

28.10.2019

МИНИСТЕРСТВО ЗДРАВООХРАНЕНИЯ РОССИЙСКОЙ ФЕДЕРАЦИИ

**ИНСТРУКЦИЯ
ПО МЕДИЦИНСКОМУ ПРИМЕНЕНИЮ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА**

Биспонса

Торговое наименование препарата: Биспонса

Международное непатентованное наименование: Инотузумаб озогамицин

Лекарственная форма: лиофилизат для приготовления концентрата
для приготовления раствора для инфузий

Состав:

Действующее вещество: инотузумаб озогамицин 1 мг

Вспомогательные вещества: триметамол 10 мг, сахараза 200 мг, полисорбат 80 0,4 мг, натрия хлорид 2,4 мг,

Описание

Белая или почти белая пористая масса или порошок

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые препараты, антитела
моноклональные

Код АТХ: L01XC26

Фармакологические свойства

Фармакодинамика

Механизм действия

Инотузумаб озогамицин представляет собой конъюгат моноклонального антитела и химического препарата (ADC), обладающий специфичностью к CD22. В качестве антитела используется гуманизированное антитело IgG4, которое специфически связывается с CD22 человека. Небольшая молекула, N-ацетил-гамма-калихеамицин, является цитотоксическим полусинтетическим натуральным веществом. N-ацетил-гамма-калихеамицин ковалентно связан с антителом с помощью линкера. Данные, полученные в доклинических исследованиях,

свидетельствуют о том, что противоопухолевая активность инотузумаба озогамицина обусловлена связыванием ADC с опухолевыми клетками, экспрессирующими CD22, с последующей интернализацией комплекса ADC-CD22 и высвобождением внутри клетки N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилтиазида в результате гидролитического расщепления линкера. Активация N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилтиазида индуцирует разрыв двухцепочечной ДНК, что в последующем приводит к остановке клеточного цикла и апоптотической гибели опухолевой клетки.

Фармакодинамические эффекты

В период лечения фармакодинамический ответ к инотузумабу озогамицину был охарактеризован уменьшением количества CD-22 позитивных лейкозных клеток.

Фармакокинетика

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) воздействие в равновесном состоянии было достигнуто к циклу 4. Средняя максимальная наблюдаемая концентрация (C_{max}) инотузумаба озогамицина составила 308 нг/мл. Средняя симулированная общая площадь под кривой «концентрация-время» (AUC) на цикл составила 100 000 нг•ч/мл.

Распределение

In vitro связывание N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида с белками плазмы крови человека составило примерно 97%. *In vitro* N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразид является субстратом Р-гликопротеина (P-gp). У человека общий объем распределения инотузумаба озогамицина составил примерно 12 л.

Метаболизм

In vitro N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид в основном метаболизировался путем ферментного расщепления. У человека сывороточные уровни N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида обычно находились ниже порога количественного определения.

Выведение

Фармакокинетика инотузумаба озогамицина была хорошо описана двухкомпарментной моделью с линейными и зависимыми от времени компонентами клиренса. У 234 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ клиренс инотузумаба озогамицина в равновесном состоянии составил 0,0333 л/ч, а конечный период полувыведения ($t_{1/2}$) составил 12,3 дней.

После многократного введения препарата к циклу 4 отмечено 5,3-кратное накопление инотузумаба озогамидина.

По результатам анализа фармакокинетики в популяции, выполненного на 765 пациентах, выяснено, что площадь поверхности тела в значительной мере влияет на распределение инотузумаба озогамидина. Доза инотузумаба озогамидина назначалась по расчету на площадь поверхности тела (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Влияние других препаратов на инотузумаб озогамидин

In vitro N-ацетил-гамма-калехеамидин диметилгидразид в основном метаболизируется путем неферментного расщепления. Следовательно, одновременное назначение инотузумаба озогамидина с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP) или уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (УГТ), метаболизирующими лекарственные препараты, вряд ли способно повлиять на воздействие N-ацетил-гамма-калехеамидина диметилгидразида.

По результатам фармакокинетического анализа в популяции, выполненного на 736 пациентах, сопутствующее применение циторедуктивных препаратов, включая гидроксимочевину, гранулоцитарных колониестимулирующих факторов, включая филграстим или ленограстим, и ингибиторов P-gp не оказало видимого эффекта на клиренс инотузумаба озогамидина.

