



▼ Dieses Arzneimittel unterliegt einer zusätzlichen Überwachung. Dies ermöglicht eine schnelle Identifizierung neuer Erkenntnisse über die Sicherheit. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung zu melden. Hinweise zur Meldung von Nebenwirkungen, siehe Abschnitt 4.8.

1. BEZEICHNUNG DES ARZNEIMITTELS

BESPONSA 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

2. QUALITATIVE UND QUANTITATIVE ZUSAMMENSETZUNG

Jede Durchstechflasche enthält 1 mg Inotuzumab Ozogamicin.

Nach der Rekonstitution (siehe Abschnitt 6.6) enthält 1 ml Lösung 0,25 mg Inotuzumab Ozogamicin.

Inotuzumab Ozogamicin ist ein Antikörper-Wirkstoff-Konjugat (*antibody-drug conjugate*, ADC) und besteht aus einem rekombinanten humanisierten, gegen CD22 gerichteten monoklonalen IgG4-kappa-Antikörper (mit rekombinanter DNA-Technologie in Ovarialzellen des chinesischen Hamsters hergestellt), der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist.

Vollständige Auflistung der sonstigen Bestandteile, siehe Abschnitt 6.1.

3. DARREICHUNGSFORM

Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung

Weißer bis cremefarbener lyophilisierter Kuchen oder Pulver

4. KLINISCHE ANGABEN

4.1 Anwendungsgebiete

BESPONSA ist indiziert als Monotherapie für die Behandlung von Erwachsenen mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL (akuter lymphatischer Leukämie). Erwachsene Patienten mit Philadelphia-Chromosom-positiver (Ph⁺) rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL sollten eine vorhergehende erfolgreiche Behandlung mit mindestens 1 Tyrosinkinase-Inhibitor (TKI) aufweisen.

4.2 Dosierung und Art der Anwendung

BESPONSA soll unter der Aufsicht eines in der Anwendung von Krebstherapeutika erfahrenen Arztes verabreicht werden. Eine vollständige Ausrüstung zur Wiederbelebung muss unmittelbar verfügbar sein. Wird eine Verwendung von BESPONSA für die Behandlung einer rezidivierten oder refraktären B-Vorläufer-ALL in Betracht gezogen, muss vor der Einleitung der Behandlung mithilfe einer validierten und sensitiven Untersuchung eine CD22-Positivität der ALL-Zellen >0 % festgestellt werden (siehe Abschnitt 5.1).

Für Patienten mit Lymphoblasten im peripheren Blut (>10.000/mm³) wird vor der ersten Dosis eine zytoreduktive Therapie mit einer Kombination aus Hydroxycarb-

amid, Kortikosteroiden und/oder Vincristin bis zu einem peripheren Blastenanteil von ≤10.000/mm³ empfohlen.

Vor der Verabreichung wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Bei Patienten mit hoher Tumorlast werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Abschnitt 4.4).

Die Patienten sollten während und für mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion auf Symptome infusionsbedingter Reaktionen (siehe Abschnitt 4.4) überwacht werden.

Dosierung

BESPONSA sollte in 3- bis 4-Wochen-Zyklen verabreicht werden.

Für Patienten mit bevorstehender hämatopoetischer Stammzelltransplantation (*haematopoietic stem cell transplant*, HSCT) wird eine Behandlungsdauer von 2 Zyklen empfohlen. Ein dritter Zyklus kann für Patienten erwogen werden, die nach 2 Zyklen keine komplette Remission (*complete remission*, CR) oder komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration (*complete remission with incomplete haematological recovery*, CRi) einschließlich negativer minimaler Resterkrankung (*minimal residual disease*, MRD) erreicht haben (siehe Abschnitt 4.4). Für Patienten ohne bevorstehende HSCT können weitere Behandlungszyklen, insgesamt bis zu maximal 6 Zyklen verabreicht werden. Patienten,

die innerhalb von 3 Zyklen keine CR/CRi erreichen, sollten die Behandlung abbrechen.

Tabelle 1 zeigt die empfohlenen Dosierungsschemata.

Für den ersten Zyklus beträgt die empfohlene Gesamtdosis BESPONSA für alle Patienten 1,8 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²). Der 1. Zyklus dauert 3 Wochen, kann aber auf 4 Wochen verlängert werden, falls der Patient eine CR oder CRi erreicht hat und/oder um eine Erholung von etwaiger Toxizität zu ermöglichen.

Für die darauffolgenden Zyklen beträgt die empfohlene Gesamtdosis BESPONSA für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben, 1,5 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) bzw. 1,8 mg/m² pro Zyklus, verabreicht in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) für Patienten, die bisher keine CR/CRi erreicht haben. Die Dauer nachfolgender Zyklen beträgt 4 Wochen.

Dosisanpassungen

Eine Dosisanpassung von BESPONSA kann je nach individueller Sicherheit und Verträglichkeit erforderlich sein (siehe Abschnitt 4.4). Bestimmte Nebenwirkungen können Therapieunterbrechungen und/oder Dosisreduzierungen oder auch die dauerhafte Beendigung der BESPONSA-Therapie erfordern (siehe Abschnitte 4.4 und 4.8). Wenn eine Dosisreduzierung aufgrund einer

Tabelle 1. Dosierungsschema für den 1. Zyklus und für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung

	Tag 1	Tag 8 ^a	Tag 15 ^a
Dosierungsschema für den 1. Zyklus			
Alle Patienten:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Zyklusdauer	21 Tage ^b		
Dosierungsschema für nachfolgende Zyklen in Abhängigkeit vom Ansprechen auf die Behandlung			
Patienten, die eine CR^c oder CRi^d erreicht haben:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Zyklusdauer	28 Tage ^e		
Patienten, die keine CR^c oder CRi^d erreicht haben:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Zyklusdauer	28 Tage ^e		

Abkürzungen: ANC = absolute Neutrophilenzahl (*absolute neutrophil count*); CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration.

^a ± 2 Tage (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben)

^b Für Patienten, die eine CR/CRi erreichen und/ oder die sich von etwaiger Toxizität erholen, kann die Zyklusdauer auf bis zu 28 Tage verlängert werden (entsprechend eines 7-tägigen behandlungsfreien Intervalls ab Tag 21).

^c CR wird definiert als <5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut, vollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten ≥ 100 × 10⁹/l und ANC ≥ 1 × 10⁹/l) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

^d CRi wird definiert als <5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; unvollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten <100 × 10⁹/l und/ oder ANC <1 × 10⁹/l) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.

^e 7-tägiges behandlungsfreies Intervall ab Tag 21



Toxizität von BESPONSA erfolgt, sollte die Dosis anschließend nicht wieder gesteigert werden.

In den Tabellen 2 und 3 werden die Leitlinien zur Dosisanpassung für hämatologische bzw. nicht-hämatologische Toxizitäten aufgeführt. Innerhalb eines Behandlungszyklus (d. h. an Tag 8 und/oder 15) sind BESPONSA-Therapieunterbrechungen aufgrund einer Neutropenie oder Thrombozytopenie nicht erforderlich, werden aber bei nicht-hämatologischen Toxizitäten empfohlen.

Tabelle 4 auf Seite 3 zeigt die Leitlinien zur Dosisanpassung in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund einer Toxizität.

Besondere Patientengruppen

Ältere Patienten

Es ist keine altersabhängige Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2).

Leberfunktionsstörung

Bei Patienten mit einer Leberfunktionsstörung mit einem Gesamtbilirubinwert $\leq 1,5 \times$ oberer Grenzwert (ULN) und einer Aspartat-Aminotransferase (AST)/Alanin-Aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN, ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Es liegen nur wenige Sicherheitsinformationen über Patienten mit einem Gesamtbilirubinwert von $> 1,5 \times$ ULN und AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN vor Therapiebeginn vor. Im Therapieverlauf ist die Verabreichung der nachfolgenden Dosis bis zur Erholung des Gesamtbilirubinwerts auf $\leq 1,5 \times$ ULN und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times$ ULN zu unterbrechen, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubinwert nicht auf $\leq 1,5 \times$ ULN oder AST/ALT nicht auf $\leq 2,5 \times$ ULN zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Tabelle 3 und Abschnitt 4.4).

Nierenfunktionsstörung

Für Patienten mit leichter, mittelschwerer oder schwerer Nierenfunktionsstörung (Kreatinin-Clearance [CL_{cr}] entsprechend 60–89 ml/min, 30–59 ml/min bzw. 15–29 ml/min) ist keine Anpassung der Initialdosis erforderlich (siehe Abschnitt 5.2). Die Sicherheit und Wirksamkeit von BESPONSA wurde bei Patienten mit terminalem Nierenversagen nicht untersucht.

Kinder und Jugendliche

Die Sicherheit und Wirksamkeit von BESPONSA bei Kindern im Alter von 0 bis < 18 Jahre ist nicht erwiesen. Es liegen keine Daten vor.

Art der Anwendung

BESPONSA ist für die intravenöse Anwendung vorgesehen. Die Infusion muss über einen Zeitraum von 1 Stunde verabreicht werden.

BESPONSA sollte nicht als intravenöse Bolus- oder Druck-Injektion verabreicht werden.

BESPONSA muss vor der Anwendung rekonstituiert und verdünnt werden. Hinweise zur Rekonstitution und Verdünnung von

Tabelle 2. Dosisanpassungen bei Hämatotoxizität zu Beginn eines jeden Behandlungszyklus (Tag 1)

Hämatotoxizität	Toxizität und Dosisanpassung(en)
Werte vor der Behandlung mit BESPONSA:	
ANC $\geq 1 \times 10^9/l$	Bei ANC-Verringerung den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich der ANC auf $\geq 1 \times 10^9/l$ erholt.
Thrombozytenzahl $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Bei Verringerung der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis sich die Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l$ erholt ^a .
ANC $< 1 \times 10^9/l$ und/ oder Thrombozytenzahl $< 50 \times 10^9/l^a$	Bei Abnahme des ANC und/oder der Thrombozytenzahl den nächsten Behandlungszyklus unterbrechen, bis mindestens eine der folgenden Veränderungen eintritt: – ANC und Thrombozytenzahl erholen sich mindestens bis zu den Ausgangswerten des vorausgehenden Zyklus oder – ANC erholt sich auf $\geq 1 \times 10^9/l$ und Thrombozytenzahl auf $\geq 50 \times 10^9/l^a$ oder – stabile oder verbesserte Erkrankung (basierend auf der neuesten Knochenmarkdiagnostik) und ursächliche Zuordnung von ANC und Thrombozytenzahl zur zugrunde liegenden Erkrankung (also nicht als BESPONSA-bedingte Toxizitäten eingestuft).

