

ЗАТВЕРДЖЕНО
Наказ Міністерства охорони

здоров'я України

15.12.2022 № 2558

Реєстраційне посвідчення

№ UA/19782/01/01

ІНСТРУКЦІЯ
для медичного застосування лікарського засобу
БЕСПОНЗА
(BESPONSA)

Склад:

діюча речовина: inotuzumab;

1 флакон містить 0,9 мг інотузумабу озогаміцину;

допоміжні речовини: сахароза, полісорбат 80, натрію хлорид, трометамін.

Лікарська форма. Порошок ліофілізований для розчину для інфузій.

Основні фізико-хімічні властивості: ліофілізована маса або порошок від білого до майже білого кольору.

Фармакотерапевтична група.

Антинеопластичні засоби. Моноклональні антитіла.

Код АТХ: L01X C26.

Фармакологічні властивості.

Інотузумаб озогаміцин являє собою кон'югат антитіла до антигену CD22 з лікарським засобом (ADC), що складається із 3 компонентів: 1) антитіло до антигену CD22 людини, рекомбінантний гуманізований імуноглобулін класу G підтипу 4 (IgG4), каппа-антитіло інотузумаб; 2) N-ацетил-гамма-каліхеаміцин, що індукує дволанцюгові розриви ДНК; 3) лінкер, що розщеплюється кислотою, яка складається з продукту конденсації 4-(4'-ацетилфенокси)-бутанової кислоти (AcBut) і 3-метил-3-меркаптобутангідрозиду (відомого як диметилгідрозид), який ковалентно приєднує N-ацетил-гамма-каліхеаміцин до інотузумабу.

Молекулярна маса інотузумабу озогаміцину становить приблизно 160 кДа. Кількість кон'югованих молекул каліхеаміцину на молекулу інотузумабу варіюється від 2 до 8 із середнім вмістом 6 молекул. Інотузумаб озогаміцин виробляється шляхом хімічної кон'югації антитіла та компонентів невеликих молекул. Антитіло виробляється клітинами ссавців (ячники китайського хом'яка), а напівсинтетична похідна каліхеаміцину виробляється шляхом мікробної ферментації з подальшою синтетичною модифікацією.

Механізм дії

Інотузумаб озогаміцин являє собою кон'югат антитіла до антигену CD22 з лікарським засобом (ADC). Інотузумаб розпізнає антиген CD22 людини. Невелика молекула N-ацетил-гамма-каліхеаміцин — цитотоксичний засіб, ковалентно зв'язаний з антитілом за допомогою лінкера. Результати доклінічних досліджень вказують на те, що протипухлинна активність інотузумабу озогаміцину обумовлена зв'язуванням ADC з пухлинними клітинами, що експресують антиген CD22, з подальшою інтерналізацією комплексу ADC-CD22, а також внутрішньоклітинним вивільненням N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозиду через гідролітичне розщеплення лінкера. Активація N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозиду спричиняє індукцію дволанцюгових розривів ДНК з подальшою індукцією зупинки клітинного циклу та апоптичної загибелі клітин.

Фармакодинаміка

Під час періоду лікування фармакодинамічна відповідь на препарат Беспонза характеризувалася виснаженням популяції CD22-позитивних лейкозних бластів.

Кардіоелектрофізіологія

У рандомізованому клінічному дослідженні за участю пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ), подовження інтервалу QTcF ≥ 60 мсек від вихідного рівня було зареєстроване в 4/162 пацієнтів (3 %) у групі препарату Беспонза та в 3/124 пацієнтів (2 %) у групі хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника. Випадків подовження інтервалу QTcF > 500 мсек серед пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, зареєстровано не було, у групі хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника, був зареєстрований один такий випадок (1/124 пацієнтів (1 %)). Аналіз центральної тенденції зміни інтервалу QTcF від вихідного рівня показав, що найвищий середній показник (верхня межа двостороннього 90%-вого ДІ) для QTcF становив 15,3 (21,1) мсек. Цей показник був зареєстрований у групі препарату Беспонза на першій годині дня 1 циклу 4 (див. розділ «Особливості застосування»).

Клінічні дослідження

Пацієнти з рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ – INO-VATE ALL

Безпеку та ефективність препарату Беспонза оцінювали в рандомізованому (1 : 1) відкритому міжнародному багатоцентровому дослідженні INO-VATE ALL (NCT01564784) за участю пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ. Пацієнтів стратифікували при рандомізації за тривалістю першої ремісії (< 12 місяців або ≥ 12 місяців), терапією «порятунку» (терапія «порятунку» 1 або 2), а також за віком пацієнта на момент рандомізації (< 55 або ≥ 55 років). Пацієнти вважалися такими, які відповідають критеріям для участі в дослідженні, коли вік становив ≥ 18 років, а також був наявний позитивний або негативний за філадельфійською хромосомою рецидивуючий або рефрактерний В-клітинний ГЛЛ із клітин-попередників. Усі пацієнти повинні були мати рівень бластів кісткового мозку $\geq 5\%$ та отримати 1 або 2 попередні схеми індукційної хіміотерапії з приводу ГЛЛ. У пацієнтів із позитивним за філадельфійською хромосомою рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним ГЛЛ із клітин-попередників повинна була бути проведена принаймні одна стандартна хіміотерапія та терапія одним інгібітором тирозинкінази без відповіді. У таблиці 2 наведено схему введення препарату, що використовували для лікування пацієнтів.

Серед усіх 326 пацієнтів, які були рандомізовані для отримання препарату Беспонза (N = 164) або хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника (N = 162), 215 пацієнтів (66 %) отримали 1 попередню схему лікування ГЛЛ, а 108 пацієнтів (33 %) отримали 2 попередні схеми лікування ГЛЛ. Медіанний вік становив 47 років (діапазон: 18–79 років), у 276 пацієнтів (85 %) був негативний за філадельфійською хромосомою ГЛЛ, у 206 пацієнтів (63 %) тривалість першої ремісії становила < 12 місяців і 55 пацієнтів (17 %) перенесли ТГСК до початку отримання препарату Беспонза або хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника. Пацієнтів розподіляли на дві групи так, щоб обидві групи були збалансовані за характеристиками вихідного рівня та статусом захворювання.

Усі пацієнти, які підлягали оцінці, мали В-клітинний ГЛЛ із клітин-попередників з експресією CD22, водночас в $\geq 90\%$ пацієнтів, які підлягали оцінці, було виявлено $\geq 70\%$ CD22-позитивних лейкозних бластів до початку лікування, що визначалося в центральній лабораторії за допомогою проточної цитометрії.

Ефективність препарату Беспонза визначали з огляду на показник повної ремісії (ПР), тривалість ПР, а також частку ПР із негативним показником мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) ($< 1 \times 10^{-4}$ клітин кісткового мозку з ядрами за допомогою проточної цитометрії) у перших 218 рандомізованих пацієнтів. Показники ПР, тривалості ремісії (ТР) і МРХ у перших 218 рандомізованих пацієнтів відповідали цим показникам у інших 326 рандомізованих пацієнтів.

Серед перших 218 рандомізованих пацієнтів у групі препарату Беспонза ПР/ПРн у циклах 1 та 2 досягли 64/88 (73 %) і 21/88 (24 %) пацієнтів із відповіддю згідно з ЕАС, відповідно, у групі хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника, ПР/ПРн у циклах 1 та 2 досягли 29/32 (91 %) і 1/32 (3 %) пацієнтів із відповіддю згідно з ЕАС.

У таблиці 1 наведено результати щодо ефективності, отримані в цьому дослідженні.