Влияние инотузумаба озогамидина на другие лекарственные препараты

Влияние на субстраты CYP

In vitro N-ацетил-гамма-калехеамидин диметилгидразид и инотузумаб озогамидин проявляли низкий потенциал к ингибированию активности изоферментов CYP1A2, CYP2A6 (испытано только с инотузумабом озогамидином), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 и CYP3A4/5 и индукция активности изоферментов CYP1A2, CYP2B6 и CYP3A4 в клинически значимых концентрациях.

Влияние на субстраты УГТ

In vitro N-ацетил-гамма-калехеамидин диметилгидразида обладал низким потенциалом к ингибированию активности UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 и UGT2B7 в клинически значимых концентрациях.

Влияние на субстраты переносчиков лекарственных веществ

In vitro N-ацетил-гамма-калехеамидин диметилгидразид обладал низким потенциалом к ингибированию активности P-gp, белка устойчивости рака молочной железы (BCRP), органического переносчика анионов (OAT)1 и OAT3, органического переносчика катионов

(ОСТ)2 и органического полипептидного переносчика анионов (ОАТР)1В1 и ОАТР1В3 в клинически значимых концентрациях.

Фармакокинетика в особых группах испытуемых или пациентов

Возраст, раса и пол

По данным фармакокинетического популяционного анализа возраст, раса и пол не влияли в значительной мере на распределение инотузумаба озогамицина.

Нарушение функции печени

Официальных фармакокинетических исследований инотузумаба озогамицина у пациентов с нарушением функции печени не проводилось.

По результатам фармакокинетического популяционного анализа, выполненного на 765 пациентах, у пациентов с нарушением функции печени категории В1 по определению Рабочей группы по дисфункции органов Национального института онкологии США (NCI ODWG) (общий билирубин \leq верхняя граница нормы (ВГН) и аспартатаминотрансфераза (АСТ) $>$ ВГН; $n = 133$) или В2 (общий билирубин $> 1,0-1,5 \times$ ВГН и любой уровень АСТ; $n = 17$) клиренс инотузумаба озогамицина оказался таким же, как и у пациентов с нормальной функцией печени (общий билирубин/АСТ \leq ВГН; $n = 611$) (см. раздел «Способ применения и дозы»). У 3 пациентов с нарушением функции печени, определенной как категория С по NCI ODWG (общий билирубин $> 1,5-3 \times$ ВГН и любой уровень АСТ), и у 1 пациента с нарушением категории D по NCI ODWG (общий билирубин $> 3 \times$ ВГН и любой уровень АСТ) клиренс инотузумаба озогамицина также остался неизменным.

Нарушение функции почек

Официальных фармакокинетических исследований инотузумаба озогамицина у пациентов с нарушением функции почек не проводилось.

По результатам фармакокинетического анализа, выполненного на 765 пациентах, у пациентов с легким нарушением функции почек (клиренс креатинина (CL_{cr}) 60–89 мл/мин; $n = 237$), умеренным нарушением (CL_{cr} 30–59 мл/мин; $n = 122$) или тяжелым нарушением (CL_{cr} 15–29 мл/мин; $n = 4$) клиренс оказался аналогичным клиренсу у пациентов с нормальной функцией почек ($CL_{cr} \geq 90$ мл/мин; $n = 402$) (см. раздел «Способ применения и дозы»). Безопасность и эффективность применения инотузумаба озогамицина пациентами, находящимися на терминальной стадии болезни почек, не изучались (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Электрофизиология сердца

По результатам фармакокинетического анализа зависимости ответа от воздействия, выполненного на 250 пациентах с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ или иным гематологическим онкологическим заболеванием, которые получали инотузумаб озогамицин в дозе 1,8 мг/м²/цикл в виде 3 отдельных доз, введенных в дни 1 (0,8 мг/м²), 8 (0,5 мг/м²) и 15 (0,5 мг/м²) цикла длительностью от 21 до 28 дней, или в дозе 1,8 мг/м²/цикл с введением препарата один раз в 4 недели соответственно, медиана интервала QT скорректированного по частоте сердечных сокращений по формуле Фридеричиа (QTcF) возросла на 2,53 миллисекунд (мсек) от исходного уровня (97,5-й перцентиль: 4,92 мсек) при средней максимальной концентрации (C_{max}), рассчитанной для пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (371 нг/мл) и на 3,87 мсек от исходного уровня (97,5-й перцентиль: 7,54 мсек) при концентрации, превышавшей в 1,5 раз среднюю C_{max} (569 нг/мл).

В рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) у 4/162 пациентов группы инотузумаба озогамицина (3 %) и у 3/124 пациентов (2 %) группы химиотерапии на выбор исследователя отмечено увеличение интервала QTcF \geq 60 мсек от исходного уровня. Увеличения QTcF > 500 мсек не отмечены ни у одного из пациентов группы инотузумаба озогамицина и у 1/124 пациентов (1 %) группы химиотерапии на выбор исследователя. Среднее максимальное (90 % доверительный интервал (ДИ)) изменение QTcF от исходного уровня составило 16,5 мсек (14,3–18,7) в группе инотузумаба озогамицина и 10,8 мсек (8,0–13,6) в группе химиотерапии на выбор исследователя. Анализ основных тенденций изменения длительности интервала QTcF от исходного уровня показал, что наибольшая верхняя граница 2-стороннего 90 % ДИ QTcF составила 21,1 мсек (отмечена в ходе цикла 4/день 1/1 час) в группе инотузумаба озогамицина и 21,2 мсек (отмечена в ходе цикла 2/день 1/1 час) в группе химиотерапии на выбор исследователя (см. раздел «Особые указания»).

Показания к применению

Инотузумаб озогамицин показан в качестве монотерапии для лечения взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD22–положительным В-клеточным острым лимфобластным лейкозом (ОЛЛ) из клеток-предшественников. В том числе, у взрослых пациентов с положительным по филадельфийской хромосоме (Ph+) В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников после неудачной терапии как минимум одним ингибитором тирозинкиназы (ИТК).

Противопоказания

- Гиперчувствительность к действующему веществу или любому вспомогательному веществу препарата
- Пациенты, у которых ранее была выявлена или отмечается на данный момент венооклюзионная болезнь печени / синдром синусоидальной обструкции (ВБП/СОС)
- Пациенты с тяжелым заболеванием печени (например, цирроз, узловая регенеративная гиперплазия печени, гепатит в активной стадии)
- Пациенты с терминальной стадией почечной недостаточности
- Беременность и период грудного вскармливания
- Детский возраст до 18 лет

С осторожностью

Следует проявлять особую осторожность при назначении инотузумаба озогамицина пациентам более пожилого возраста, имеющим трансплантацию гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе, получающим терапию «спасения» последующих линий или имеющим заболевание печени и (или) гепатит в анамнезе.

Инотузумаб озогамицин следует вводить с осторожностью пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или с предрасположенностью к его удлинению, которые получают лекарственные препараты, обладающие известной способностью удлинять интервал QT, и пациентам с электролитными нарушениями.

Применение при беременности и в период грудного вскармливания

Женщины, способные к деторождению/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины, способные к деторождению, должны избегать беременности во время лечения инотузумабом озогамицином.

Женщинам следует рекомендовать использовать эффективные методы контрацепции во время лечения инотузумабом озогамицином и по меньшей мере в течение 8 месяцев после получения последней дозы препарата. Мужчины, имеющие партнерш, способных к деторождению, должны использовать эффективные методы контрацепции во время лечения инотузумабом озогамицином и по меньшей мере в течение 5 месяцев после получения последней дозы препарата.

Беременность

Данные о применении инотузумаба озогамидина у беременных женщин отсутствуют. На основании данных по безопасности, полученных в доклинических исследованиях, инотузумаб озогамидин может причинить вред эмбриону и плоду при введении беременным женщинам. Исследования на животных выявили репродуктивную токсичность препарата.

Инотузумаб озогамидин не следует применять во время беременности. Беременным женщинам или пациенткам, забеременевшим в ходе лечения инотузумабом озогамидином, а также получавшим препарат мужчинам, чьи партнерши забеременели, следует сообщить о потенциальной опасности лечения для плода.