Abkürzungen: ANC = absolute Neutrophilenzahl

^a Die für die Dosisberechnung verwendete Thrombozytenzahl muss unabhängig von Transfusionen sein.

Tabelle 3. Dosisanpassungen bei nicht-hämatologischer Toxizität zu einem beliebigem Zeitpunkt während der Behandlung

Nicht-hämatologische Toxizität	Dosisanpassung(en)
VOD/SOS oder andere schwere Lebertoxizität	Behandlung dauerhaft beenden (siehe Abschnitt 4.4).
Gesamtbilirubin $> 1,5 \times$ ULN und AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN	Therapieunterbrechung bis zur Erholung von Gesamtbilirubin auf $\leq 1,5 \times$ ULN und AST/ALT auf $\leq 2,5 \times$ ULN, sofern diese Werte nicht auf Morbus Meulengracht oder Hämolyse zurückzuführen sind. Geht der Gesamtbilirubin-Wert nicht auf $\leq 1,5 \times$ ULN oder AST/ALT nicht auf $\leq 2,5 \times$ ULN zurück, ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).
Infusionsbedingte Reaktion	Infusion unterbrechen und geeignete medizinische Behandlung einleiten. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion ist eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika zu erwägen. Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen ist die Behandlung dauerhaft zu beenden (siehe Abschnitt 4.4).
Nicht-hämatologische Toxizität des Grades $\geq 2^a$ (BESPONSA-bedingt)	Behandlung unterbrechen bis zur Erholung auf Grad 1 oder dem vor der Behandlung bestehenden Grad.

Abkürzungen: ALT = Alanin-Aminotransferase; AST = Aspartat-Aminotransferase; ULN = oberer Grenzwert (*upper limit of normal*); VOD/SOS = venookklusive Erkrankung/*Sinusoidal Obstruction Syndrome*.

^a Schweregrad entspricht den CTCAE-Kriterien für unerwünschte Ereignisse (*Common Terminology Criteria for Adverse Events*) des National Cancer Institute (NCI CTCAE) Version 3.0.

BESPONSA vor der Anwendung, siehe Abschnitt 6.6.

4.3 Gegenanzeigen

- Überempfindlichkeit gegen den Wirkstoff oder einen der in Abschnitt 6.1 genannten sonstigen Bestandteile.
- Patienten mit vorhergehender bestätigter schwerer oder bestehender venookklusiver Lebererkrankung/*Sinusoidal Obstruction Syndrome* (VOD/SOS).
- Patienten mit schwerer bestehender Lebererkrankung (z. B. Leberzirrhose, nodulär regenerative Hyperplasie der Leber, aktive Hepatitis).

4.4 Besondere Warnhinweise und Vorsichtsmaßnahmen für die Anwendung

Nachverfolgbarkeit

Um die Nachverfolgbarkeit biologischer Arzneimittel zu verbessern, sollten der Handelsname und die Chargenbezeichnung des angewendeten Arzneimittels eindeutig in der Patientenakte protokolliert werden.

Lebertoxizität, einschließlich venookklusiver Lebererkrankung/*Sinusoidal Obstruction Syndrome* (VOD/SOS)

Lebertoxizität, einschließlich schwere, lebensbedrohliche und in manchen Fällen tödliche hepatische VOD/SOS wurde bei



Tabelle 4. Dosisanpassungen in Abhängigkeit von der Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität

Dauer der Therapieunterbrechungen aufgrund von Toxizität	Dosisanpassung(en)
< 7 Tage (innerhalb eines Zyklus)	Nächste Dosis erst nach erreichter, suffizienter Verbesserung applizieren (jedoch mindestens 6 Tage Abstand zwischen den einzelnen Gaben einhalten).
≥ 7 Tage	Nächste Dosis innerhalb des Zyklus auslassen.
≥ 14 Tage	Die Gesamtdosis für den nachfolgenden Zyklus um 25 % verringern, sobald eine ausreichende Erholung erreicht ist. Sollte weitere Dosisanpassung erforderlich sein, die Dosisanzahl für die nachfolgenden Zyklen auf 2 Dosen pro Zyklus verringern. Wird eine Verringerung der Gesamtdosis um 25 %, gefolgt von einer Verringerung auf 2 Dosen pro Zyklus nicht vertragen, ist die Behandlung endgültig zu beenden.
> 28 Tage	Endgültige Beendigung der BESPONSA-Therapie erwägen.

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL, die BESPONSA erhielten, berichtet (siehe Abschnitt 4.8). BESPONSA erhöhte das Risiko für VOD/SOS bei dieser Patientenpopulation im Vergleich zu Standard-Chemotherapeutika signifikant. Das höchste Risiko bestand bei Patienten mit anschließender HSCT.

In den folgenden Untergruppen lag die berichtete Häufigkeit von VOD/SOS nach einer HSCT bei ≥ 50 %:

- Patienten mit Konditionierungstherapie vor einer HSCT, die 2 Alkylanzien enthielt;
- Patienten ab 65 Jahren; und
- Patienten mit Bilirubinwerten im Serum ≥ ULN vor der HSCT.

Die Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien sollte vermieden werden. Bei Patienten, bei denen eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien in der Zukunft wahrscheinlich nicht vermeidbar sein wird, sollte das Nutzen-Risiko-Verhältnis vor der Verabreichung von BESPONSA sorgfältig abgewogen werden.

Bei Patienten mit Bilirubinwerten im Serum ≥ ULN vor einer geplanten HSCT sollte eine HSCT nach BESPONSA-Behandlung nur nach sorgfältiger Abwägung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses durchgeführt werden. Falls bei solchen Patienten eine HSCT durchgeführt wird, sollten die Patienten engmaschig auf Zeichen und Symptome einer VOD/SOS überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2).

Andere patientenbezogene Faktoren, die mit einem erhöhten Risiko für VOD/SOS nach einer HSCT in Verbindung zu stehen scheinen, sind eine vorhergehende HSCT, ein Alter ≥ 55 Jahre, eine Vorerkrankung der Leber und/oder Hepatitis vor der Behandlung, spätere Salvage-Therapiephasen und eine höhere Zahl von Behandlungszyklen.

Bei Patienten mit vorhergehender HSCT ist eine sorgfältige Abwägung vor der Behandlung mit BESPONSA erforderlich. Keine Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL, die in klinischen Studien mit BESPONSA behandelt wurden, hatten in den vorhergehenden 4 Monaten eine HSCT.

Patienten mit Vorerkrankungen der Leber sollten vor der Behandlung mit BESPONSA

sorgfältig untersucht werden (z. B. durch Ultraschalluntersuchung, Untersuchung auf Hepatitisviren im Blut), um eine schwerwiegende bestehende bzw. aktive Lebererkrankung auszuschließen (siehe Abschnitt 4.3).

Bei Patienten mit geplanter HSCT werden 2 (maximal 3) Behandlungszyklen empfohlen, um das Risiko für eine VOD/SOS zu verringern (siehe Abschnitt 4.2).

Alle Patienten, insbesondere Patienten nach HSCT, sollten engmaschig auf die Entwicklung von Zeichen und Symptomen einer VOD/SOS überwacht werden. Dazu zählen erhöhte Gesamtbilirubinwerte, Hepatomegalie (evtl. schmerzhaft), rasche Gewichtszunahme und Aszites. Durch die Kontrolle des Gesamtbilirubinwerts alleine werden möglicherweise nicht alle Patienten mit einem erhöhten Risiko von VOD/SOS erkannt. Bei allen Patienten sollten die Leberwerte einschließlich ALT, AST, Gesamtbilirubin und alkalischer Phosphatase vor und nach jeder BESPONSA-Dosis überwacht werden. Bei Patienten, die abnormale Leberwerte entwickeln, sollten die Leberwerte sowie klinische Zeichen und Symptome von Lebertoxizität häufiger überwacht werden. Bei Patienten, die in der Folge einer HSCT erhalten, sollten die Leberwerte im ersten Monat nach der HSCT engmaschig und anschließend (gemäß medizinischem Standard) weniger häufig überwacht werden. Erhöhte Leberwerte können eine Therapieunterbrechung, eine Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der BESPONSA-Therapie erfordern (siehe Abschnitt 4.2).

Bei einem Auftreten von VOD/SOS sollte die Behandlung endgültig beendet werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei Auftreten einer schweren VOD/SOS sollte eine entsprechende Behandlung gemäß medizinischem Standard eingeleitet werden.

Myelosuppression/Zytopenien

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden Fälle von Neutropenie, Thrombozytopenie, Anämie, Leukopenie, febriler Neutropenie, Lymphopenie und Pancytopenie berichtet, von denen einige lebensbedrohlich waren (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden Komplikationen im Zusammenhang mit Neutropenie und Thrombozy-

topenie (einschließlich Infektionen bzw. Blutungen/hämorrhagischen Ereignissen) berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor jeder BESPONSA-Dosis sollte ein großes Blutbild gemacht werden und die Patienten auf Zeichen und Symptome einer Infektion, Blutung/Hämorrhagie und anderen Auswirkungen einer Myelosuppression während der Behandlung kontrolliert werden. Gegebenenfalls sollten prophylaktische Antinfektiva-Gaben und eine entsprechende klinische Überwachung mit entsprechenden Untersuchungen vor und während der Behandlung eingeleitet werden.

Die Behandlung einer schweren Infektion, Blutung/Hämorrhagie und anderer Auswirkungen einer Myelosuppression einschließlich schwerer Neutropenie oder Thrombozytopenie erfordert möglicherweise eine Therapieunterbrechung, Dosisreduzierung oder die endgültige Beendigung der Therapie (siehe Abschnitt 4.2).

