiune:** Nu au fost efectuate studii clinice formale privind interacțiunea cu alte medicamente. Pe baza datelor in vitro, este puțin probabil ca administrarea concomitentă de inotuzumab ozogamicin cu inhibitori sau inductori ai enzimelor care metabolizează medicamente (CYP sau UGT). Trebuie evaluată cu atenție utilizarea concomitentă de inotuzumab ozogamicin cu medicamente cunoscute a prelungi intervalul QT sau care induc torsada vârfurilor. **Fertilitatea, sarcina și alăptarea:** Femeile aflate la vârsta fertilă trebuie să evite să rămână gravide în timp ce li se administrează BESPONSA. Femeile trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu BESPONSA și timp de cel puțin 8 luni după ultima doză. Bărbații cu parteneri de sex feminin aflate la vârsta fertilă trebuie să utilizeze măsuri contraceptive eficiente în timpul tratamentului cu BESPONSA și timp de cel puțin 5 luni după ultima doză. Nu există date despre femeile gravide care utilizează inotuzumab ozogamicin. Pe baza rezultatelor de siguranță non-clinică, inotuzumab ozogamicin poate provoca afectare embrio fetală atunci când este administrat unei femei gravide. Studiile efectuate la animale au evidențiat efecte toxice asupra funcției de reproducere. Datorită potențialului pentru reacții adverse asupra copiilor alăptați, femeile nu trebuie să alăpteze în timpul tratamentului cu BESPONSA și timp de cel puțin 2 luni după doza finală. Pe baza rezultatelor non-clinice, fertilitatea masculină și feminină poate fi periclitată de tratamentul cu inotuzumab ozogamicin. **Efecte asupra capacității de a conduce vehicule și de a folosi utilaje:** BESPONSA are influență moderată asupra capacității de a conduce vehicule sau de a folosi utilaje. Pacienții pot prezenta fatigabilitate. **Reacții adverse:** Cele mai frecvente ($\geq 20\%$) reacții adverse au fost trombocitopenie (51%), neutropenie (49%), infecții (48%), anemie (36%), leucopenie (35%), fatigabilitate (35%), hemoragie (33%), pirexie (32%), greață (31%), cefalee (28%), neutropenie febrilă (26%), creștere a transaminazelor (26%), durere abdominală (23%), creștere a gama-glutamyltransferazei (21%) și hiperbilirubinemie (21%). Cele mai frecvente ($\geq 2\%$) reacții adverse grave au fost infecții (23%), neutropenie febrilă (11%), hemoragie (5%), durere abdominală (3%), pirexie (3%), BVO/SOS (2%) și fatigabilitate (2%). **Supradozaj:** Supradozele pot conduce la reacții adverse care sunt în concordanță cu reacțiile observate la doza terapeutică recomandată. În eventualitatea unei supradoze, perfuzia trebuie întreruptă temporar, iar pacienții trebuie monitorizați pentru toxicitățile hepatice și hematologice. **Excipienți:** zaharoză, polisorbit 80, clorură de sodiu, trometamină. **Precauții speciale pentru păstrare:** A se păstra la frigider (2°C - 8°C). A nu se congela. A se păstra în cutia originală pentru a fi protejat de lumină. **Data primei autorizări:** Iunie 2017. **Data ultimei revizuirii:** Mai 2021. Acest medicament se eliberează numai cu prescripție medicală (PR). Pentru informații complete de prescriere consultați Rezumatul caracteristicilor produsului.