Грудное вскармливание

Данные о присутствии инотузумаба озогамидина или его метаболитов в грудном молоке, его воздействии на находящегося на грудном вскармливании младенца или выработку грудного молока отсутствуют. Нельзя исключить риск для новорожденного/грудного ребенка. В связи с возможностью развития нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не следует кормить грудью во время лечения инотузумабом озогамидином и по меньшей мере в течение 2 месяцев после получения последней дозы препарата.

Репродуктивная функция

На основании данных, полученных в доклинических исследованиях, можно сделать вывод о том, что репродуктивная функция у мужчин и женщин может нарушаться в результате лечения инотузумаба озогамидином. И мужчинам, и женщинам следует получить рекомендации по сохранению репродуктивной функции до начала лечения.

Способ применения и дозы

Для пациентов с большой опухолевой массой до введения первой дозы препарата рекомендуется проведение циторедуктивной терапии комбинацией гидроксимочевины, стероидов и (или) винкристина для снижения количества бластов в периферической крови до $\leq 10\,000/\text{мм}^3$.

До введения препарата рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами (см. раздел «Особые указания»).

Пациентов следует наблюдать во время инфузии препарата и, по меньшей мере, в течение 1 часа после ее окончания на предмет симптомов инфузионных реакций (см. раздел «Особые указания»).

Режим дозирования

Инотузумаб озогамидин вводят в течение 3- или 4-недельных циклов.

Для пациентов, которым планируется ТГСК, рекомендуемая длительность лечения инотузумабом озогамидином составляет 2 цикла. Третий цикл следует рассматривать для пациентов, у которых не была достигнута полная ремиссия (ПР) или полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением (ПРНГВ), а также у которых не было достигнуто отсутствия признаков минимальной остаточной болезни (МОБ) после 2 циклов терапии (см. раздел «Особые указания»).

Пациентам, которым не планируется выполнение ТГСК, может проводиться максимум до 6 циклов терапии.

У любых пациентов, у которых не была достигнута ПР или ПРНГВ в течение 3 циклов, лечение должно быть прекращено.

В таблице 1 показаны рекомендуемые режимы дозирования.

Для первого цикла рекомендуемая общая доза инотузумаба озогамидина для всех пациентов составляет $1,8 \text{ мг/м}^2$ на цикл, при этом общую дозу делят на 3 дозы, которые вводят в дни 1 ($0,8 \text{ мг/м}^2$), 8 ($0,5 \text{ мг/м}^2$) и 15 ($0,5 \text{ мг/м}^2$). Продолжительность цикла 1 составляет 3 недели, но может быть увеличена до 4 недель, если у пациента не была достигнута ПР или ПРНГВ и (или) для разрешения токсических реакций.

Для последующих циклов рекомендуемая общая доза инотузумаба озогамидина составляет $1,5 \text{ мг/м}^2$ на цикл для пациентов, у которых была достигнута ПР или ПРНГВ, при этом общую дозу делят на 3 дозы, которые вводят в дни 1 ($0,5 \text{ мг/м}^2$), 8 ($0,5 \text{ мг/м}^2$) и 15 ($0,5 \text{ мг/м}^2$), или $1,8 \text{ мг}$ на цикл для пациентов, у которых не была достигнута ПР или ПРНГВ, при этом общую дозу делят на 3 дозы, которые вводят в дни 1 ($0,8 \text{ мг/м}^2$), 8 ($0,5 \text{ мг/м}^2$) и 15 ($0,5 \text{ мг/м}^2$). Длительность последующих циклов составляет 4 недели.

Таблица 1. Режим дозирования для цикла 1 и последующих циклов в зависимости от ответа на лечение

| | День 1 | День 8 ^a | День 15 ^a |
|---------------------------------------|--------|---------------------|----------------------|
| Режим дозирования для цикла 1 | | | |
| Все пациенты | | | |
| Доза (мг/м^2) ^b | 0,8 | 0,5 | 0,5 |

| | | | |
|--|----------------------|-----|-----|
| Продолжительность цикла | 21 день ^В | | |
| Режим дозирования для последующих циклов в зависимости от ответа на лечение | | | |
| Пациенты, у которых была достигнута ПР^Г или ПРНГВ^Д | | | |
| Доза (мг/м ²) ^Б | 0,5 | 0,5 | 0,5 |
| Продолжительность цикла | 28 дней ^С | | |
| Пациенты, у которых не была достигнута ПР^В или ПРНГВ^Г | | | |
| Доза (мг/м ²) ^Б | 0,8 | 0,5 | 0,5 |
| Продолжительность цикла | 28 дней ^С | | |

Сокращения: ПР — полная ремиссия; ПРНГВ — полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением.