Infusionsbedingte Reaktionen

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden infusionsbedingte Reaktionen berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Vor der Gabe wird eine Prämedikation mit Kortikosteroiden, Antipyretika und Antihistaminika empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Während der Infusion und mindestens 1 Stunde nach Beendigung der Infusion sollten die Patienten engmaschig auf das mögliche Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen überwacht werden. Dazu zählen Symptome wie Hypotonie, Hitzewallung oder Atmungsschwierigkeiten. Bei Einsetzen infusionsbedingter Reaktionen sollte die Infusion unterbrochen werden und eine geeignete Therapie eingeleitet werden. Je nach Schweregrad der infusionsbedingten Reaktion sollte eine Beendigung der Infusion oder eine Anwendung von Kortikosteroiden und Antihistaminika erwogen werden (siehe Abschnitt 4.2). Bei schweren oder lebensbedrohlichen Infusionsreaktionen sollte die Behandlung dauerhaft beendet werden (siehe Abschnitt 4.2).

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden Fälle von TLS berichtet, die lebensbedrohend oder tödlich sein können (siehe Abschnitt 4.8).

Bei Patienten mit hoher Tumormasse werden vor Therapiebeginn eine Prämedikation zur Verringerung des Harnsäurespiegels und eine adäquate Hydratation empfohlen (siehe Abschnitt 4.2).

Die Patienten sollten auf Zeichen und Symptome von TLS kontrolliert werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.

QT-Intervall-Verlängerung

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden QT-Intervall-Verlängerungen beobachtet (siehe Abschnitt 4.8 und 5.2).

BESPONSA sollte bei Patienten mit einer Vorgeschichte oder Prädisposition für QT-Intervall-Verlängerungen oder Patienten, die Arzneimittel einnehmen, die bekanntermaßen zu einer Verlängerung des QT-Intervalls

BESPONSA® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



führen (siehe Abschnitt 4.5), sowie bei Patienten mit Störungen des Elektrolythaushalts mit Vorsicht verabreicht werden. EKG und Elektrolytspiegel sollten vor Behandlungsbeginn durchgeführt bzw. gemessen und während der Behandlung regelmäßig kontrolliert werden (siehe Abschnitte 4.8 und 5.2).

Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhalten, wurden erhöhte Amylase- und Lipase-Werte berichtet (siehe Abschnitt 4.8).

Patienten sollten auf erhöhte Amylase- und Lipase-Werte überwacht werden. Mögliche Leber- und Gallenerkrankungen sollten untersucht werden und nach entsprechendem medizinischen Standard behandelt werden.

Immunisierungen

Die Sicherheit einer Immunisierung mit Lebendimpfstoffen während oder vor einer BESPONSA-Behandlung wurde nicht untersucht. Eine Impfung mit Lebendimpfstoffen wird für mindestens 2 Wochen vor dem Beginn einer BESPONSA-Behandlung, während der Behandlung sowie bis zur Normalisierung der B-Lymphozytenzahl nach dem letzten Behandlungszyklus nicht empfohlen.

4.5 Wechselwirkungen mit anderen Arzneimitteln und sonstige Wechselwirkungen

Es wurden keine formalen Studien zur Erfassung von Arzneimittelwechselwirkungen durchgeführt (siehe Abschnitt 5.2).

Basierend auf *In-vitro*-Daten ist es unwahrscheinlich, dass die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin mit P450(CYP)-Inhibitoren oder Induktoren oder Arzneimittel-metabolisierenden Enzymen wie Uridindiphosphat-Glucuronosyltransferase (UGT) die Exposition von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid verändert. Darüber hinaus ist es unwahrscheinlich, dass Inotuzumab Ozogamicin und N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von CYP-Enzymen beeinflussen, und dass N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid die Exposition gegenüber den Substraten von UGT-Enzymen oder größerer Wirkstofftransporter verändert.

Bei Patienten, die Inotuzumab Ozogamicin erhielten, wurden verlängerte QT-Intervalle beobachtet (siehe Abschnitt 4.4). Daher sollte die gleichzeitige Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin mit Arzneimitteln, die bekanntermaßen zu verlängerten QT-Intervallen führen oder eine *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie induzieren können, sorgfältig abgewogen werden. Bei kombinierter Gabe dieser Arzneimittel sollte das QT-Intervall überwacht werden (siehe Abschnitte 4.4, 4.8 und 5.2).

4.6 Fertilität, Schwangerschaft und Stillzeit

Frauen im gebärfähigen Alter/Verhütung bei Männern und Frauen

Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BESPONSA eine Schwangerschaft vermeiden.

Frauen sollten während der Behandlung mit BESPONSA und für mindestens 8 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen. Männer mit Frauen im gebärfähigen Alter sollten während der Behandlung mit BESPONSA und für mindestens 5 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis ein wirksames Verhütungsmittel benutzen.

Schwangerschaft

Bisher liegen keine Daten zur Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin bei Schwangeren vor. Auf der Grundlage präklinischer sicherheitsrelevanter Erkenntnisse kann Inotuzumab Ozogamicin bei Anwendung an Schwangeren zu embryonalen oder fetalen Schädigungen führen. Tierexperimentelle Studien zeigten Reproduktionstoxizität (siehe Abschnitt 5.3).

BESPONSA darf während der Schwangerschaft nur verabreicht werden, wenn der mögliche Nutzen für die Mutter die potenziellen Risiken für den Fetus überwiegt. Schwangere Frauen oder Patientinnen, die während der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin schwanger werden, bzw. männliche Partner von schwangeren Frauen, müssen über die möglichen Risiken für den Fetus aufgeklärt werden.

Stillzeit

Es liegen keine Daten über das Vorhandensein von Inotuzumab Ozogamicin oder dessen Metabolite in der Muttermilch, die Auswirkungen auf das gestillte Kind oder die Muttermilchproduktion vor. Wegen der möglichen Nebenwirkungen beim gestillten Kind dürfen Frauen während der Behandlung mit BESPONSA und für mindestens 2 Monate nach Verabreichung der letzten Dosis nicht stillen (siehe Abschnitt 5.3).

Fertilität

Auf der Grundlage präklinischer Erkenntnisse kann die männliche und weibliche Fertilität durch die Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin beeinträchtigt werden (siehe Abschnitt 5.3). Es liegen keine Informationen zur Fertilität bei Patienten vor. Vor der Behandlung sollten sich Männer und Frauen über bestehende Möglichkeiten zum Erhalt der Fruchtbarkeit beraten lassen.

4.7 Auswirkungen auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen

BESPONSA hat möglichen Einfluss auf die Verkehrstüchtigkeit und die Fähigkeit zum Bedienen von Maschinen. Patienten können während der Behandlung mit BESPONSA unter Müdigkeit leiden (siehe Abschnitt 4.8). Daher ist beim Autofahren oder beim Bedienen von Maschinen Vorsicht geboten.

4.8 Nebenwirkungen

Zusammenfassung des Sicherheitsprofils

Die häufigsten ($\geq 20\%$) Nebenwirkungen waren Thrombozytopenie (51%), Neutropenie (49%), Infektion (48%), Anämie (36%), Leukopenie (35%), Müdigkeit/Fatigue (35%), Blutung (33%), Pyrexie (32%), Übelkeit (31%), Kopfschmerzen (28%), febrile Neutropenie (26%), erhöhte Transaminasen (26%), Bauchschmerzen (23%), erhöhte Gamma-Glutamyltransferase (21%) und Hyperbilirubinämie (21%).

Die häufigsten ($\geq 2\%$) schwerwiegenden Nebenwirkungen bei mit BESPONSA behandelten Patienten waren Infektion (23%), febrile Neutropenie (11%), Blutung (5%), Bauchschmerzen (3%), Pyrexie (3%), VOD/SOS (2%) und Müdigkeit/Fatigue (2%).

Tabellarische Auflistung der Nebenwirkungen

Tabelle 5 auf Seite 5 zeigt die Nebenwirkungen von Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL, die BESPONSA erhielten.

Die aufgelisteten Nebenwirkungen werden nach Systemorganklassen sowie Häufigkeitskategorien dargestellt, die wie folgt definiert sind: sehr häufig ($\geq 1/10$), häufig ($\geq 1/100$ bis $< 1/10$), gelegentlich ($\geq 1/1.000$ bis $< 1/100$), selten ($\geq 1/10.000$ bis $< 1/1.000$), sehr selten ($< 1/10.000$), nicht bekannt (Häufigkeit auf Grundlage der verfügbaren Daten nicht abschätzbar). Innerhalb jeder Häufigkeitsgruppe sind die Nebenwirkungen nach abnehmendem Schweregrad angeordnet.

Beschreibung ausgewählter Nebenwirkungen

Lebertoxizität, einschließlich venookklusiver Lebererkrankung/Sinusoidal Obstruction Syndrome (VOD/SOS)

In der pivotalen klinischen Studie (n = 164) wurde VOD/SOS bei 22 (13%) Patienten berichtet, hiervon bei 5 (3%) Patienten während der Studienbehandlung oder während der Nachbeobachtung ohne dazwischenliegende HSCT. Unter den 77 Patienten mit anschließender HSCT (von denen 6 nach der Behandlung mit BESPONSA und vor der HSCT eine zusätzliche Salvage-Therapie erhielten) wurde VOD/SOS bei 17 (22%) Patienten gemeldet. Fünf von 17 VOD/SOS-Ereignissen, die nach einer HSCT auftraten, waren tödlich.

Die VOD/SOS-Fälle wurden bis zu 56 Tage nach der letzten Dosis Inotuzumab Ozogamicin ohne dazwischenliegende HSCT berichtet. Die mittlere Dauer von einer HSCT bis zum Einsetzen einer VOD/SOS betrug 15 Tage (Spannweite: 3–57 Tage). Von den 5 Patienten, die während der Behandlung mit Inotuzumab Ozogamicin, aber ohne dazwischenliegende HSCT an einer VOD/SOS erkrankten, hatten 2 Patienten vor Beginn der BESPONSA-Behandlung eine HSCT erhalten.

Unter den Patienten mit HSCT nach der BESPONSA-Behandlung wurde VOD/SOS bei 5/11 Patienten (46%) berichtet, die eine HSCT vor und nach der BESPONSA-Behandlung erhielten, und bei 12/66 Patienten (18%), die erst nach der BESPONSA-Behandlung eine HSCT erhielten.