Таблиця 1. Результати щодо ефективності, що були зареєстровані в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним ГЛЛ із клітин-попередників, які отримували препарат Беспонза або хіміотерапію, обрану на розсуд дослідника (FLAG, MXN/Ara-C або HIDAC)

	ПР ^a		ПРн ^b		ПР/ПРн ^{a,b}	
	Беспонза (N = 109)	HIDAC, FLAG або MXN/Ara-C (N = 109)	Беспонза (N = 109)	HIDAC, FLAG або MXN/Ara-C (N = 109)	Беспонза (N = 109)	HIDAC, FLAG або MXN/Ara-C (N = 109)
Пацієнти з відповіддю (ПР/ПРн)						
n (%)	39 (35,8)	19 (17,4)	49 (45,0)	13 (11,9)	88 (80,7)	32 (29,4)
[95%-вий ДІ]	[26,8–45,5]	[10,8–25,9]	[35,4–54,8]	[6,5–19,5]	[72,1–87,7]	[21,0–38,8]
p-значення ^b						< 0,0001
ТР ^г						
N	39	18	45	14	84	32
Медіана, міс.	8,0	4,9	4,6	2,9	5,4	3,5
[95%-вий ДІ]	[4,9–10,4]	[2,9–7,2]	[3,7–5,7]	[0,6–5,7]	[4,2–8,0]	[2,9–6,6]
Негативний показник МРЗ ^а						
n	35	6	34	3	69	9
Частота ^с (%)	35/39 (89,7)	6/19 (31,6)	34/49 (69,4)	3/13 (23,1)	69/88 (78,4)	9/32 (28,1)
[95%-вий ДІ]	[75,8–97,1]	[12,6–56,6]	[54,6–81,7]	[5,0–53,8]	[68,4–86,5]	[13,7–46,7]

Скорочення: ДІ — довірчий інтервал; ПР — повна ремісія; ПРн — повна ремісія з неповним гематологічним відновленням; ТР — тривалість ремісії; ЕАС — Комітет з експертної оцінки кінцевих точок; FLAG — флударабін + цитарабін + гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор; HIDAC — цитарабін у високих дозах; ВР — відношення ризиків; МРХ — вимірюване залишкове захворювання; MXN/AraC — мітоксантрон + цитарабін; N/n — кількість пацієнтів; ЗВ — загальна виживаність; ВВП — виживаність без прогресування.

^a ПР за оцінкою ЕАС визначається як кількість бластів у кістковому мозку < 5 % та відсутність лейкозних бластів у периферичній крові, повне відновлення показників периферичної крові (тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ і АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$) і зникнення екстрамедулярного захворювання.

^b ПРн за оцінкою ЕАС визначається як кількість бластів у кістковому мозку < 5 % та відсутність лейкозних бластів у периферичній крові, відновлення показників периферичної крові (тромбоцити < $100 \times 10^9/\text{л}$ та (або) АКН < $1 \times 10^9/\text{л}$) і зникнення екстрамедулярного захворювання.

^в Одностороннє р-значення, розраховане за критерієм хі-квадрату.

^г ТР, визначена в більш пізній момент завершення збору даних, ніж ПР/ПРн, визначали для пацієнтів, які досягли ПР/ПРн за оцінкою дослідника, як час з моменту реєстрації першої відповіді ПР^a або ПР^г за оцінкою дослідника до моменту явища ВВП або дати цензурування, якщо жодних явищ ВВП не було зареєстровано.

^а Негативний показник МРХ визначали за допомогою проточної цитометрії, якщо кількість лейкозних клітин становила < 1×10^{-4} (< 0,01 %) від клітин кісткового мозку з ядрами.

^с Частота визначалася як кількість пацієнтів, які досягли негативного показника МРХ, поділена на кількість пацієнтів, які досягли показника ПР/ПРн за оцінкою ЕАС.

Серед перших 218 рандомізованих пацієнтів за оцінкою ЕАС у групі препарату Беспонза 32/109 пацієнтів (29 %) досягли повної ремісії з неповним гематологічним відновленням (ПРн; що визначалася як рівень бластів у кістковому мозку < 5 %, АКН > $0,5 \times 10^9/\text{л}$ і кількість тромбоцитів > $50 \times 10^9/\text{л}$, але не відповідала критеріям повного відновлення за всіма показниками периферичної крові) проти 6/109 пацієнтів (6 %) у групі хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника, та в групі препарату Беспонза 71/109 пацієнтів (65 %) досягли ПР/ПРн проти 25/109 пацієнтів (23 %) у групі хіміотерапії, обраної на розсуд дослідника.

У цілому ТГСК після лікування проводилася в 79/164 пацієнтів (48 %) у групі препарату Беспонза та в 35/162 пацієнтів (22 %) у групі хіміотерапії, яка обиралася на розсуд дослідника.

Фармакокінетика

Середнє значення C_{max} інотузумабу озогаміцину становило 308 нг/мл. Середнє змодельоване загальне значення АUC на цикл становило 100 000 нг•год/мл. У пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ вплив у рівноважному стані було досягнуто до циклу 4. Після багаторазового введення препарату до циклу 4 відмічено 5,3-кратне накопичення інотузумабу озогаміцину.

Розподіл

N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид приблизно на 97 % зв'язується з білками плазми людини *in vitro*. У людини загальний обсяг розподілу інотузумабу озогаміцину становив приблизно 12 л.

Виведення

Фармакокінетика інотузумабу озогаміцину була добре описана двокомпаратментною моделлю з лінійними та залежними від часу компонентами кліренсу. У 234 пацієнтів з рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ кліренс інотузумабу озогаміцину в рівноважному стані становив 0,0333 л/год, а кінцевий період напіввиведення ($T_{1/2}$) становив 12,3 дня. Після багаторазового введення препарату до циклу 4 відмічено 5,3-кратне накопичення інотузумабу озогаміцину.

Метаболізм

In vitro N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид переважно метаболізувався шляхом неферментного розщеплення. У людини сироваткові рівні N-ацетил-гамма-каліхеаміцину диметилгідрозиду зазвичай знаходилися нижче межі кількісного визначення.

Особливі групи пацієнтів

Вплив внутрішніх факторів на фармакокінетику інотузумабу озогаміцину оцінювали за допомогою популяційного фармакокінетичного аналізу (якщо не було інших вимог). Вік (від 18 до 92 років), стать і расова приналежність (азіати та неазіати (європеїдна раса, негроїдна раса, раса не встановлена)) не мали клінічно значущого впливу на фармакокінетику інотузумабу озогаміцину. Було виявлено, що площа поверхні тіла значним чином впливає на розподіл інотузумабу озогаміцину. Дози препарату Беспонза визначали з огляду на площу поверхні тіла (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Пацієнти з порушенням функції нирок

Кліренс інотузумабу озогаміцину в пацієнтів з порушенням функції нирок легкого ступеня (кліренс креатиніну (CL_{cr} ; на основі формули Кокрофта — Голта) 60–89 мл/хв; $n = 237$), порушенням функції нирок помірного ступеня (CL_{cr} 30–59 мл/хв; $n = 122$), або порушенням функції нирок тяжкого ступеня (CL_{cr} 15–29 мл/хв; $n = 4$) був подібним до показників кліренсу в пацієнтів із нормальною функцією нирок ($CL_{cr} \geq 90$ мл/хв; $n = 402$). Безпека та ефективність інотузумабу озогаміцину в пацієнтів із термінальною стадією ниркової недостатності, які перебувають на гемодіалізі (або ні), не були встановлені.

Пацієнти з порушеннями функції печінки

Кліренс інотузумабу озогаміцину в пацієнтів із порушенням функції печінки легкого ступеня (рівень загального білірубину \leq ВМН, а рівень АСТ $>$ ВМН, або рівень загального білірубину $> 1,0$ – $1,5 \times$ ВМН і будь-який показник рівня АСТ; $n = 150$) був подібним до кліренсу в пацієнтів із нормальною функцією печінки (рівень загального білірубину/АСТ \leq ВМН; $n = 611$). Даних щодо пацієнтів із порушенням функції печінки помірного та тяжкого ступеня (рівень загального білірубину $> 1,5$ ВМН) недостатньо.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами

In vitro

Вплив метаболічних шляхів і комплексів транспортерів на препарат Беспонза

N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид – це субстрат Р-глікопротеїну (Р-gp).

Вплив препарату Беспонза на метаболічні шляхи та комплекси транспортерів

У клінічно значущих концентраціях N-ацетил-гамма-каліхеаміцин диметилгідрозид мав низький потенціал зазначених нижче взаємодій:

- *Інгібування ферментів цитохрому P450 (CYP 450):* CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4/5;
- *Індукція ферментів цитохрому CYP450:* CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4;
- *Інгібування ферментів уридиндифосфат-глюкуронілтрансферази (УДФ-ГТ):* UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 та UGT2B7;
- *Інгібування транспортерів лікарських засобів:* Р-gp, білок резистентності раку молочної залози (BCRP), транспортери органічних аніонів (OAT)1 та OAT3, транспортер органічних катіонів (OCT)2, транспортні поліпептиди органічних аніонів (OATP)1B1 та OATP1B3.

У клінічно значущих концентраціях інотузумаб озогаміцин мав низький потенціал зазначених нижче взаємодій:

- *Інгібування ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 і CYP3A4/5;*
- *Індукція ферментів цитохрому CYP450: CYP1A2, CYP2B6 і CYP3A4.*

Клінічні характеристики.

Показання.

Препарат Беспонза показаний для лікування дорослих пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним гострим лімфобластним лейкозом (ГЛЛ) із клітин-попередників.