^А ± 2 дня (поддержание интервала не менее 6 дней между дозами).

^Б Дозы основаны на площади поверхности тела пациента (м²).

^В Для пациентов, у которых была достигнута ПР или ПРНГВ, и (или) для разрешения токсических реакций, продолжительность цикла может быть увеличена до 28 дней (т. е. 7-дневный период без лечения, начиная с дня 21).

^Г ПР определяется как количество лейкозных бластных клеток в костном мозге < 5 % и их отсутствие в периферической крови, полное восстановление гематологических показателей (количество тромбоцитов $\geq 100 \times 10^9/\text{л}$ и абсолютное количество нейтрофилов [АКН] $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$) и исчезновение любых проявлений экстрамедуллярных поражений.

^Д ПРНГВ определяется как количество лейкозных бластных клеток в костном мозге < 5 % и их отсутствие в периферической крови, неполное восстановление гематологических показателей (количество тромбоцитов $< 100 \times 10^9/\text{л}$ и (или) АКН $< 1 \times 10^9/\text{л}$) и исчезновение любых проявлений экстрамедуллярных поражений.

^С 7-дневный интервал без лечения, начиная с дня 21.

Модификация дозы

Модификация дозы инотузумаба озогамидина может требоваться на индивидуальной основе с учетом его безопасности и переносимости (см. раздел «Особые указания»). Для лечения некоторых нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение применения и (или) снижение дозы инотузумаба озогамидина либо его полная отмена (см. разделы «Особые указания» и «Побочное действие»). Если дозу инотузумаба озогамидина снижают по причине опосредованной этим препаратом токсичности, ее нельзя повышать повторно.

В таблице 2 и таблице 3 приведены рекомендации по модификации дозы при гематологических и негематологических токсических реакциях соответственно. Временное прекращение применения инотузумаба озогамицина в ходе цикла лечения (т. е. дни 8 и (или) 15) по причине нейтропении или тромбоцитопении не требуется, однако временное прекращение применения препарата в ходе цикла рекомендуется при негематологических токсических реакциях.

Таблица 2. Модификация дозы при гематологических токсических реакциях

| Гематологическая токсичность | Модификация дозы |
|---|--|
| Если до начала лечения инотузумабом озогамицином: | |
| АКН составляло $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ | Если АКН снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до восстановления АКН до величины $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$. |
| Количество тромбоцитов составляло $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$ | Если количество тромбоцитов снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до восстановления количества тромбоцитов до величины $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$. |
| АКН составляло $< 1 \times 10^9/\text{л}$ и (или) количество тромбоцитов составляло $< 50 \times 10^9/\text{л}^a$ | <p>Если АКН и (или) количества тромбоцитов снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до возникновения одного из указанного ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"> - АКН или количество тромбоцитов восстанавливается по меньшей мере до исходных значений, имевшихся до начала цикла; или - АКН восстанавливается до величины $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$ и количество тромбоцитов восстанавливается до величины $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$; или - стабильное течение или улучшение течения заболевания (на основании последнего исследования костного мозга) и снижение АКН и количества тромбоцитов считается обусловленным основным заболеванием (не считается токсической реакцией, обусловленной инотузумабом озогамицином). |

Сокращения: АКН — абсолютное количество нейтрофилов.

^a Количество тромбоцитов, используемое для определения режима дозирования, следует определять независимо от гемотрансфузий.