In Bezug auf andere Risikofaktoren wurde VOD/SOS bei 6/11 (55%) Patienten, die eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 2 Alkylanzien und 8/52 (15%) Patienten, die eine Konditionierungstherapie vor einer HSCT mit 1 Alkylanz erhielten, bei 7/17 (41%) Patienten ≥ 55 Jahre und 10/60 (17%) Patienten < 55 Jahre sowie 7/12 (58%) Patienten mit Bilirubinwerten im Serum \geq ULN vor der HSCT und 10/65



Tabelle 5. Nebenwirkungen bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die BESPONSA erhielten

Systemorganklassen gemäß MedDRA	Sehr häufig	Häufig
Infektionen und parasitäre Erkrankungen	Infektion (48 %)ª (einschließlich Sepsis und Bakteriämie [16 %], Pilzinfektion [9 %], Infektion der unteren Atemwege [12 %]), Infektion der oberen Atemwege [12 %], bakterielle Infektion [1 %], Virusinfektion [8 %], gastrointestinale Infektion [4 %], kutane Infektion [4 %])	
Erkrankungen des Blutes und des Lymphsystems	Febrile Neutropenie (26 %) Neutropenie (49 %) Thrombozytopenie (51 %) Leukopenie (35 %) Lymphopenie (18 %) Anämie (36 %)	Panzytopenieª (2 %)
Erkrankungen des Immunsystems		Überempfindlichkeit (1 %)
Stoffwechsel- und Ernährungsstörungen	Appetitverlust (12 %)	Tumorlyse-Syndrom (2 %) Hyperurikämie (4 %)
Erkrankungen des Nervensystems	Kopfschmerzen (28 %)	
Gefäßerkrankungen	Blutung ^c (33 %) (einschließlich Blutung im Zentralnervensystem [1 %], obere gastrointestinale Blutung [5 %], untere gastrointestinale Blutung [4 %], Epistaxis [15 %])	
Erkrankungen des Gastrointestinaltrakts	Bauchschmerzen (23%) Erbrechen (15 %) Diarrhö (17 %) Übelkeit (31 %) Stomatitis (13 %) Obstipation (17 %)	Aszites (4 %) Bauchdeckenspannung (6 %)
Leber- und Gallenerkrankungen	Hyperbilirubinämie (21 %) erhöhte Transaminasen (26 %) erhöhte GGT (21 %)	Venookklusive Lebererkrankung (Sinusoidal Obstruction Syndrome) (3 % [vor HSCT] ^d)
Allgemeine Erkrankungen und Beschwerden am Verabreichungsort	Pyrexie (32 %) Müdigkeit/Fatigue (35 %) Schüttelfrost (11 %)	
Untersuchungen	erhöhte alkalische Phosphatase (13 %)	EKG-QT-Intervall verlängert (1 %) erhöhte Amylase (5 %) erhöhte Lipase (9 %)
Verletzung, Vergiftung und durch Eingriffe bedingte Komplikationen	Infusionsbedingte Reaktion (10 %)	

Zu den Nebenwirkungen zählten therapiebedingte Ereignisse beliebiger Kausalität, die am oder nach dem ersten Tag des 1. Behandlungszyklus bis 42 Tage nach der letzten Dosis BESPONSA, jedoch vor Beginn einer neuen Krebsbehandlung (einschließlich HSCT) auftraten.

Bevorzugte Bezeichnungen wurden dem MedDRA (*Medical Dictionary for Regulatory Activities*), Version 18.1 entnommen.

Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; EKG = Elektrokardiogramm; GGT = Gamma-Glutamyltransferase; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation.

- ª Infektion beinhaltet auch weitere Arten von Infektionen (11 %). Hinweis: Ein Patient konnte mehr als eine Art von Infektion haben.
- º Panzytopenie beinhaltet die folgenden bevorzugten Bezeichnungen: Knochenmarksversagen, febrile Knochenmarksaplasie und Panzytopenie.
- º Blutung umfasst auch andere Arten von Blutungen (16 %). Hinweis: Ein Patient konnte mehr als eine Art von Blutung haben.
- º VOD umfasst 1 zusätzlichen Patienten mit venookklusiver Lebererkrankung, der an Tag 56 ohne dazwischenliegende HSCT auftrat. VOD/SOS wurde darüber hinaus bei 17 Patienten nach einer anschließenden HSCT berichtet.

(15 %) Patienten mit Bilirubinwerten im Serum < ULN vor der HSCT berichtet.

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden Hyperbilirubinämie und erhöhte Transaminase-Werte bei 35 (21 %) bzw. 43 (26 %) der Patienten berichtet. Hyperbilirubinämie des Grades ≥3 und erhöhte Transaminase-Werte wurden bei jeweils 9 (6 %) und 11 (7 %) der Patienten berichtet. Die mittlere Dauer bis zum Eintreten der Hyperbilirubinämie und erhöhten Transaminase-Werte lag bei jeweils 73 und 29 Tagen.

Zum klinischen Management einer Lebertoxizität einschließlich VOD/SOS siehe Abschnitt 4.4.

Myelosuppression/Zytopenien

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden Thrombozytopenie und Neutropenie bei 83 (51 %) bzw. 81 (49 %) der Patienten berichtet. Thrombozytopenie und Neutropenie des Grades 3 wurden bei 23 (14 %) bzw. 33 (20 %) der Patienten berichtet. Thrombozytopenie und Neutropenie des Grades 4 wurden bei 46 (28 %) bzw. 45 (27 %) der Patienten berichtet. Febrile Neutropenie, die lebensbedrohend sein kann, wurde bei 43 (26 %) Patienten berichtet.

Zum klinischen Management von Myelosuppression/Zytopenien siehe Abschnitt 4.4.

Infektionen

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden Infektionen, darunter schwere Infektionen, von denen einige lebensbedrohend oder tödlich verliefen, bei 79 (48 %) der Patienten gemeldet. Diese spezifischen Infektionen traten mit folgender Häufigkeit auf: Sepsis und Bakteriämie (16 %), Infektion der unteren Atemwege (12 %), Infektion der oberen Atemwege (12 %), Pilzinfektion (9 %), Virusinfektion (8 %), gastrointestinale Infektion (4 %), kutane Infektion (4 %) und bakterielle Infektion (1 %). Tödliche Infektionen, einschließlich Pneumonie, Sepsis in der Neutropenie, Sepsis, septischer Schock und Sepsis durch Pseudomonaden wurden bei 8 (5 %) der Patienten berichtet.

Zum klinischen Management von Infektionen siehe Abschnitt 4.4.

Blutung/Hämorrhagie

In der pivotalen klinischen Studie (n = 164) wurden Fälle von Blutung/Hämorrhagie mit vorwiegend geringem Schweregrad bei 54 (33 %) der Patienten berichtet. Diese spezifischen Blutungen/Hämorrhagien traten mit folgender Häufigkeit auf: Epistaxis (15 %), obere gastrointestinale Blutung (5 %), untere gastrointestinale Blutung (4 %) und Blutung im Zentralnervensystem (ZNS) (1 %). Fälle von Blutung/Hämorrhagie des Grades 3 bis 4 wurden bei 8/164 (5 %) der Patienten berichtet. Ein Blutungsereignis des Grades 5 (intraabdominale Blutung) wurde berichtet.

Zum klinischen Management von Blutungen/Hämorrhagien siehe Abschnitt 4.4.

Infusionsbedingte Reaktionen

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden infusionsbedingte Reaktionen bei 17 (10 %) der Patienten berichtet. Alle Ereignisse hatten einen maximalen Schweregrad von 2.

BESPONSA® 1 mg Pulver für ein Konzentrat zur Herstellung einer Infusionslösung



Infusionsbedingte Reaktionen traten meist im ersten Therapiezyklus und kurz nach Ende der Infusion von Inotuzumab Ozogamicin auf und bildeten sich spontan oder nach entsprechender medizinischer Behandlung zurück.

Zum klinischen Management von infusionsbedingten Reaktionen siehe Abschnitt 4.4.

Tumorlyse-Syndrom (TLS)

In der pivotalen Studie (n = 164) wurde bei 4/164 (2 %) der Patienten ein TLS berichtet, das lebensbedrohend oder tödlich sein kann. Bei 3 (2 %) der Patienten wurde ein TLS des Grades 3 bis 4 berichtet. Das TLS trat meist kurz nach der Infusion von Inotuzumab Ozogamicin auf und bildete sich nach entsprechender medizinischer Behandlung zurück.

Zum klinischen Management des TLS siehe Abschnitt 4.4.

QT-Intervall-Verlängerung

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden bei 4/162 (3 %) der Patienten QT-Intervall-Verlängerungen (nach Korrektur für die Herzfrequenz gemäß Fridericia-Formel, QTcF) um ≥ 60 ms im Vergleich zum Ausgangswert berichtet. Bei keinem Patienten lagen die QTcF-Werte > 500 ms. QT-Intervall-Verlängerungen des Grades 2 wurden bei 2/164 (1 %) der Patienten berichtet. QT-Intervall-Verlängerungen des Grades ≥ 3 oder Fälle von *Torsade-de-Pointes*-Tachykardie wurden nicht berichtet.

Zur regelmäßigen Kontrolle der EKG- und Elektrolytwerte siehe Abschnitt 4.4.

Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte

In der pivotalen Studie (n = 164) wurden bei jeweils 8 (5 %) bzw. 15 (9 %) der Patienten erhöhte Amylase- und Lipase-Werte berichtet. Erhöhte Amylase- und Lipase-Werte des Grades ≥ 3 wurden bei jeweils 3 (2 %) und 7 (4 %) der Patienten berichtet.

Zur regelmäßigen Kontrolle erhöhter Amylase- und Lipase-Werte siehe Abschnitt 4.4.

Immunogenität

In klinischen Studien zu BESPONSA bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL wurden 7/236 (3 %) Patienten positiv auf Antikörper gegen Inotuzumab Ozogamicin getestet. Kein Patient wurde positiv auf neutralisierende Antikörper gegen Inotuzumab Ozogamicin getestet. Für positiv auf Antikörper gegen Inotuzumab Ozogamicin getestete Patienten wurde basierend auf einer pharmakokinetischen Populationsanalyse keine Auswirkung auf die Clearance von BESPONSA postuliert. Die Patientenzahl war zu klein, um die Auswirkungen von Antikörpern gegen Inotuzumab Ozogamicin auf die Wirksamkeit und Sicherheit zu beurteilen.

Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen

Die Meldung des Verdachts auf Nebenwirkungen nach der Zulassung ist von großer Wichtigkeit. Sie ermöglicht eine kontinuierliche Überwachung des Nutzen-Risiko-Verhältnisses des Arzneimittels. Angehörige von Gesundheitsberufen sind aufgefordert, jeden Verdachtsfall einer Nebenwirkung

über das aufgeführte nationale Meldesystem anzuzeigen.