Протипоказання.

Відсутні.

Особливі заходи безпеки.

Беспонза – цитотоксичний препарат. Слід дотримуватися застосовних особливих процедур поводження з препаратом і його утилізації.

Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій.

Препарати, що подовжують інтервал QT

При одночасному застосуванні Беспонза та препаратів, що подовжують інтервал QT або спричиняють веретеноподібну шлуночкову пароксизмальну тахікардію, може підвищуватися ризик клінічно значущого подовження інтервалу QTc (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Під час лікування препаратом Беспонза припиніть супутнє лікування або перейдіть на інші препарати, що не подовжують інтервал QT/QTc. Коли не можна уникнути супутнього застосування з лікарськими засобами, які подовжують інтервал QT/QTc, необхідно виконати ЕКГ і визначити рівень електролітів до початку лікування, після початку застосування будь-якого лікарського засобу, що подовжує інтервал QTc, а також періодично повторювати ці обстеження за клінічними показаннями під час лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

Особливості застосування.

Гепатотоксичність, зокрема венооклюзивна хвороба (ВОХ) печінки (також відома як «синдром синусоїдальної обструкції»)

У дослідженні INO-VATE ALL гепатотоксичність, зокрема ВОХ тяжкого ступеня, ВОХ, що становить загрозу для життя та в деяких випадках летальна ВОХ печінки, була виявлена під час або після лікування або після ТГСК після завершення лікування у 23/164 пацієнтів (14 %) у групі Беспонза. Випадки ВОХ реєструвалися протягом 56 днів після введення останньої дози препарату або під час подальшого спостереження без проведення ТГСК. Медіанний час від переходу на ТГСК до виникнення ВОХ становив 15 днів (діапазон: 3–57 днів). ВОХ була зареєстрована у 18/79 пацієнтів (23 %), які отримували препарат Беспонза, та яким надалі була проведена ТГСК, а також серед усіх 164 пацієнтів, які отримували лікування, ВОХ була зареєстрована у 5/164 пацієнтів (3 %) під час лікування препаратом Беспонза або під час подальшого спостереження без проведення ТГСК.

Більш високий ризик ВОХ спостерігався в пацієнтів, які пройшли ТГСК після лікування препаратом Беспонза; у пацієнтів, для яких використовувалася режим кондиціонування перед ТГСК, що включає застосування 2 алкілювальних препаратів (наприклад, бусульфану в комбінації з іншими алкілювальними препаратами) та останнім перед ТГСК вимірюваним рівнем білірубіну, що дорівнює або перевищує ВМН, спостерігався (значущий рівень кореляції) підвищений ризик ВОХ. Іншими факторами ризику ВОХ у пацієнтів, які отримували лікування препаратом Беспонза, були такі: наявні або перенесені захворювання печінки, перенесена ТГСК, більш старший вік, подальше застосування терапії «порятунку» та більша кількість циклів лікування. У пацієнтів, у яких у минулому спостерігалася ВОХ або є серйозні захворювання печінки (наприклад, цироз, вузлова регенеративна гіперплазія, активний гепатит), може бути підвищений ризик погіршення перебігу захворювання печінки, зокрема розвитку ВОХ після лікування препаратом Беспонза.

Потрібен ретельний моніторинг на наявність ознак і симптомів ВОХ; вони можуть включати підвищення рівня загального білірубину, гепатомегалію (може супроводжуватися болісним синдромом), швидкий набір маси тіла та асцит. У зв'язку з ризиком розвитку ВОХ для пацієнтів, яким планується виконання ТГСК, рекомендована тривалість лікування препаратом Беспонза становить 2 цикли; третій цикл терапії може бути призначений тим пацієнтам, у яких не було досягнуто ПР або ПРН та не досягнуто негативного показника МРЗ після 2-го циклу (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). У пацієнтів, яким надалі виконуватиметься ТГСК, рекомендується ретельно контролювати біохімічні показники функції печінки протягом першого місяця після ТГСК, а потім рідше, згідно зі стандартною медичною практикою.

В дослідженні INO-VATE ALL у пацієнтів спостерігалось підвищення рівня біохімічних показників функції печінки. Підвищення рівня АСТ, АЛТ і загального білірубину 3-го/4-го ступеня було зареєстровано в 7/160 (4 %), 7/161 (4 %) і 8/161 (5 %) пацієнтів, відповідно.

У всіх пацієнтів слід здійснювати моніторинг біохімічних показників функції печінки, зокрема АСТ, АЛТ, загального білірубину та лужної фосфатази, до та після введення кожної дози препарату Беспонза. При підвищенні рівня біохімічних показників функції печінки може знадобитися переривання введення, зниження дози або повне припинення лікування препаратом Беспонза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Підвищений ризик безрецидивної смертності після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин

У дослідженні INO-VATE ALL у пацієнтів, які отримували препарат Беспонза показник безрецидивної смертності після ТГСК був вищим, ніж у групі хіміотерапії, яка обиралася на розсуд дослідника, що призвело до більш високого показника смертності після ТГСК на день 100.

У цілому ТГСК після лікування проводилася в 79/164 пацієнтів (48 %) у групі препарату Беспонза та в 35/162 пацієнтів (22 %) у групі хіміотерапії, яка обиралася на розсуд дослідника. Показник безрецидивної смертності після ТГСК становив 31/79 (39 %) і 8/35 (23 %) у групі препарату Беспонза та в групі хіміотерапії, яка обиралася на розсуд дослідника, відповідно.

У групі препарату Беспонза найпоширенішими причинами безрецидивної смертності після ТГСК були ВОХ та інфекції. П'ять із 18 випадків ВОХ, зареєстрованих після ТГСК, були летальними. У групі препарату Беспонза серед пацієнтів із ВОХ на момент реєстрації летального результату 6 пацієнтів померли через поліорганну недостатність (ПОН) або інфекцію (3 пацієнти померли через ПОН, 2 пацієнти – через інфекцію, 1 пацієнт – через ПОН та інфекцію).

Необхідно здійснювати ретельний моніторинг щодо появи токсичних реакцій після ТГСК, зокрема ознак і симптомів інфекції та ВОХ (див. розділ «Особливості застосування»).

Міелосупресія

У дослідженні INO-VATE ALL у пацієнтів, які приймали препарат Беспонза були зареєстровані випадки міелосупресії (див. розділ «Побічні реакції»).

Тромбоцитопенія та нейтропенія були зареєстровані у 83/164 пацієнтів (51 %) та 81/164 пацієнтів (49 %), відповідно. Тромбоцитопенія 3-го ступеня та нейтропенія були зареєстровані у 23/164 пацієнтів (14 %) та 33/164 пацієнтів (20 %), відповідно. Тромбоцитопенія 4-го ступеня та нейтропенія були зареєстровані в 46/164 пацієнтів (28 %) та 45/164 пацієнтів (27 %), відповідно. Фебрильна нейтропенія, зокрема така, що може становити загрозу для життя, була зареєстрована в 43/164 пацієнтів (26 %). У пацієнтів, які досягли показника ПР або ПРН на момент завершення лікування, відновлення кількості тромбоцитів до $> 50\ 000/\text{мм}^3$ спостерігалось через 45 днів після введення останньої дози, у 15/164 пацієнтів (9 %), які отримували препарат Беспонза, та в 3/162 пацієнтів (2 %) у групі хіміотерапії, яка обиралася на розсуд дослідника, відповідно.

У пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, були зареєстровані ускладнення, пов'язані з міелосупресією (зокрема інфекції та явища кровотечі/крововиливу) (див. розділ «Побічні реакції»). Інфекції, зокрема серйозні інфекції, деякі з яких становили загрозу для життя або мали летальний результат, були зареєстровані в 79/164 пацієнтів (48 %). Інфекції з летальним результатом, зокрема пневмонія, нейтропенічний сепсис, сепсис, септичний шок і

псевдомональний сепсис, були зареєстровані у 8/164 пацієнтів (5 %). Були зареєстровані випадки бактеріальної, вірусної та грибкової інфекції.

Випадки крововиливу були зареєстровані в 54/164 пацієнтів (33 %). Випадки крововиливу 3-го або 4-го ступеня були зареєстровані у 8/164 пацієнтів (5 %). У 1/164 пацієнтів (1 %) був зареєстрований один випадок крововиливу (внутрішньочеревна кровотеча) 5-го ступеня (летальний). Найбільш частим явищем крововиливу була носова кровотеча, яка була зареєстрована в 24/164 пацієнтів (15 %).