Таблица 3. Модификация дозы при негематологических токсических реакциях

| Негематологическая токсичность | Модификация дозы |
|--|---|
| ВБП/СОС или другая серьезная гепатотоксичность | Полное прекращение лечения (см. раздел «Особые указания»). |
| Уровень общего билирубина $> 1,5 \times \text{ВГН}$ и уровень АСТ/АЛТ $> 2,5 \times \text{ВГН}$ | Временное прекращение применения препарата до снижения уровня общего билирубина до величины $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ и уровня АСТ/АЛТ до величины $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ до введения каждой дозы, если только повышение указанных показателей не обусловлено синдромом Жильбера или гемолизом. Полное прекращение лечения, если уровень общего билирубина не снижается до величины $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ или уровень АСТ/АЛТ не снижается до величины $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ (см. раздел «Особые указания»). |
| Инфузионная реакция | Следует приостановить инфузию и начать соответствующую терапию. В зависимости от тяжести инфузионной реакции следует рассмотреть вопрос о прекращении инфузии или введении стероидов либо антигистаминных препаратов. При тяжелых или угрожающих жизни инфузионных реакциях лечение должно быть полностью прекращено (см. раздел «Особые указания»). |
| Негематологические токсические реакции степени тяжести $\geq 2^a$ (связанные с инотузумабом озогамцином) | Следует приостановить лечение до разрешения реакции до степени тяжести 1 или до имевшейся до начала лечения степени тяжести до введения каждой дозы. |

Сокращения: АЛТ — аланинаминотрансфераза; АСТ — аспартатаминотрансфераза; ВГН — верхняя граница нормы; ВБП/СОС — веноокклюзионная болезнь печени/синусоидальный обструктивный синдром.

^a Тяжесть реакций определяли с помощью Общих терминологических критериев для нежелательных явлений Национального института онкологии США (NCI-CTCAE) версии 3.0.

В таблице 4 приведены рекомендации по изменению дозы в зависимости от длительности временного прекращения применения препарата по причине токсичности.

Таблица 4. Модификация дозы в зависимости от длительности временного прекращения лечения по причине токсичности

| Длительность временного прекращения лечения по причине токсичности | Модификация дозы |
|---|--|
| < 7 дней (в ходе цикла) | Приостановка введения следующей дозы (поддержание интервала не менее 6 дней между дозами). |
| ≥ 7 дней | Пропуск следующей дозы в пределах цикла. |
| ≥ 14 дней | После адекватного разрешения реакции снижают общую дозу на 25 % для последующего цикла. При необходимости дополнительной модификации дозы снижают количество доз до 2 на цикл для последующих циклов. Если при снижении общей дозы на 25 % с последующим снижением количества доз до 2 доз на цикл пациент не переносит препарат, то лечение полностью отменяют. |
| > 28 дней | Следует рассмотреть вопрос о полном прекращении лечения. |

Особые группы пациентов

Пациенты пожилого возраста

Корректировка начальной дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»).

Нарушение функции печени

У пациентов с нарушением функции печени, которое определяется как уровень общего билирубина $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и уровень АСТ/АЛТ $\leq 2,5 \times$ ВГН, корректировка начальной дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Имеется ограниченная информация по безопасности применения препарата у пациентов с уровнем общего билирубина $> 1,5 \times$ ВГН и уровнем АСТ/АЛТ $> 2,5 \times$ ВГН до введения дозы. Следует приостановить лечение до снижения уровня билирубина до величины $\leq 1,5 \times$ ВГН и снижения уровня АСТ/АЛТ до величины $\leq 2,5 \times$ ВГН до введения каждой дозы, если только повышение указанных показателей не обусловлено синдромом Жильбера или гемолизом.

Полностью прекращают лечение, если уровень общего билирубина не снижается до величины $\leq 1,5 \times \text{ВГН}$ или уровень АСТ/АЛТ не снижается до величины $\leq 2,5 \times \text{ВГН}$ (см. таблицу 3 и раздел «Особые указания»).

Нарушение функции почек

У пациентов с легким, умеренным или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина $[\text{CL}_{\text{cr}}]$ 60–89 мл/мин, 30–59 мл/мин или 15–29 мл/мин соответственно) коррективка начальной дозы препарата не требуется (см. раздел «Фармакокинетика»). Безопасность и эффективность инотузумаба озогамидина у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности не изучались.

Пациенты детского возраста

Безопасность и эффективность инотузумаба озогамидина у пациентов детского возраста (< 18 лет) не установлены.

Способ применения

Инотузумаб озогамидин предназначен для внутривенного введения. Инфузию следует проводить в течение 1 часа.

Инотузумаб озогамидин не следует вводить внутривенно струйно или болюсно.

Инотузумаб озогамидин следует восстанавливать и разбавлять перед введением.