Deutschland

Bundesinstitut für Impfstoffe und biomedizinische Arzneimittel
Paul-Ehrlich-Institut
Paul-Ehrlich-Straße 51 – 59
63225 Langen
Telefon: +49 6 10 37 70
Telefax: +49 61 03 77 12 34
Website: www.pei.de

Österreich

Bundesamt für Sicherheit im Gesundheitswesen
Traisengasse 5
1200 WIEN
ÖSTERREICH
Fax: +43 (0) 50 555 36207
Website: <http://www.basg.gv.at/>

4.9 Überdosierung

In klinischen Studien bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL betrug die maximalen Einzel- und Mehrfachdosierungen von Inotuzumab Ozogamicin 0,8 mg/m² pro Gabe bzw. 1,8 mg/m² pro Zyklus [verabreicht in 3 aufgeteilten Gaben an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²)] (siehe Abschnitt 4.2). Überdosierungen können zu Nebenwirkungen führen, die den Reaktionen entsprechen, die bei der empfohlenen therapeutischen Dosierung beobachtet werden (siehe Abschnitt 4.8).

Im Fall einer Überdosierung sollte die Infusion vorübergehend unterbrochen und die Patienten auf hepatische und hämatologische Toxizitäten überwacht werden (siehe Abschnitt 4.2). Nach Abklingen aller Toxizitäten kann die Wiederaufnahme der BESPONSA-Behandlung in korrekter therapeutischer Dosierung erwogen werden.

5. PHARMAKOLOGISCHE EIGENSCHAFTEN

5.1 Pharmakodynamische Eigenschaften

Pharmakotherapeutische Gruppe: Antineoplastische Mittel, andere antineoplastische Mittel, monoklonale Antikörper, ATC-Code: L01XC26

Wirkmechanismus

Inotuzumab Ozogamicin ist ein ADC und besteht aus einem gegen CD22 gerichteten monoklonalen Antikörper, der kovalent an N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid gebunden ist. Inotuzumab ist ein humanisierter Immunoglobulin-Antikörper der Klasse G, Subtyp 4 (IgG4), der spezifisch humanes CD22 erkennt. Das niedermolekulare, N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin ist zytotoxisch.

N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin ist kovalent über einen durch Säure abspaltbaren Linker an den Antikörper gebunden. Aus präklinischen Daten geht hervor, dass die zytotoxische Aktivität von BESPONSA auf die Bindung des ADC an CD22-exprimierende Tumorzellen, gefolgt von einer Internalisation des ADC-CD22-Komplexes und einer intrazellulären Freisetzung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid über die hydrolytische Spaltung des Linkers zurückzuführen ist. Die Aktivierung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethyl-

hydrazid induziert DNA-Doppelstrangbrüche, gefolgt von Zellzyklus-Arrest und Apoptose-Induktion.

Klinische Wirksamkeit und Sicherheit

Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL, die zuvor 1 oder 2 ALL-Behandlungen erhielten – Studie 1

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BESPONSA wurde bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver ALL in einer offenen, internationalen, multizentrischen Phase-3-Studie (Studie 1) untersucht, in der die Patienten auf BESPONSA (n = 164 [164 behandelte Patienten]) oder eine Chemotherapie nach Wahl des Prüf arztes (n = 162 [143 behandelte Patienten]) randomisiert wurden; diese Chemotherapie-Schemata waren Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-koloniestimulierender Faktor (FLAG, n = 102 [93 behandelte Patienten]), Mitoxantron/Cytarabin (MXN/Ara-C, n = 38 [33 behandelte Patienten]) oder hochdosiertes Cytarabin (HIDAC, n = 22 [17 behandelte Patienten]).

Geeignet waren Patienten ab einem Alter von 18 Jahren mit Philadelphia-Chromosom-negativer (Ph⁻) oder Ph⁺ rezidivierender oder refraktärer CD22-positiver B-Vorläufer-ALL.

Die CD22-Expression wurde mittels Durchflusszytometrie basierend auf einem Knochenmarkaspirat untersucht. Bei Patienten mit unzureichendem Knochenmarkaspirat wurde peripheres Blut untersucht. Alternativ wurde die CD22-Expression bei Patienten mit unzureichendem Knochenmarkaspirat und nicht ausreichenden zirkulierenden Blasten mittels Immunhistochemie untersucht.

In der klinischen Studie war die Empfindlichkeit einiger vor Ort verwendeter Untersuchungen niedriger als die der zentralen Laboruntersuchung. Aus diesem Grund sollten nur validierte Testverfahren mit nachgewiesener hoher Empfindlichkeit verwendet werden.

Voraussetzung für alle Patienten war ein Blasten-Anteil von ≥ 5 % im Knochenmark und 1 oder 2 vorausgehende Induktionsschemata für die ALL. Voraussetzung für Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL war eine erfolglose Behandlung mit mindestens 1 Zweit- oder Drittgenerations-TKI und einer Standardchemotherapie. Tabelle 1 (siehe Abschnitt 4.2) zeigt das Dosierungsschema für die behandelten Patienten.

Kombinierter Endpunkt war CR/CRi, beurteilt von einem verblindeten, unabhängigen Gremium zur Bewertung des Endpunkts (*endpoint adjudication committee*, EAC), sowie das Gesamtüberleben (*overall survival*, OS). Sekundäre Endpunkte waren MRD-Negativität (siehe Tabelle 1 in Abschnitt 4.2), Dauer der Remission (*duration of remission*, DoR), HSCT-Rate und progressionsfreies Überleben (*progression-free survival*, PFS). Die Primäranalyse von CR/CRi und MRD-Negativität wurde bei den 218 ursprünglich randomisierten Patienten und die Analyse von OS, PFS, DoR und HSCT-Rate bei allen 326 randomisierten Patienten durchgeführt.



Von allen 326 randomisierten Patienten (ITT-Population), hatten 215 (66 %) Patienten 1 und 108 (33 %) Patienten 2 Vorbehandlungen der ALL erhalten. Das mittlere Alter war 47 Jahre (Spannweite: 18–79 Jahre). Bei 206 (63 %) Patienten betrug die Dauer der ersten Remission <12 Monate und 55 (17 %) der Patienten hatten vor Erhalt von BESPONSA oder einer Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes eine HSCT. Insgesamt 276 (85 %) Patienten hatten eine Ph⁻ ALL. Von den 49 (15 %) Patienten mit Ph⁺ ALL, hatten 4 Patienten keinen vorhergehenden TKI, 28 Patienten 1 vorhergehenden TKI und 17 Patienten 2 vorhergehende TKI erhalten. Dasatinib war der am häufigsten verabreichte TKI (42 Patienten), gefolgt von Imatinib (24 Patienten).

Die ersten 218 randomisierten Patienten wiesen ähnliche Baseline-Eigenschaften auf.

Von den 326 Patienten (ITT-Population) lagen von 253 Patienten Proben vor, die sowohl in Laboratorien vor Ort als auch im Zentrallabor auf CD22 untersucht werden konnten. Gemäß der Untersuchungen im Zentrallabor wiesen 231/253 (91,3 %) und gemäß der Untersuchungen vor Ort 130/253 (51,4 %) Patienten vor Therapiebeginn ≥ 70 % CD22-positive leukämische Blasten auf.

In Tabelle 6 werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie dargestellt.

Unter den anfänglich 218 randomisierten Patienten erreichten im BESPONSA-Behandlungsarm 64/88 (73 %) bzw. 21/88 (24 %) der gemäß EAC ansprechenden Patienten eine CR/CRi in den Zyklen 1 und 2. Nach Zyklus 3 erreichten keine weiteren Patienten im BESPONSA-Arm eine CR/CRi.

Die CR/CRi- und MRD-Negativitäts-Befunde für die anfänglichen 218 randomisierten Patienten stimmten mit den Ergebnissen aller 326 randomisierten Patienten überein.

Unter allen 326 randomisierten Patienten betrug die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten 22,6 % im BESPONSA-Arm und 9,6 % im Vergleichsarm

Insgesamt 77/164 (47,0 %) Patienten im BESPONSA-Arm und 33/162 (20,4 %) Patienten im Vergleichsarm erhielten eine HSCT im weiteren Therapieverlauf. Hierzu gehörten jeweils 71 und 18 Patienten im BESPONSA-Arm und Vergleichsarm, die sofort eine HSCT erhielten. Von den Patienten, die sofort eine HSCT erhielten, lagen zwischen der letzten Dosis Inotuzumab-Ozogamicin und der HSCT durchschnittlich 4,9 Wochen (Spannweite: 1–19 Wochen). Die Verbesserung des OS unter BESPONSA im Vergleich zur Chemotherapie nach Wahl des Prüfarztes wurde in den Patienten erzielt, bei denen eine HSCT durchgeführt wurde. Zwar gab es im BESPONSA-Arm mehr frühe Todesfälle nach HSCT (bis Tag 100), aber ein späterer Nutzen in Bezug auf das Überleben war unter BESPONSA manifest. Bei Patienten mit anschließender HSCT betrug das mittlere OS 11,9 Monate (95 % KI: 8,6 bis 20,6) im Vergleich zu 16,7 Monaten (95 % KI: 14,6

Tabelle 6. Studie 1: Wirksamkeits-Ergebnisse bei Patienten ab 18 Jahren mit rezidivierender oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die zuvor 1 oder 2 ALL-Behandlungen erhielten

	BESPONSA (n = 109)	HIDAC, FLAG oder MXN/Ara-C (n = 109)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95 % KI]	88 (80,7 %) [72,1 %–87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0 %–38,8 %]
Zweiseitiger p-Wert <0,0001		
CR ^a ; n (%) [95 % KI]	39 (35,8 %) [26,8 %–45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 %–25,9 %]
Zweiseitiger p-Wert = 0,0022		
CRi ^b ; n (%) [95 % KI]	49 (45,0 %) [35,4 %–54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 %–19,5 %]
Zweiseitiger p-Wert <0,0001		
MRD-Negativität ^c für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben; Häufigkeit ^d (%) [95 % KI]	69/88 (78,4 %) [68,4 %–86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 %–46,7 %]
Zweiseitiger p-Wert <0,0001		
	BESPONSA (n = 164)	HIDAC, FLAG oder MXN/Ara-C (n = 162)
Mittleres OS; Monate [95 % KI]	7,7 [6,0 bis 9,2]	6,7 [4,9 bis 8,3]
Risikoquotient [95 % KI] = 0,770 [0,599–0,990] Zweiseitiger p-Wert = 0,0407		
Mittleres PFS ^{e,1} ; Monate [95 % KI]	5,0 [3,7 bis 5,6]	1,8 [1,5 bis 2,2]
Risikoquotient [95 % KI] = 0,452 [0,349–0,586] Zweiseitiger p-Wert <0,0001		
Mittlere DoR ² ; Monate [95 % KI]	3,7 [2,8 bis 4,3]	0,0 [–, –]
Risikoquotient [95 % KI] = 0,468 [0,363–0,603] Zweiseitiger p-Wert <0,0001		

Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; ANC = absolute Neutrophilenzahl; Ara-C = Cytarabin; KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DoR = Dauer der Remission; EAC = Endpoint Adjudication Committee; FLAG = Fludarabin plus Cytarabin plus Granulozyten-koloniestimulierender Faktor; HIDAC = hochdosiertes Cytarabin; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; ITT = Intent-to-Treat; MRD = minimale Resterkrankung; MXN = Mitoxantron; n = Anzahl der Patienten; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben.