Під час лікування препаратом Беспонза слід перевіряти показники загального аналізу крові перед кожним введенням препарату та спостерігати за пацієнтами щодо появи ознак і симптомів інфекції, кровотечі/крововиливу та інших ознак міелосупресії. За потреби необхідно починати введення профілактичних протиінфекційних препаратів і проводити контрольні аналізи під час та після лікування препаратом Беспонза. При лікуванні тяжкої інфекції, кровотечі/крововиливу або інших наслідків міелосупресії, зокрема тяжкої нейтропенії або тромбоцитопенії, може виникнути потреба перервати лікування, знизити дозу або повністю припинити лікування препаратом Беспонза (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Інфузійні реакції

У дослідженні INO-VATE ALL у пацієнтів, які приймали препарат Беспонза були зареєстровані випадки інфузійних реакцій. Інфузійні реакції (в усіх випадках 2-го ступеня) були зареєстровані в 4/164 пацієнтів (2 %). Інфузійні реакції переважно виникали в циклі 1 і через короткий час після завершення інфузії препарату Беспонза та зникали спонтанно або після відповідного лікування.

До введення препарату необхідна премедикація кортикостероїдами, жарознижувальними та антигістамінними препаратами (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Необхідно здійснювати ретельний моніторинг пацієнтів під час і протягом 1 години після завершення інфузії щодо появи інфузійних реакцій, зокрема таких симптомів, як підвищена температура тіла, озноб, висип і проблеми з диханням. При появі інфузійної реакції необхідно перервати інфузію та розпочати відповідне медикаментозне лікування. Залежно від тяжкості інфузійної реакції слід розглянути питання про припинення інфузії або припинення введення стероїдів або антигістамінних препаратів. При тяжких інфузійних реакціях або таких, що становлять загрозу для життя, лікування препаратом Беспонза має бути повністю припинено (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Подовження інтервалу QT

У дослідженні INO-VATE ALL подовження інтервалу QT з поправкою на частоту серцевих скорочень за формулою Фрідерічія ($QTcF \geq 60$ мсек від вихідного рівня) було зареєстровано в 4/162 пацієнтів (3 %). У жодного з пацієнтів не було зареєстровано збільшення значень інтервалу $QTcF > 500$ мсек (див. розділ «Фармакологічні властивості»). Подовження інтервалу QT 2-го ступеня тяжкості було зареєстровано у 2/164 пацієнтів (1 %). Подовження інтервалу QT ≥ 3 -го ступеня тяжкості або випадків веретеноподібної шлуночкової пароксизмальної тахікардії не було зареєстровано в жодного з пацієнтів (див. розділ «Побічні реакції»).

У пацієнтів зі схильністю до подовження корегованого інтервалу QT (QTc), які приймають лікарські засоби, що подовжують інтервал QT (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), а також у пацієнтів з електролітним дисбалансом (див. розділ «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій»), препарат Беспонза слід застосовувати з обережністю. До початку лікування, після початку застосування будь-якого препарату, що подовжує інтервал QTc, необхідно виконувати електрокардіографію (ЕКГ) та визначати рівень електролітів, а також повторювати ці обстеження за клінічними показаннями впродовж лікування (див. розділи «Взаємодія з іншими лікарськими засобами та інші види взаємодій», «Фармакологічні властивості»).

Ембріофетальна токсичність

Зважаючи на особливості механізму дії та результати досліджень на тваринах, препарат Беспонза може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування у вагітної жінки. У ході досліджень на тваринах інотузумаб озогаміцин спричинив ембріофетальну токсичність,

починаючи з дози, вплив якої був приблизно 0,4-кратним до впливу максимальної рекомендованої дози в людини на основі значень площі під кривою залежності концентрації від часу (AUC). Слід рекомендувати жінкам, які здатні завагітніти, застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Беспонза та щонайменше протягом 8 місяців після останньої дози препарату Беспонза. Слід рекомендувати чоловікам з партнерками, які здатні завагітніти, застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Беспонза та щонайменше протягом 5 місяців після останньої дози препарату Беспонза. Слід попередити вагітних жінок про потенційний ризик для плоду. Слід рекомендувати жінкам звернутися до їхнього лікаря в разі вагітності або підозри на вагітність протягом курсу лікування препаратом Беспонза (див. розділи «Застосування у період вагітності або годування груддю», «Фармакологічні властивості»).

Особливі групи пацієнтів

Пацієнти літнього віку

У дослідженні INO-VATE ALL вік 30/164 пацієнтів (18 %), які отримували препарат Беспонза, становив ≥ 65 років. Різниця у відповіді серед пацієнтів старшого та молодшого віку була відсутня.

З огляду на популяційний фармакокінетичний аналіз із 765 пацієнтами на основі віку не потрібна жодна корекція початкової дози препарату (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Порушення функції печінки

З огляду на популяційний фармакокінетичний аналіз кліренс інотузумабу озогаміцину в пацієнтів із порушенням функції печінки легкого ступеня (рівень загального білірубину \leq ВМН, а рівень АСТ $>$ ВМН, або рівень загального білірубину $> 1,0$ – $1,5 \times$ ВМН і будь-який показник рівня АСТ; $n = 150$) був подібним до кліренсу в пацієнтів із нормальною функцією печінки (рівень загального білірубину/АСТ \leq ВМН; $n = 611$). У пацієнтів із порушенням функції печінки помірного (рівень загального білірубину $> 1,5$ – $3 \times$ ВМН і будь-який показник рівня АСТ; $n = 3$) та тяжкого ступеня (рівень загального білірубину $> 3 \times$ ВМН і будь-який показник рівня АСТ; $n = 1$), не було виявлено зниження кліренсу інотузумабу озогаміцину (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Коригувати початкову дозу при введенні препарату Беспонза пацієнтам із рівнем загального білірубину $\leq 1,5 \times$ ВМН і рівнем АСТ/АЛТ $\leq 2,5 \times$ ВМН не потрібно (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Дані щодо безпечності застосування препарату в пацієнтів із рівнем загального білірубину $> 1,5 \times$ ВМН і (або) рівнем АСТ/АЛТ $> 2,5 \times$ ВМН до введення препарату є обмеженими. Тимчасове припинення застосування препарату до зниження рівня загального білірубину до показника $\leq 1,5 \times$ ВГН і рівня АСТ/АЛТ до показника $\leq 2,5 \times$ ВГН перед уведенням кожної дози, якщо підвищення зазначених показників не обумовлене синдромом Жильбера або гемолізом. Повне припинення лікування, якщо рівень загального білірубину не знижується до показника $\leq 1,5 \times$ ВГН або рівень АСТ/АЛТ до показника $\leq 2,5 \times$ ВГН (див. розділ «Спосіб застосування та дози»).

Діти

Безпечність та ефективність препарату Беспонза для пацієнтів дитячого віку не були встановлені.

Застосування у період вагітності або годування груддю.

Вагітність

Огляд інформації стосовно ризиків

Зважаючи на особливості механізму дії та результати досліджень на тваринах (див. розділ «Фармакологічні властивості»), препарат Беспонза може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування у вагітної жінки. На сьогодні відсутні дані про застосування препарату Беспонза у вагітних жінок, тому наразі неможливо надати інформацію про пов'язаний з препаратом ризик розвитку тяжких вроджених дефектів і викидня. У процесі досліджень ембріофетального розвитку в пацюків інотузумаб озогаміцину спричинив ембріофетальну токсичність, коли системний вплив на материнський організм був $\geq 0,4$ -кратним до впливу максимальної рекомендованої дози в людей на основі значень АUC (див. підрозділ «Дані»).

У разі застосування цього препарату під час вагітності або в разі вагітності пацієнтки під час застосування цього препарату слід попередити пацієнтку про потенційний ризик для плоду. Несприятливі результати вагітності трапляються незалежно від стану здоров'я матері або застосування лікарських засобів. Очікуваний фоновий ризик розвитку тяжких вроджених дефектів і викидня для зазначеної популяції невідомий. У загальній групі пацієнтів у США очікуваний фоновий ризик розвитку значних вроджених дефектів і викидня в разі клінічно підтвердженої вагітності становить 2–4 % та 15–20 %, відповідно.

Дані

Дані, отримані на тваринах

У процесі досліджень ембріофетального розвитку на пацюках вагітним особинам щодня внутрішньовенно вводили інотузумаб озогаміцин у дозах до 0,36 мг/м² на добу протягом періоду органогенезу. Ембріофетальна токсичність, зокрема посилення резорбції та затримка росту плода, що підтверджується зниженням живої маси плода та затримкою осифікації скелета, спостерігалася при застосуванні препарату в дозі $\geq 0,11$ мг/м² (що приблизно в 2 рази перевищує вплив максимальної рекомендованої дози в людини на основі значень AUC). Затримка росту плода також спостерігалася при застосуванні препарату в дозі 0,04 мг/м² (що приблизно в 0,4 рази перевищує вплив максимальної рекомендованої дози в людини на основі значень AUC).