- ^a CR wurde gemäß EAC definiert als <5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; vollständige Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten $\geq 100 \times 10^9/l$ und ANC $\geq 1 \times 10^9/l$) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.
- ^b CRi wurde gemäß EAC definiert als <5 % Blasten im Knochenmark und Abwesenheit leukämischer Blasten im peripheren Blut; teilweise Regeneration des peripheren Blutbilds (Thrombozyten $< 100 \times 10^9/l$ und/oder ANC $< 1 \times 10^9/l$) sowie vollständiger Rückgang extramedullärer Erkrankung.
- ^c Negative MRD wurde in der Durchflusszytometrie definiert als Anteil leukämischer Zellen von $< 1 \times 10^{-4}$ (<0,01 %) der kernhaltigen Zellen im Knochenmark.
- ^d Die Häufigkeit wurde definiert als die Anzahl der Patienten, die eine negative MRD erreichten, dividiert durch die Gesamtzahl der Patienten, die eine CR/CRi gemäß EAC erreichten.
- ^e PFS wurde definiert als die Dauer ab dem Datum der Randomisierung bis zum frühesten Datum eines der folgenden Ereignisse: Tod, Krankheitsprogress (einschließlich objektiver Progression, Rezidiv von der CR/CRi, Behandlungsabbruch wegen allgemeiner Verschlechterung des Gesundheitszustands) und Beginn einer neuen Induktionstherapie oder HSCT im Anschluss an die Behandlung ohne vorheriges Erreichen einer CR/CRi.
- ¹ Gemäß der Standarddefinition von PFS, d. h. der Dauer ab dem Datum der Randomisierung bis zum frühesten Datum eines der folgenden Ereignisse: Tod, Krankheitsprogress (einschließlich objektiver Progression, Rezidiv von der CR/CRi) betrug die HR 0,535 (2-seitiger p-Wert <0,0001) und das mittlere PFS jeweils 5,6 und 3,6 Monate im BESPONSA-Arm und im Vergleichsarm.
- ² Die Dauer der Remission wurde definiert als Zeitraum vom ersten Erreichen einer CR^a oder CRi^b (gemäß Beurteilung des Prüfarztes) bis zum Datum eines PFS-definierenden Ereignisses oder bis zum Zensurdatum, sofern zuvor kein PFS-Ereignis dokumentiert wurde. Die Analyse basierte auf der ITT-Population, wobei Patienten ohne Remission eine Dauer von Null zugewiesen und dies als PFS-Ereignis definiert wurde.



bis 27,8), und die Überlebenswahrscheinlichkeit nach 24 Monaten lag bei 38,9 % (95 % KI: 27,6 bis 50,0) im Vergleich zu 35,7 % (95 % KI: 16,3 bis 55,8) unter BESPONSA bzw. Vergleichsarm.

Basierend auf explorativen Analysen ist bei Patienten mit günstigeren Prognosefaktoren (Dauer der ersten Remission ≤ 12 Monate, erste Salvagetherapie, Alter ≤ 55 Jahre, Ph-Negativität, keine vorausgehende HSCT, ≥ 90 % der leukämischen Blasten CD22-positiv vor Therapiebeginn, keine peripheren Blasten vor Therapiebeginn und Hämoglobinwert vor Therapiebeginn ≥ 10 g/dl) ein besseres OS-Ergebnis zu erwarten. Bei Patienten mit MLL (*Mixed Lineage Leukaemia*)-Gen-Rearrangement [einschließlich t(4; 11)], die vor der Behandlung meist eine geringere CD22-Expression aufweisen, war das OS-Ergebnis nach der Behandlung mit BESPONSA oder Chemotherapie im Vergleicharm jeweils schlechter.

In der Beurteilung der Lebensqualität fielen die meisten Bewertungen von Funktionsfähigkeit und Symptomen relativ zum Vergleichsarm zugunsten von BESPONSA aus. In der Beurteilung aus Patientensicht mithilfe des Fragebogens zur Erfassung der Lebensqualität der *European Organisation for Research and Treatment of Cancer* (EORTC QLQ-C30) führte BESPONSA zu einer signifikanten Verbesserung der mittleren *postbaseline*-Scores (BESPONSA versus Vergleichsarm) für die Funktionsskalaren Rollenfunktion (64,7 versus 53,4; $p = 0,0065$), körperlicher Funktionszustand (75,0 versus 68,1; $p = 0,0139$), sozialer Funktionszustand (68,1 versus 59,8; $p = 0,0336$) und Appetitlosigkeit (17,6 versus 26,3; $p = 0,0193$) relativ zum Vergleichsarm. Zwar erreichten die folgenden Ergebnisse keine statistische Signifikanz, aber BESPONSA führte zu einer Verbesserung der geschätzten mittleren *postbaseline*-Scores (BESPONSA versus Vergleichsarm) für: allgemeiner Gesundheitszustand/Lebensqualität (QoL) (62,1 versus 57,8; $p = 0,1572$), kognitiver Funktionszustand (85,3 versus 82,5; $p = 0,1904$), Dyspnoe (14,7 versus 19,4; $p = 0,1281$), Diarrhö (5,9 versus 8,9; $p = 0,1534$), Müdigkeit/Fatigue (35,0 versus 39,4; $p = 0,1789$), Übelkeit und Erbrechen (8,7 versus 10,4; $p = 0,4578$), finanzielle Schwierigkeiten (29,5 versus 32,0; $p = 0,4915$), Insomnie (25,4 versus 27,1; $p = 0,6207$) und Schmerzen (21,3 versus 22,0; $p = 0,8428$). Zwar erreichten die folgenden Ergebnisse keine statistische Signifikanz, aber BESPONSA führte zu einer Verschlechterung der geschätzten mittleren *postbaseline*-Scores gegenüber dem Ausgangswert (BESPONSA versus Vergleichsarm) für: emotionaler Funktionszustand (77,4 versus 79,6; $p = 0,3307$) und Obstipation (12,1 versus 10,7; $p = 0,6249$). In der Beurteilung der Lebensqualität mittels EuroQoL-Fragebogen mit 5 Dimensionen (EQ-5D) erreichten die folgenden Ergebnisse zwar keine statistische Signifikanz, aber BESPONSA führte zu einer Verbesserung der geschätzten mittleren *postbaseline*-Scores gegenüber dem Ausgangswert (BESPONSA bzw. Vergleichsarm) für den EQ-5D-Index (0,80 versus 0,76; $p = 0,1710$) und die visuelle Ana-

logskala des EQ (EQ-VAS) (67,1 versus 62,5; $p = 0,1172$).

Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die zuvor 2 oder mehr ALL-Behandlungen erhielten – Studie 2

Die Wirksamkeit und Sicherheit von BESPONSA wurde bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL in einer einarmigen, offenen, multizentrischen Phase-1/2-Studie (Studie 2) untersucht. Zugelassen wurden Patienten ab 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL.

Von 93 voruntersuchten Patienten wurden 72 Patienten dem Prüfpräparat zugeordnet und mit BESPONSA behandelt. Das mittlere Alter betrug 45 Jahre (Spannweite: 20–79), 76,4 % hatten einen Salvage-Status ≥ 2 , 31,9 % hatten bereits eine HSCT erhalten und 22,2 % waren Ph⁺. Die häufigsten Gründe für eine Beendigung der Therapie waren: Krankheitsprogression/-rezidiv (30 [41,7 %]), Resistenz der Erkrankung (4 [5,6 %]), HSCT (18 [25,0 %]) und unerwünschte Ereignisse (13 [18,1 %]).

Im Phase-1-Abschnitt der Studie erhielten 37 Patienten BESPONSA in einer Gesamtdosis von 1,2 mg/m² (n = 3), 1,6 mg/m² (n = 12) oder 1,8 mg/m² (n = 22). Als empfohlene BESPONSA-Dosierung wurden 1,8 mg/m²/Zyklus ermittelt, die mit Dosierungen von 0,8 mg/m² an Tag 1 und 0,5 mg/m² an den Tagen 8 und 15 des 28-tägigen Zyklus verabreicht wurden. Nach Erreichen der CR/CRi wurde die Dosis verringert.

Im Phase-2-Abschnitt der Studie mussten die Patienten mindestens 2 vorhergehende ALL-Behandlungen erhalten haben und bei Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL musste ein Versagen von mindestens 1 TKI vorliegen. Von den 9 Patienten mit Ph⁺ B-Vorläufer-ALL hatte 1 Patient 1 vorhergehenden

TKI und 1 Patient keinen vorhergehenden TKI erhalten.

In Tabelle 7 werden die Ergebnisse zur Wirksamkeit aus der Studie dargestellt.

Im Phase-2-Abschnitt der Studie erhielten 8/35 (22,9 %) eine HSCT im weiteren Therapieverlauf.

Kinder und Jugendliche

Die Europäische Arzneimittel-Agentur hat für BESPONSA eine Zurückstellung von der Verpflichtung zur Vorlage von Ergebnissen zu Studien in einer oder mehreren pädiatrischen Altersklassen für die Behandlung von rezidivierter oder refraktärer ALL gewährt (siehe Abschnitt 4.2 bzgl. Informationen zur Anwendung bei Kindern und Jugendlichen).