У дослідженні ембріофетального розвитку на кролях вагітним особинам протягом періоду органогенезу вводили добові внутрішньовенні дози до 0,15 мг/м² (що приблизно в 3 рази перевищує вплив максимальної рекомендованої дози в людини на основі значень AUC). При застосуванні препарату в дозі 0,15 мг/м² спостерігалася незначна токсична дія на материнський організм, при цьому будь-який вплив на розвиток ембріона та плоду був відсутній.

Годування груддю

Огляд інформації стосовно ризиків

На сьогоднішній день відсутні дані про присутність інотузумабу озогаміцину або його метаболітів у грудному молоці жінок, вплив на немовлят, яких годують груддю, або вплив на вироблення молока. Через можливе виникнення побічних реакцій у немовлят, яких годують груддю, жінкам слід рекомендувати не годувати груддю протягом курсу лікування препаратом Беспонза та щонайменше протягом 2 місяців після останньої дози.

Застосування в жінок та чоловіків зі збереженою репродуктивною функцією

Тест на вагітність

Зважаючи на особливості механізму дії та результати досліджень на тваринах, препарат Беспонза може спричинити шкідливий вплив на плід у разі застосування у вагітної жінки. До початку лікування препаратом Беспонза необхідно переконатися, що всі жінки, які здатні завагітніти, мають негативний результат тесту на вагітність.

Контрацепція

Жінки

Слід рекомендувати жінкам, які здатні завагітніти, уникати вагітності протягом курсу лікування препаратом Беспонза. Слід рекомендувати жінкам, які здатні завагітніти, застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Беспонза та щонайменше протягом 8 місяців після останньої дози.

Чоловіки

Слід рекомендувати чоловікам з партнерками, які здатні завагітніти, застосовувати ефективні методи контрацепції протягом курсу лікування препаратом Беспонза та щонайменше протягом 5 місяців після останньої дози.

Безпліддя

Жінки

За результатами досліджень на тваринах препарат Беспонза може впливати на фертильність жінок із репродуктивним потенціалом.

Чоловіки

За результатами досліджень на тваринах препарат Беспонза може впливати на фертильність чоловіків зі збереженою репродуктивною функцією.

Здатність впливати на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або іншими механізмами.

Беспонза має помірний вплив на швидкість реакції при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами. Під час лікування препаратом Беспонза пацієнти можуть відчувати втому (див. розділ «Побічні реакції»). Тому слід бути обережними при керуванні автотранспортом або роботі з іншими механізмами.

Спосіб застосування та дози.

Рекомендоване дозування

- **Перед кожним введенням препарату необхідна премедикація** (див. розділ «Спосіб застосування та дози. Рекомендована премедикація та циторедукція»).
- Для першого циклу рекомендована загальна доза препарату Беспонза для всіх пацієнтів становить 1,8 мг/м² на цикл, яку вводять у 3 прийоми в день 1 (0,8 мг/м²), день 8 (0,5 мг/м²) і день 15 (0,5 мг/м²). Цикл 1 триває 3 тижні, але його можна продовжити до 4 тижнів, якщо пацієнт досягає показника повної ремісії або повної ремісії з неповним гематологічним відновленням, та (або) щоб він міг відновитися після токсичного впливу.
- Для наступних циклів:
- Для пацієнтів, які досягли показника ПР або ПРн рекомендована загальна доза препарату Беспонза становить 1,5 мг/м² на цикл, яку вводять у 3 прийоми в день 1 (0,5 мг/м²), день 8 (0,5 мг/м²) і день 15 (0,5 мг/м²). Наступні цикли тривають по 4 тижні.
АБО
- Для пацієнтів, які не досягли показника ПР або ПРн рекомендована загальна доза препарату Беспонза становить 1,8 мг/м² на цикл, яку вводять у 3 прийоми в день 1 (0,8 мг/м²), день 8 (0,5 мг/м²) і день 15 (0,5 мг/м²). Наступні цикли тривають по 4 тижні. Пацієнти, які не досягли показника ПР або ПРн впродовж 3 циклів, повинні припинити лікування.
- Для пацієнтів, які є кандидатами для трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (ТГСК), рекомендована тривалість лікування препаратом Беспонза становить 2 цикли. Для пацієнтів, які не досягли негативного показника ПР або ПРн та мінімальної резидуальної хвороби (МРХ) після 2 циклів, можна розглянути можливість застосування третього циклу (див. розділ «Особливості застосування»).
- Пацієнтам, які не є кандидатами на ТГСК, можна призначити додаткові цикли лікування (щонайбільше 6).

У таблиці 2 наведені рекомендовані схеми дозування.

Таблиця 2. Схема дозування для циклу 1 та всіх наступних циклів залежно від відповіді на терапію

	День 1	День 8 ^a	День 15 ^a
Схема дозування для циклу 1			
Усі пацієнти:			
Доза ^b	0,8 мг/м ²	0,5 мг/м ²	0,5 мг/м ²
Тривалість циклу	21 день ^b		
Схема дозування для наступних циклів залежно від відповіді на лікування			
Пацієнти, які досягли показника ПР ^r або ПРн ^l :			
Доза ^b	0,5 мг/м ²	0,5 мг/м ²	0,5 мг/м ²
Тривалість циклу	28 днів ^e		
Пацієнти, які не досягли показника ПР ^r або ПРн ^l :			
Доза ^b	0,8 мг/м ²	0,5 мг/м ²	0,5 мг/м ²
Тривалість циклу	28 днів ^e		

Скорочення: ПР — повна ремісія; ПРн — повна ремісія з неповним гематологічним відновленням.

^a ± 2 дні (мінімум 6 днів між введеннями).

^b Дозу визначають з огляду на площу поверхні тіла пацієнта (м²).

- ^в Для пацієнтів, які досягли показника ПР або ПРн, та (або) щоб пацієнти могли відновитися після токсичного впливу, тривалість циклу може бути продовжена до 28 днів (тобто 7-денна перерва в лікуванні, починаючи з дня 21).
- ^г ПР визначається як кількість бластів у кістковому мозку $< 5\%$ та відсутність лейкозних бластів у периферичній крові, повне відновлення показників периферичної крові (тромбоцити $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ і абсолютна кількість нейтрофілів [АКН] $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$) і зникнення екстрамедулярного захворювання.
- ^д ПРн визначається як кількість бластів у кістковому мозку $< 5\%$ та відсутність лейкозних бластів у периферичній крові, відновлення показників периферичної крові (тромбоцити $< 100 \times 10^9/\text{л}$ та (або) АКН $< 1 \times 10^9/\text{л}$) і зникнення екстрамедулярного захворювання.
- ^е 7-денна перерва в лікуванні, починаючи з дня 21.

Рекомендована премедикація та циторедукція

- До введення препарату рекомендовано проводити премедикацію кортикостероїдами, жарознижувальними та антигістамінними препаратами. Під час інфузії і протягом 1 години після її завершення за пацієнтами необхідно спостерігати щодо появи симптомів інфузійних реакцій (див. розділ «Особливості застосування»).
- Для пацієнтів із лімфобластами, що циркулюють у периферичній крові, перед введенням першої дози рекомендована циторедукція з комбінацією гідроксисечовини, стероїдів і (або) вінкристину, поки рівень бластів у периферичній крові не досягне $10\,000/\text{мм}^3$ або не опуститься нижче цього показника.

Корекція дози

Дозу препарату Беспонза слід змінювати за наявності токсичних реакцій (див. таблиці 3–5). Тимчасове припинення застосування препарату Беспонза в процесі циклу лікування (тобто дні 8 і (або) 15) через нейтропенію або тромбоцитопенію не потрібне, проте тимчасове припинення застосування препарату в процесі циклу рекомендується при негематологічних токсичних реакціях. Якщо дозу препарату Беспонза знижують через опосередковану цим препаратом токсичність, її не можна підвищувати повторно.