5.2 Pharmakokinetische Eigenschaften

Bei Patienten mit rezidivierter oder refraktärer ALL, die mit Inotuzumab Ozogamicin in der empfohlenen Initialdosis von 1,8 mg/m²/Zyklus (siehe Abschnitt 4.2) behandelt wurden, wurde nach 4 Zyklen eine *Steady-State*-Exposition erreicht. Die mittlere (SD) maximale Serumkonzentrationen (C_{max}) von Inotuzumab Ozogamicin betrug 308 ng/ml (362). Die mittlere (SD) simulierte Gesamtfläche unter der Konzentrations-Zeit-Kurve (AUC) pro Zyklus betrug im *Steady-State* 100 µg·h/ml (32,9).

Verteilung

In vitro beträgt die Bindung von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid an humane Plasmaproteine ca. 97 %. *In vitro* ist N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid ein Substrat des P-Glykoproteins (P-gp). Bei Menschen betrug das Gesamtverteilungsvolumen von Inotuzumab Ozogamicin ungefähr 12 Liter.

Biotransformation

In vitro wurde N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid vorwiegend über

Tabelle 7. Studie 2: Wirksamkeits-Ergebnisse bei Patienten ab 18 Jahren mit rezidivierter oder refraktärer B-Vorläufer-ALL, die zuvor 2 oder mehr ALL-Behandlungen erhielten

	BESPONSA (n = 35)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [95 % KI]	24 (68,6 %) [50,7 %–83,2 %]
CR ^a ; n (%) [95 % KI]	10 (28,6 %) [14,6 %–46,3 %]
CRi ^b ; n (%) [95 % KI]	14 (40,0 %) [23,9 %–57,9 %]
Mittlere DoR ^c ; Monate [95 % KI]	2,2 [1,0–3,8]
MRD-Negativität ^c für Patienten, die eine CR/CRi erreicht haben; Häufigkeit ^d (%) [95 % KI]	18/24 (75 %) [53,3 %–90,2 %]
Mittleres PFS ^e ; Monate [95 % KI]	3,7 [2,6–4,7]
Mittleres OS; Monate [95 % KI]	6,4 [4,5–7,9]

Abkürzungen: ALL = akute lymphatische Leukämie; ANC = absolute Neutrophilenzahl; Ara-C = Cytarabin; KI = Konfidenzintervall; CR = komplette Remission; CRi = komplette Remission mit unvollständiger hämatologischer Regeneration; DoR = Dauer der Remission; HSCT = hämatopoetische Stammzelltransplantation; MRD = minimale Resterkrankung; n = Anzahl der Patienten; OS = Gesamtüberleben; PFS = progressionsfreies Überleben.
a, b, c, d, e, f Definitionen siehe Tabelle 6 (mit der Ausnahme, dass CR/CRi für Studie 2 nicht gemäß EAC war).

nichtenzymatische Reduktion metabolisiert. Bei Menschen lagen die Serumspiegel von N-Acetyl-Gamma-Calicheamicin-Dimethylhydrazid typischerweise unterhalb der Quantifizierungsgrenze (50 pg/ml).

Elimination

Die Pharmakokinetik von Inotuzumab Ozogamicin wurde durch ein 2-Kompartimentmodell mit linearen und zeitabhängigen Clearance-Komponenten gut beschrieben. Bei 234 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL betrug die Clearance von Inotuzumab Ozogamicin im *Steady-State* 0,0333 l/h und die terminale Eliminationshalbwertszeit ($t_{1/2}$) am Ende des 4. Zyklus etwa 12,3 Tage. Nach der Verabreichung mehrerer Dosen wurde zwischen dem 1. und 4. Zyklus eine 5,3-fache Akkumulation von Inotuzumab Ozogamicin beobachtet.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 765 Patienten wurde die Körperoberfläche als wesentlicher Dispositionsfaktor von Inotuzumab Ozogamicin bestimmt. Daher wird die Dosierung von Inotuzumab Ozogamicin anhand der Körperoberfläche bemessen (siehe Abschnitt 4.2).

Alter, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse wurde kein Einfluss auf die Pharmakokinetik von Inotuzumab Ozogamicin durch Alter, ethnische Zugehörigkeit und Geschlecht beobachtet.

Leberfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Pharmakokinetik-Studien mit Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörungen durchgeführt.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 765 Patienten war die Clearance von Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Leberfunktionsstörung (gemäß der Definition der *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group*, NCI ODWG) Kategorie B1 (Gesamtbilirubin \leq ULN und AST $>$ ULN; n = 133) oder B2 (Gesamtbilirubin $>$ 1,0–1,5 \times ULN und beliebiger AST-Wert; n = 17) ähnlich wie bei Patienten mit normaler Leberfunktion (Gesamtbilirubin/AST \leq ULN; n = 611) (siehe Abschnitt 4.2). Bei 3 Patienten mit Leberfunktionsstörung der Kategorie C (Gesamtbilirubin $>$ 1,5–3 \times ULN und beliebiger AST-Wert) und 1 Patienten mit Leberfunktionsstörung der Kategorie D (Gesamtbilirubin $>$ 3 \times ULN und beliebiger AST-Wert) verringerte sich die Clearance von Inotuzumab Ozogamicin nicht.

Nierenfunktionsstörung

Es wurden keine formalen Pharmakokinetik-Studien mit Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit Nierenfunktionsstörungen durchgeführt.

In einer pharmakokinetischen Populationsanalyse von 765 Patienten war die Clearance von Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit leichter Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 60–89 ml/min; n = 237), mäßiger Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 30–59 ml/min; n = 122) oder schwerer Nierenfunktionsstörung (CL_{cr} 15–29 ml/min; n = 4) ähnlich

wie bei Patienten mit normaler Nierenfunktion ($CL_{cr} \geq 90$ ml/min; n = 402), (siehe Abschnitt 4.2). Bei Patienten mit terminalem Nierenversagen wurde Inotuzumab Ozogamicin nicht untersucht (siehe Abschnitt 4.2).

Kardiale Elektrophysiologie

In einer pharmakokinetischen Expositions-Response-Analyse von 250 Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL oder anderen hämatologischen Malignomen, in denen die Patienten 1,8 mg/m²/Zyklus Inotuzumab Ozogamicin in 3 aufgeteilten Dosierungen an Tag 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) und 15 (0,5 mg/m²) eines 21- bis 28-tägigen Zyklus oder alle 4 Wochen einmal 1,8 mg/m²/Zyklus erhielten, verlängerte sich das mittlere QTcF um 2,53 Millisekunden (ms) gegenüber dem Ausgangswert (97,5. Perzentil: 4,92 ms) bei der mittleren geschätzten C_{max} für Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL (371 ng/ml) und um 3,87 ms gegenüber dem Ausgangswert (97,5. Perzentil: 7,54 ms) bei einer um das 1,5-fache erhöhten mittleren C_{max} (569 ng/ml).

In einer randomisierten klinischen Studie zu Inotuzumab Ozogamicin bei Patienten mit rezidivierender oder refraktärer ALL (Studie 1) wurden QTcF-Verlängerungen um ≥ 60 ms gegenüber dem Ausgangswert bei 4/162 (3 %) der Patienten im Inotuzumab-Ozogamicin-Arm und bei 3/124 (2 %) der Patienten im Vergleichsarm gemessen. QTcF-Verlängerungen auf > 500 ms wurden bei keinem Patienten im Inotuzumab-Ozogamicin-Arm beobachtet sowie bei 1/124 (1 %) Patienten im Vergleichsarm (siehe Abschnitt 4.8). Die mittleren (90 % KI) maximalen QTcF-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert betragen im Inotuzumab-Ozogamicin-Arm 16,5 ms (14,3–18,7) und 10,8 ms (8,0–13,6) im Vergleichsarm. Eine Analyse der zentralen Tendenz der QTcF-Intervall-Änderungen gegenüber dem Ausgangswert zeigte, dass die höchste Obergrenze des zweiseitigen 90 % KI für QTcF 21,1 ms im Inotuzumab-Ozogamicin-Arm betrug (beobachtet in Zyklus 4, Tag 1, nach 1 Stunde) sowie 21,2 ms (beobachtet in Zyklus 2, Tag 1, nach 1 Stunde) im Vergleichsarm mit Chemotherapie nach der Wahl des Prüfarztes.

5.3 Präklinische Daten zur Sicherheit

Toxizität bei wiederholter Gabe

Bei Tieren waren die primären Zielorgane Leber, Knochenmark und lymphatische Organe (mit den zugehörigen hämatologischen Veränderungen), Nieren und Nervensystem. Andere Änderungen betrafen männliche und weibliche Reproduktionsorgane (siehe unten) und pränepoplastische und neoplastische Leberläsionen (siehe unten). Die meisten Effekte waren reversibel oder teilweise reversibel mit Ausnahme der Effekte auf die Leber und das Nervensystem. Die Relevanz der irreversiblen Effekte aus tierexperimentellen Studien für den Menschen ist nicht bekannt.

Genotoxizität

Inotuzumab Ozogamicin wirkte bei männlichen Mäusen *in vivo* klastogen auf das Knochenmark. Dies war konsistent mit der bekannten Induktion von DNA-Brüchen durch Calicheamicin und andere Endiin-An-

titumor-Antibiotika. Inotuzumab Ozogamicin wirkte in einem *In-vitro*-Rückmutationstest (Ames-Assay) an Bakterien bis zur höchstmöglichen Dosierung nicht mutagen.

Karzinogenität

Es wurden keine formalen Karzinogenitäts-Studien zu Inotuzumab Ozogamicin durchgeführt. In Toxizitätsstudien entwickelten Ratten Ovalzellen-Hyperplasie, fokale hepatozelluläre Strukturveränderungen und hepatozelluläre Adenome in der Leber bei einer Dosis, die etwa dem 0,3-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition entsprach. Bei einem Affen wurde am Ende der 26-wöchigen Dosierungsperiode eine fokale hepatozelluläre Strukturveränderung bei der etwa 3,1-fachen humantherapeutischen AUC-basierten Exposition beobachtet. Die Relevanz dieser tierexperimentellen Ergebnisse ist nicht bekannt.