Таблиця 3. Корекція дози препарату Беспонза при гематологічних токсичних реакціях

Критерії	Корекція дози препарату Беспонза
Якщо до початку лікування препаратом Беспонза АКН становила $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Якщо АКН знижується, слід утриматися від проведення наступного циклу лікування до відновлення АКН до рівня $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$. Якщо АКН залишається на низькому рівні довше 28 днів і є підозра, що це пов'язано з лікуванням препаратом Беспонза, лікування слід припинити.
Якщо до початку лікування препаратом Беспонза кількість тромбоцитів становила $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$	Якщо кількість тромбоцитів знижується, слід утриматися від проведення наступного циклу лікування до відновлення кількості тромбоцитів до показника $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$. Якщо кількість тромбоцитів залишається на низькому рівні довше 28 днів і є підозра, що це пов'язано з лікуванням препаратом Беспонза, лікування препаратом Беспонза слід припинити.
Якщо до початку лікування препаратом Беспонза АКН становила $< 1 \times 10^9/\text{л}$ і (або) кількість тромбоцитів становила $< 50 \times 10^9/\text{л}$	Якщо АКН і (або) кількість тромбоцитів знижується, то слід утриматися від проведення наступного циклу лікування до виникнення одного із наведеного нижче: <ul style="list-style-type: none"> – АКН або кількість тромбоцитів відновлюється щонайменше до вихідних значень, що були до початку циклу; або – АКН відновлюється до показника $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ та кількість тромбоцитів відновлюється до показника $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$; або – стабільний перебіг або поліпшення перебігу захворювання (на підставі останнього дослідження кісткового мозку) та зниження АКН та кількості тромбоцитів вважається зумовленим основним захворюванням (не вважається токсичною реакцією, обумовленою застосуванням препарату Беспонза).

Скорочення: АКН — абсолютна кількість нейтрофілів.

^a Кількість тромбоцитів, що використовується для визначення схеми дозування, слід визначати незалежно від гемотрансфузій.

Таблиця 4. Корекція дози препарату Беспонза при негематологічних токсичних реакціях

Негематологічні токсичні реакції	Корекція дози
ВОХ або інша гепатотоксичність тяжкого ступеня	Повне припинення застосування препарату (див. розділ «Особливості застосування»).
Рівень загального білірубину $> 1,5 \times \text{ВМН}$ або АСТ/АЛТ $> 2,5 \times \text{ВМН}$	Тимчасове припинення застосування препарату до зниження рівня загального білірубину до показника $\leq 1,5 \times \text{ВМН}$ і рівня АСТ/АЛТ до показника $\leq 2,5 \times \text{ВМН}$ перед уведенням кожної дози, якщо підвищення зазначених показників не обумовлене синдромом Жильбера або гемолізом. Повне припинення лікування, якщо рівень загального білірубину не знижується до показника $\leq 1,5 \times \text{ВМН}$ або рівень АСТ/АЛТ до показника $\leq 2,5 \times \text{ВМН}$ (див. розділ «Особливості застосування»).
Інфузійна реакція	Призупинити інфузію та забезпечити належне медикаментозне лікування. Залежно від тяжкості інфузійної реакції слід розглянути питання про припинення інфузії або припинення введення стероїдів або антигістамінних препаратів. При тяжких інфузійних реакціях або таких, що становлять загрозу для життя, лікування має бути повністю припинено (див. розділ «Особливості застосування»).
Негематологічні токсичні реакції ступеня тяжкості $\geq 2^a$	Тимчасово припинити лікування до полегшення реакції до ступеня тяжкості I або до ступеня тяжкості, що був до початку лікування, перед уведенням кожної дози.

Скорочення: АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспартатамінотрансфераза; ВМН — верхня межа норми; ВОХ — венооклюзивна хвороба.

^a Тяжкість реакцій визначали за допомогою Загальних термінологічних критеріїв для побічних явищ Національного інституту онкології США (NCI CTCAE) версії 3.0.

Таблиця 5. Корекція дози препарату Беспонза залежно від тривалості тимчасового припинення лікування через негематологічні токсичні реакції

Тривалість тимчасового припинення лікування через токсичність	Корекція дози
Менше 7 днів (у межах циклу)	Призупинення введення наступної дози (підтримка інтервалу не менше 6 днів між дозами).
Більше або дорівнює 7 дням	Пропущення наступної дози в межах циклу.
Більше або дорівнює 14 дням	Після належного полегшення реакції знижують загальну дозу на 25 % для наступного циклу. Якщо необхідна додаткова корекція дози, знижують кількість доз до 2 доз на цикл для наступних циклів. Якщо при зниженні загальної дози на 25 % з подальшим зниженням кількості доз до 2 доз на цикл пацієнт не переносить препарат, то лікування повністю припиняють.
Більше ніж 28 днів	Слід розглянути можливість повного припинення лікування.

Інструкції з відновлення, розведення та застосування

Відновлений і розведений розчин препарату Беспонза слід захищати від світла. Відновлений або розведений розчин не можна заморозувати.

Максимальний час від початку процедури відновлення до закінчення введення має становити не більше 8 годин, а інтервал між процедурами відновлення та розведення – не більше 4 годин.

Відновлення:

- Беспонза – цитотоксичний препарат. Слід дотримуватися застосованих особливих процедур поводження з препаратом і його утилізації.
- Розрахувати дозу (мг) і необхідну кількість флаконів препарату Беспонза.
- Відновити вміст кожного флакону за допомогою 4 мл стерильної води для ін'єкцій (Фарм. США) для досягнення концентрації 0,25 мг/мл препарату Беспонза та отримання об'єму 3,6 мл (0,9 мг).
- Обережно обертати флакон для кращого розчинення. **НЕ СТРУШУВАТИ.**
- Перевірити відновлений розчин на наявність твердих частинок і зміни кольору. Відновлений розчин повинен бути прозорим або злегка каламутним, безбарвним і практично не містити видимих сторонніх включень.
- Термін і умови зберігання відновленого розчину див. у таблиці 6.

Розведення:

- Розрахувати необхідний об'єм відновленого розчину для отримання відповідної дози з огляду на площу поверхні тіла пацієнта. Взяти цей об'єм з одного або декількох флаконів за допомогою шприца. Утилізувати весь незастосований відновлений розчин препарату Беспонза, що залишився у флаконі.
- Додати відновлений розчин до інфузійного контейнера, що містить 0,9 % розчин хлориду натрію для ін'єкцій (Фарм. США) для отримання загального об'єму 50 мл. Рекомендовано використовувати інфузійний контейнер із полівінілхлориду (ПВХ) (з ді(2-етилгексил)фталатом (ДЕГФ) або без ДЕГФ), поліолефіну (поліпропілен та/або поліетилен) або етиленвінілацетату (ЕВА).
- Обережно перевернути інфузійний контейнер, щоб перемішати розведений розчин. **НЕ СТРУШУВАТИ.**
- Термін і умови зберігання розведеного розчину див. у таблиці 6.

Введення:

- Термін і умови зберігання розведеного розчину до та під час введення див. у таблиці 6.
- Фільтрувати розведений розчин не потрібно. Однак, якщо розведений розчин фільтрується, рекомендовано використовувати фільтри на основі поліефірсульфону (ПЕС), полівініліденфториду (ПВДФ), або гідрофільного полісульфону (ГПС). Не використовуйте фільтри з нейлону або суміші складних ефірів целюлози (МСЕ).
- Розведений розчин вводять протягом 1 години зі швидкістю 50 мл/год за кімнатної температури (від 20 до 25 °С). Рекомендовано використовувати інфузійні системи з ПВХ (з ДЕГФ або без ДЕГФ), поліолефіну (поліпропілен та (або) поліетилен) або полібутадієну.

Забороняється змішувати або одночасно вводити препарат Беспонза з іншими лікарськими засобами.

Дані щодо терміну та умов зберігання для відновленого, розведеного розчину та застосування розчинів препарату Беспонза наведені в таблиці 6.

Таблиця 6. Час та умови зберігання відновленого та розведеного розчину препарату Беспонза

Максимальний час з відновлення до закінчення введення препарату повинен становити ≤ 8 годин ^a		
Відновлений розчин	Розведений розчин	
	Після початку розведення	Введення
Препарат Беспонза не містить бактеріостатичних консервантів. Застосувати відновлений розчин негайно або зберігати охолодженим за температури від 2 до 8 °С	Використовувати розведений розчин слід негайно або після зберігання за кімнатної температури (від 20 до 25 °С) до 4 годин або зберігання в холодильнику (від 2 до 8 °С) до 3 годин.	Якщо розведений розчин зберігається в холодильнику (від 2 до 8 °С), йому слід дати постояти за кімнатної температури (від 20 до 25 °С) приблизно протягом 1 години перед введенням. Застосовувати розведений розчин слід шляхом

до 4 годин. ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА. НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.	ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА. НЕ ЗАМОРОЖУВАТИ.	інфузії протягом 8 годин після відновлення зі швидкістю 50 мл/год за кімнатної температури (від 20 °С до 25 °С). ЗАХИЩАТИ ВІД СВІТЛА.
--	--	--

^a Інтервал між процедурами відновлення й розведення повинен становити не менше 4 годин.

Діти.

Безпечність та ефективність препарату Беспонза для пацієнтів дитячого віку не були встановлені.

Передозування.

У клінічних дослідженнях за участю пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛІ максимальна одноразова та багаторазова дози інотузумабу озогаміцину становили 0,8 мг/м² та 1,8 мг/м² відповідно на цикл, розділених на 3 дози в День 1 (0,8 мг/м²), 8 (0,5 мг/м²) і 15 (0,5 мг/м²) (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Передозування може призвести до побічних реакцій, які відповідають реакціям, що спостерігаються при застосуванні рекомендованої терапевтичної дози (див. розділ «Побічні реакції»).

У разі передозування інфузію слід тимчасово припинити та спостерігати за станом пацієнтів щодо токсичності з боку печінки та гематологічної токсичності (див. розділ «Спосіб застосування та дози»). Слід розглянути можливість повторного застосування препарату Беспонза у правильній терапевтичній дозі, коли всі токсичні ефекти зникнуть.

Побічні реакції.

Наведені нижче побічні реакції більш детально розглядаються в інших розділах.

- Гепатотоксичність, зокрема ВОХ печінки (також відома як ССО) (див. розділ «Особливості застосування»).
- Підвищений ризик безрецидивної смертності після трансплантації гемопоетичних стовбурових клітин (див. розділ «Особливості застосування»).
- Міелосупресія (див. розділ «Особливості застосування»).
- Інфузійні реакції (див. розділ «Особливості застосування»).
- Подовження інтервалу QT (див. розділ «Особливості застосування»).

Досвід застосування в клінічних дослідженнях

Оскільки клінічні дослідження проводяться за дуже різних умов, не можна безпосередньо порівнювати частоту виникнення побічних реакцій у клінічних дослідженнях одного препарату з відповідним показником у клінічних дослідженнях іншого препарату й очікувати такої ж частоти на практиці.

Побічні реакції, описані в цьому розділі, були зареєстровані в 164 пацієнтів, які приймали препарат Беспонза, із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛІ, які брали участь у рандомізованому дослідженні препарату Беспонза в порівнянні з хіміотерапією, обраною на розсуд дослідника (флударабін + цитарабін + гранулоцитарний колонієстимулюючий фактор (FLAG), мітоксантрон + цитарабін (MXN/Ara-C) або цитарабін у високих дозах (HIDAC)) (дослідження INO-VATE ALL (NCT01564784)) (див. розділ «Фармакологічні властивості»).

Серед 164 пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, медіанний вік становив 47 років (діапазон: 18–78 років), 56 % були чоловічої статі, 68 % раніше вже отримували лікування з приводу ГЛЛІ (одна схема), 31 % вже отримували дві схеми лікування, 68 % були європеїдної раси, 19 % — азіати, 2 % — негроїдної раси.

У пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, медіана тривалості лікування становила 8,9 тижня (діапазон: 0,1–26,4 тижня), при цьому в кожного пацієнта в середньому було розпочато 3 цикли лікування. У пацієнтів, які отримували хіміотерапію, обрану на розсуд дослідника, медіана тривалості лікування склала 0,9 тижня (діапазон: 0,1–15,6 тижня), при цьому в кожного пацієнта в середньому було розпочато 1 цикл лікування.

Найбільш часто ($\geq 20\%$) у пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, виникали такі побічні реакції як: тромбоцитопенія, нейтропенія, інфекція, анемія, лейкопенія, підвищена

втомлюваність, крововилив, пірексія, нудота, головний біль, фебрильна нейтропенія, підвищення рівня трансаміназ, біль у животі, підвищення рівня гамма-глутамілтрансферази та гіпербілірубінемія.

У пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, найпоширенішими ($\geq 2\%$) серйозними побічними реакціями були інфекція, фебрильна нейтропенія, крововилив, біль у животі, пірексія, ВОХ і підвищена втомлюваність.

У пацієнтів, які отримували препарат Беспонза, найпоширенішими ($\geq 2\%$) побічними реакціями, про які повідомлялося як про причину повного припинення лікування, були такі: інфекція (6%), тромбоцитопенія (2%), гіпербілірубінемія (2%), підвищення рівня трансаміназ (2%) і крововилив (2%); найбільш частими ($\geq 5\%$) побічними реакціями, про які повідомлялося як про причину переривання введення препарату, були нейтропенія (17%), інфекція (10%), тромбоцитопенія (10%), підвищення рівня трансаміназ (6%) і фебрильна нейтропенія (5%); а найбільш частими ($\geq 1\%$) побічними реакціями, про які повідомлялося як про причину зниження дози, були нейтропенія (1%), тромбоцитопенія (1%) та підвищення рівня трансаміназ (1%).

ВОХ була зареєстрована у 23/164 пацієнтів (14%), які отримували препарат Беспонза, під час або після лікування або після ТГСК, яка проводилася після завершення лікування (див. розділ «Особливості застосування»).

У таблиці 7 наведено побічні реакції з частотою $\geq 10\%$, що були зареєстровані в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ, які отримували препарат Беспонза або хіміотерапію, обрану на розсуд дослідника.

Таблиця 7. Побічні реакції з частотою $\geq 10\%$ ^a, що були зареєстровані в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним ГЛЛ із клітин-попередників, які отримували препарат Беспонза або хіміотерапію, обрану на розсуд дослідника (FLAG, MXN/Ara-C або HIDAC)

Система органів Побічна реакція	Беспонза (N = 164)		FLAG, MXN/Ara-C або HIDAC (N = 143 ^b)	
	Усі ступені	≥ 3 -го ступеня	Усі ступені	≥ 3 -го ступеня
	%	%	%	%
Інфекції				
Інфекція ^b	48	28	76	54
Розлади з боку кровоносної та лімфатичної систем				
Тромбоцитопенія ^f	51	42	61	59
Нейтропенія ^d	49	48	45	43
Анемія ^e	36	24	59	47
Лейкопенія ^ж	35	33	43	42
Фебрильна нейтропенія	26	26	53	53
Лімфопенія ^з	18	16	27	26
Метаболічні та аліментарні розлади				
Зниження апетиту	12	1	13	2
Розлади з боку нервової системи				
Головний біль ⁱ	28	2	27	1
Розлади з боку судин				
Кровотеча ⁱⁱ	33	5	28	5
Розлади з боку шлунково-кишкового тракту				
Нудота	31	2	46	0
Біль у животі ^k	23	3	23	1
Діарея	17	1	38	1
Закреп	16	0	24	0
Бльовання	15	1	24	0

Стоматит ^п	13	2	26	3
Розлади з боку гепатобіліарної системи				
Гіпербілірубінемія	21	5	17	6
Загальні розлади та реакції в місці введення				
Підвищена втомлюваність ^м	35	5	25	3
Лихоманка	32	3	42	6
Озноб	11	0	11	0
Лабораторні дослідження				
Підвищення рівня трансаміназ ^н	26	7	13	5
Підвищення рівня гама-глутамілтрансферази	21	10	8	4
Підвищення рівня лужної фосфатази	13	2	7	0

Побічні реакції включали явища, що виникали після початку лікування з будь-якої причини в день 1 циклу 1 або пізніше впродовж 42 днів після введення останньої дози препарату Беспонза, але до початку протипухлинної терапії (зокрема ТГСК).

Переважні терміни були визначені за Медичним словником для регуляторної діяльності (MedDRA) версії 18.1. Ступінь тяжкості побічних реакцій визначали відповідно до NCI CTCAE версії 3.0.

Скорочення: ГЛЛ — гострий лімфобластний лейкоз; FLAG — флударабін + цитарабін + гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор; HIDAC — цитарабін у високих дозах; ТГСК — трансплантація гемопоетичних стовбурових клітин; MXN/Ara-C — мітоксантрон + цитарабін; N — кількість пацієнтів; NCI CTCAE — Загальні критерії токсичності для побічних явищ Національного інституту раку.

^а Додані побічні реакції тільки із частотою $\geq 10\%$, зареєстровані в групі препарату Беспонза.

^б 19 пацієнтів були розподілені в групу FLAG, MXN/Ara-C або HIDAC шляхом рандомізації або не отримували лікування.

^в Термін «інфекція» включало всі переважні терміни для препарату Беспонза, віднесені до класу системи органів «Інфекції та паразитарні захворювання».