Reproduktionstoxizität

Die Anwendung von Inotuzumab Ozogamicin bei weiblichen Ratten in einer maternal toxischen Dosis (etwa das 2,3-fache der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition) vor der Paarung und während der ersten Woche der Tragzeit führte zu einer embryonalen und fetalen Toxizität einschließlich vermehrter fetaler Resorptionen und weniger lebensfähiger Embryonen. Die maternale toxische Dosis (etwa das 2,3-fache der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition) führte auch zu fetaler Wachstumsretardierung einschließlich vermindertem fetalem Körpergewicht und verzögerter Skelettverknöcherung. Eine leichte fetale Wachstumsretardierung wurde bei Ratten auch bei dem 0,4-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition beobachtet (siehe Abschnitt 4.6).

Inotuzumab Ozogamicin hat aufgrund präklinischer Ergebnisse vermutlich das Potenzial zur Beeinträchtigung der männlichen und weiblichen Zeugungsfähigkeit und Fertilität (siehe Abschnitt 4.6). In Prüfungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe in Ratten und Affen zeigten sich in Bezug auf die weibliche Reproduktivität eine Atrophie von Eierstöcken, Gebärmutter, Vagina und Brustdrüsen. Die Exposition ohne beobachtete schädigende Wirkung (*no observed adverse effect level*, NOAEL) lag in Bezug auf die weiblichen Reproduktionsorgane von Ratten und Affen bei etwa dem 2,2- bzw. 3,1-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition. In Prüfungen zur Toxizität bei wiederholter Gabe bei Ratten zeigten sich in Bezug auf die männlichen Reproduktionsorgane Hodendegeneration verbunden mit Hypospermie sowie Atrophie von Prostata und Samenblase. Die NOAEL wurde für die Effekte auf die männlichen Reproduktionsorgane nicht ermittelt, welche jedoch bei etwa dem 0,3-fachen der humantherapeutischen AUC-basierten Exposition beobachtet wurden.

6. PHARMAZEUTISCHE ANGABEN

6.1 Liste der sonstigen Bestandteile

- Sucrose
- Polysorbat 80
- Natriumchlorid
- Tromethamin



6.2 Inkompatibilitäten

Da keine Kompatibilitätsstudien durchgeführt wurden, darf dieses Arzneimittel nicht mit anderen als den im Abschnitt 6.6 genannten Arzneimitteln gemischt werden.

6.3 Dauer der Haltbarkeit

Ungeöffnete Durchstechflasche

2 Jahre

Rekonstituierte Lösung

BESPONSA enthält keine bakteriostatischen Konservierungsmittel. Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden. Ist eine sofortige Verwendung der rekonstituierten Lösung nicht möglich, kann sie für bis zu 4 Stunden im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert werden. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

Verdünnte Lösung

Die verdünnte Lösung muss sofort verwendet oder bei Raumtemperatur (20°C–25°C) oder im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert werden. Zwischen der Rekonstitution und der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

6.4 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Aufbewahrung

Im Kühlschrank lagern (2°C–8°C).

Nicht einfrieren.

In der Originalverpackung aufbewahren, um den Inhalt vor Licht zu schützen.

Aufbewahrungsbedingungen nach Rekonstitution und Verdünnung des Arzneimittels, siehe Abschnitt 6.3.

6.5 Art und Inhalt des Behältnisses

Eine Typ-I-Braunglas-Durchstechflasche mit Kolbenstopfen aus Chlorbutylkautschuk und einem Crimpverschluss mit Klappmechanismus enthält 1 mg Pulver.

Jede Packung enthält 1 Durchstechflasche.

6.6 Besondere Vorsichtsmaßnahmen für die Beseitigung und sonstige Hinweise zur Handhabung

Hinweise zur Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung

Verwenden Sie für die Rekonstitution und Verdünnung ein geeignetes aseptisches Verfahren. Inotuzumab Ozogamicin ist lichtempfindlich und sollte während der Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung vor ultraviolettem Licht geschützt werden.

Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung.

Rekonstitution

- Berechnen Sie die erforderliche Dosis (mg) und Anzahl der BESPONSA-Durchstechflaschen.
- Rekonstituieren Sie jede 1-mg-Durchstechflasche mit 4 ml Wasser für die Injektion, um eine Einweg-Lösung mit 0,25 mg/ml BESPONSA zu erhalten.
- Schwenken Sie die Durchstechflasche vorsichtig, um die Auflösung zu fördern. Nicht schütteln.

- Kontrollieren Sie die rekonstituierte Lösung auf Schwebstoffe und Verfärbungen. Die rekonstituierte Lösung muss klar bis leicht trübe, farblos und vor allem frei von sichtbaren Fremdkörpern sein. Falls Schwebstoffe oder Verfärbungen sichtbar sind, darf die Lösung nicht verwendet werden.
- BESPONSA enthält keine bakteriostatischen Konservierungsmittel. Die rekonstituierte Lösung muss sofort verwendet werden. Ist eine sofortige Verwendung der rekonstituierten Lösung nicht möglich, kann sie für bis zu 4 Stunden im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert werden. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

Verdünnung

- Berechnen Sie das erforderliche Volumen der rekonstituierten Lösung, um die geeignete Dosis entsprechend der Körperoberfläche des Patienten zu erhalten. Ziehen Sie diese Menge mit einer Spritze aus der (den) Durchstechflasche(n). Vor Licht schützen. Werfen Sie die ungebrauchte, in der Durchstechflasche verbleibende rekonstituierte Lösung.
- Geben Sie die rekonstituierte Lösung in einen Infusionsbehälter mit Natriumchloridlösung 9 mg/ml (0,9 %) für die Injektion bis zu einem Gesamt-Nominalvolumen von 50 ml. Vor Licht schützen. Empfohlen wird ein Infusionsbehälter aus Polyvinylchlorid (PVC) (Di(2-ethylhexyl)phthalat [DEHP]- oder DEHP-frei), Polyolefin (Polypropylen und/oder Polyethylen) oder Ethylen-Vinylacetat (EVA).
- Den Infusionsbehälter vorsichtig umdrehen, um die verdünnte Lösung zu vermischen. Nicht schütteln.
- Die verdünnte Lösung muss sofort verwendet oder bei Raumtemperatur (20°C–25°C) oder im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert werden. Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung. Vor Licht schützen und nicht einfrieren.

Anwendung

- Wird die verdünnte Lösung im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert, vor der

Anwendung etwa eine Stunde lang auf Raumtemperatur (20°C–25°C) bringen.

- Eine Filtrierung der verdünnten Lösung ist nicht notwendig. Falls die verdünnte Lösung dennoch gefiltert wird, sollten Filter aus Polyethersulfon (PES), Polyvinylidenfluorid (PVDF) oder hydrophiles Polysulfon (HPS) verwendet werden. Keine Filter aus Nylon oder Zellulosemischester (MCE) verwenden.
- Die verdünnte Lösung für 1 Stunde bei einer Flussrate von 50 ml/h bei Raumtemperatur (20°C–25°C) als Infusion verabreichen. Vor Licht schützen. Empfohlen werden Infusionsleitungen aus PVC (DEHP oder DEHP-frei), Polyolefin (Polypropylen und/oder Polyethylen) oder Polybutadien.

BESPONSA nicht mit anderen Arzneimitteln mischen oder als Infusion mit anderen Arzneimitteln anwenden.

Tabelle 8 zeigt die Lagerungszeiten und -bedingungen für die Rekonstitution, Verdünnung und Anwendung von BESPONSA.

Beseitigung

BESPONSA ist nur zur einmaligen Anwendung vorgesehen.

Nicht verwendetes Arzneimittel oder Abfallmaterial ist entsprechend den nationalen Anforderungen zu beseitigen.

7. INHABER DER ZULASSUNG

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Vereinigtes Königreich

8. ZULASSUNGSNUMMER(N)

EU/1/17/1200/001

9. DATUM DER ERTEILUNG DER ZULASSUNG/VERLÄNGERUNG DER ZULASSUNG

Datum der Erteilung der Zulassung:
29. Juni 2017

10. STAND DER INFORMATION

Juni 2017

Tabelle 8. Lagerungszeiten und -bedingungen für die rekonstituierte und verdünnte BESPONSA-Lösung

← Maximale Dauer von der Rekonstitution bis zur Anwendung: 8 Stunden ^a →		
Rekonstituierte Lösung	Verdünnte Lösung	
	Nach Beginn der Verdünnung	Anwendung
Die rekonstituierte Lösung sofort oder nach der Lagerung im Kühlschrank (2°C–8°C) für bis zu 4 Stunden verwenden. Vor Licht schützen. Nicht einfrieren.	Die rekonstituierte Lösung sofort oder nach der Lagerung bei Raumtemperatur (20°C–25°C) oder im Kühlschrank (2°C–8°C) verwenden. Zwischen der Rekonstitution und dem Ende der Anwendung sollten höchstens 8 Stunden liegen und höchstens 4 Stunden zwischen Rekonstitution und Verdünnung. Vor Licht schützen. Nicht einfrieren.	Wird die verdünnte Lösung im Kühlschrank (2°C–8°C) gelagert, vor der Anwendung etwa eine Stunde auf Raumtemperatur (20°C–25°C) bringen. Die verdünnte Lösung für 1 Stunde bei einer Flussrate von 50 ml/h bei Raumtemperatur (20°C–25°C) als Infusion verabreichen. Vor Licht schützen.



Ausführliche Informationen zu diesem Arzneimittel sind auf den Internetseiten der Europäischen Arzneimittel-Agentur <http://www.ema.europa.eu/> verfügbar.

VERKAUFABGRENZUNG IN DEUTSCHLAND

Verschreibungspflichtig

REZEPTPFLICHT/APOTHEKENPFLICHT IN ÖSTERREICH

Rezept- und apothekenpflichtig, wiederholte Abgabe verboten

PACKUNGSGRÖSSEN IN DEUTSCHLAND

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1 mg Pulver **N 1**

PACKUNGSGRÖSSEN IN ÖSTERREICH

Packung mit 1 Durchstechflasche mit 1 mg Pulver

REPRÄSENTANT IN DEUTSCHLAND

PFIZER PHARMA GmbH
 Linkstr. 10
 10785 Berlin
 Tel.: 030 550055-51000
 Fax: 030 550054-10000

REPRÄSENTANT IN ÖSTERREICH

Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
 Floridsdorfer Hauptstraße 1
 A-1210 Wien
 Tel.: + 43 (0)1 521 15-0

Zentrale Anforderung an:

Rote Liste Service GmbH

Fachinfo-Service

Mainzer Landstraße 55

60329 Frankfurt