^г Термін «тромбоцитопенія» включає такі переважні терміни: зниження кількості тромбоцитів і тромбоцитопенія.

^д Термін «нейтропенія» включає такі переважні терміни: нейтропенія та зниження кількості нейтрофілів.

^е Термін «анемія» включає такі переважні терміни: анемія та зниження рівня гемоглобіну.

^ж Термін «лейкопенія» включає такі переважні терміни: лейкопенія, моноцитопенія та зниження рівня лейкоцитів.

^з Термін «лімфопенія» включає такі переважні терміни: зниження рівня В-лімфоцитів, зниження рівня лімфоцитів і лімфопенія.

^і Термін «головний біль» включає такі переважні терміни: головний біль, мігрень і синусовий головний біль.

^к Термін «крововилив» включає переважні терміни для препарату Беспонза, отримані за стандартним запитом MedDRA (вузький) термінів для крововиливу (за виключенням термінів, пов'язаних із лабораторними дослідженнями), а саме: кон'юнктивальний крововилив, синець, підшкірний крововилив, носова кровотеча, крововилив у ділянці повік, шлунково-кишкова кровотеча, геморагічний гастрит, кровотеча з ясен, гематемез, гематокезія, гематотімпанум, гематурія, внутрішньочерепний крововилив, підшкірний крововилив, гемороїдальний крововилив, внутрішньочеревна кровотеча, крововилив з губ, крововилив у нижній відділ шлунково-кишкового тракту, мезентеріальна кровотеча, метрорагія, крововилив з рота, крововилив у м'язи, гематома слизової оболонки ротової порожнини, петехії, постпроцедурна гематома, ректальна кровотеча, геморагічний шок, підшкірна гематома, субдуральна гематома, гематома верхнього відділу шлунково-кишкового тракту, вагінальна кровотеча.

^к Термін «біль у животі» включає такі переважні терміни: біль у животі, біль у нижньому відділі живота, біль у верхньому відділі живота, чутливість у ділянці живота, біль у ділянці стравоходу, біль у печінці.

^л Термін «стоматит» включає такі переважні терміни: афтозні виразки, запалення слизової оболонки, виразки в ротовій порожнині, біль у ротовій порожнині, біль у ротоглотці та стоматит.

^м Термін «підвищена втомлюваність» включає такі переважні терміни: астенія та підвищена втомлюваність.

^н Термін «підвищення рівня трансаміназ» включає такі переважні терміни: підвищення рівня аспартатамінотрансферази, підвищення рівня аланінамінотрансферази, ураження гепатоцелюлярної системи та гіпертрансаміназемія.

Окрім цього були зареєстровані інші побічні реакції (будь-якого ступеня), що виникли у менше ніж 10 % пацієнтів, які отримували препарат Беспонза: підвищення рівня ліпази (9 %), здуття живота (6 %), підвищення рівня амілази (5 %), гіперурикемія (4 %), асцит (4 %), інфузійна реакція (2 %; включає такі терміни: гіперчутливість та інфузійна реакція), панцитопенія (2 %; включає такі терміни: недостатність кісткового мозку, фебрильна аплазія кісткового мозку та панцитопенія), синдром лізису пухлини (2 %) та подовження інтервалу QT на електрокардіограмі (1 %).

У таблиці 8 наведено значущі з клінічної точки зору відхилення показників лабораторних аналізів від норми, що були зареєстровані в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ, які отримували препарат Беспонза або хіміотерапію, обрану на розсуд дослідника.

Таблиця 8. Відхилення показників лабораторних аналізів від норми, що були зареєстровані в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним В-клітинним ГЛЛ із клітин-попередників, які отримували препарат Беспонза або хіміотерапію, обрану на розсуд дослідника (FLAG, MXN/Ara-C або HIDAC)

Відхилення показників лабораторних аналізів від норми ^a	N	Беспонза		N	FLAG, MXN/Ara-C, або HIDAC	
		Усі ступені	Ступінь 3/4		Усі ступені	Ступінь 3/4
		%	%		%	%
Гематологія						
Зниження кількості тромбоцитів	161	98	76	142	100	99
Зниження рівня гемоглобіну	161	94	40	142	100	70
Зниження рівня лейкоцитів	161	95	82	142	99	98
Зниження кількості нейтрофілів	160	94	86	130	93	88
Зниження (абсолютної) кількості лімфоцитів	160	93	71	127	97	91
Біохімічний аналіз крові						
Підвищення рівня ГГТ	148	67	18	111	68	17
Підвищення рівня АСТ	160	71	4	134	38	4
Підвищення рівня ЛФ	158	57	1	133	52	3
Підвищення рівня АЛТ	161	49	4	137	46	4
Підвищення рівня білірубину в крові	161	36	5	138	35	6
Підвищення рівня ліпази	139	32	13	90	20	2
Гіперурикемія	158	16	3	122	11	0
Підвищення рівня амілази	143	15	2	102	9	1

Ступінь тяжкості відхилення показників лабораторних аналізів від норми визначали відповідно до NCI CTCAE версії 3.0.

Скорочення: ГЛЛ — гострий лімфобластний лейкоз; ЛФ — лужна фосфатаза; АЛТ — аланінамінотрансфераза; АСТ — аспаратамінотрансфераза; FLAG — флударабін + цитарабін + гранулоцитарний колоніестимулюючий фактор; ГГТ — гамма-глутамілтрансфераза; HIDAC — цитарабін у високих дозах; MXN/Ara-C — мітоксантрон + цитарабін; N — кількість пацієнтів; NCI CTCAE — Загальні критерії токсичності для побічних явищ Національного інституту раку.

^a Відхилення показників лабораторних аналізів від норми реєструвалися до завершення лікування + 42 дні, але до моменту початку нової протипухлинної терапії.

Імуногенність

Усі терапевтичні білки мають потенціал імуногенності. Виявлення утворення антитіл значною мірою залежить від чутливості та специфічності методу аналізу. Крім того, на спостережувану частоту позитивних результатів аналізу на антитіла (зокрема нейтралізуючі антитіла) могли впливати декілька факторів, зокрема методи кількісного визначення, поводження зі зразками, час збору зразків, супутні препарати та основне захворювання. У зв'язку з цим порівняння частоти випадків утворення антитіл до інотузумабу озогаміцину в дослідженнях, що описані нижче, із частотою утворення антитіл в інших дослідженнях або до інших препаратів може давати хибні результати.

У клінічних дослідженнях препарату Беспонза в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ імуногенність препарату Беспонза оцінювали за допомогою імуноаналізу на основі електрорухомілюмінесценції (ЕХЛ) для перевірки антитіл до інотузумабу озогаміцину. Для пацієнтів, у яких був отриманий позитивний результат аналізу сироватки на антитіла до

інотузумабу озогаміцину, для виявлення нейтралізуючих антитіл було проведено люмінесцентний аналіз на основі клітин.

У клінічних дослідженнях препарату Беспонза в пацієнтів із рецидивуючим або рефрактерним ГЛЛ у 7/236 пацієнтів (3 %) був позитивний результат аналізу на антитіла до інотузумабу озогаміцину. У жодного з пацієнтів не було позитивного результату тесту на нейтралізуючі антитіла до інотузумабу озогаміцину. У пацієнтів, в яких був отриманий позитивний результат аналізу на антитіла до інотузумабу озогаміцину, наявність антитіл до інотузумабу озогаміцину жодним чином не вплинула на кліренс після лікування препаратом Беспонза.

Повідомлення про підозрювані побічні реакції

Повідомлення про підозрювані побічні реакції після реєстрації лікарського засобу має важливе значення. Це забезпечує постійний моніторинг співвідношення користь/ризик лікарського засобу. Лікарям слід звітувати про будь-які підозрювані побічні реакції відповідно до вимог законодавства.

Термін придатності. 5 років.

Умови зберігання.

Зберігати у холодильнику при температурі 2–8 °С. Не заморожувати. Зберігати в оригінальній картонній упаковці для захисту від світла. Зберігати у недоступному для дітей місці.

Упаковка.

По 0,9 мг у флаконі, по 1 флакону у картонній коробці.

Категорія відпуску. За рецептом.

Виробник.

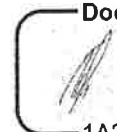
Фармація і Апджон Компані ЛЛС.

Місцезнаходження виробника та адреса місця провадження його діяльності.

7000 Портедж Роуд, Каламазу, Мічиган (MI) 49001, США.

Дата останнього перегляду.

DocuSigned by:



1A2252AF904E4A4...