Инструкции по восстановлению, разведению и введению препарата

Используйте соответствующую асептическую методику для восстановления и разведения препарата. Инотузумаб озогамидин (плотность которого составляет 1.02 г/мл при температуре 20 °С) чувствителен к действию света и его следует защищать от воздействия ультрафиолетовых лучей во время восстановления, разведения и введения.

Максимальное время от восстановления до окончания введения препарата должно составлять ≤ 8 часов, при этом между восстановлением и разведением должно пройти ≤ 4 часов.

Восстановление

Рассчитывают дозу (мг) и требуемое количество флаконов инотузумаба озогамидина. Восстанавливают содержимое флакона массой 1 мг с помощью 4 мл стерильной воды для инъекций для получения раствора для однократного применения, содержащего 0,25 мг/мл инотузумаба озогамидина.

- Аккуратно вращают флакон круговыми движениями для растворения содержимого. Не встряхивают.

- Проверяют восстановленный раствор на предмет механических включений и изменения цвета. Восстановленный раствор должен быть прозрачным или слегка мутным, бесцветным и должен практически не содержать видимых механических включений.
- Инотузумаб озогамин не содержит бактериостатических консервантов. Восстановленный раствор следует использовать немедленно. Если восстановленный раствор нельзя использовать немедленно, его можно хранить в холодильнике (2–8 °С) до 4 часов. Защищать от воздействия света и не замораживать.

Разведение

- Рассчитывают требуемый объем восстановленного раствора, необходимый для получения соответствующей дозы согласно площади поверхности тела пациента. Извлекают рассчитанный объем из флакона(-ов) с помощью шприца. Защищают от воздействия света. Утилизируют все неиспользованный восстановленный раствор, оставшийся во флаконе.
- Добавляют восстановленный раствор в инфузионный контейнер, содержащий раствор хлорида натрия для инъекций концентрацией 9 мг/мл (0,9 %) для получения общего номинального объема 50 мл. Итоговая концентрация должна быть в промежутке 0.01 мг/мл и 0.1 мг/мл. Защищают от воздействия света. Рекомендуется использовать инфузионный контейнер, изготовленный из поливинилхлорида (ПВХ) (содержащего или не содержащего ди(2-этилгексил)фталат [ДЭГФ]), полиолефинов (полипропилен и (или) полиэтилен) или этиленвинилацетата (ЭВА).
- Аккуратно переворачивают инфузионный контейнер для перемешивания разведенного раствора. Не встряхивать.
- Разбавленный раствор следует использовать немедленно или хранить при комнатной температуре (20–25 °С) либо в холодильнике (2–8 °С). Максимальное время от восстановления до окончания введения препарата должно составлять ≤ 8 часов, при этом между восстановлением и разведением должно пройти ≤ 4 часов. Защищать от воздействия света и не замораживать.

Введение

- Если разведенный раствор хранится в холодильнике (2–8 °С), ему следует дать постоять при комнатной температуре (20–25 °С) приблизительно в течение 1 часа перед введением.
- Фильтрование разведенного раствора не требуется. Однако, если разведенный раствор фильтруется, рекомендуется использовать фильтры, изготовленные из полиэфирсульфона (ПЭС), поливинилиденфторида (ПВДФ) или гидрофильного полисульфона (ГПС). Не следует использовать фильтры, изготовленные из нейлона или смешанных эфиров целлюлозы (СЭЦ).
- На время введения инфузионный контейнер следует защищать от воздействия ультрафиолетовых лучей, закрывая его защитным материалом (например, янтарные, темные коричневые, или зеленые мешки или алюминиевую фольгу). Защиты системы капельного введения, через которую происходит инфузия, не требуется.
- Разведенный раствор следует вводить путем инфузии в течение 1 часа со скоростью 50 мл/ч при комнатной температуре (20–25 °С). Раствор следует защищать от воздействия света. Рекомендуется использовать инфузионные системы, изготовленные из ПВХ (содержащие или не содержащие ДЭГФ), полиолефинов (полипропилена и (или) полиэтилена) или полибутадиена.

Инотузумаб озогамицин не следует смешивать или вводить методом инфузии вместе с другими лекарственными препаратами.

В таблице 5 представлена информация о времени хранения и условия для восстановления, разведения и введения инотузумаба озогамицина.

Таблица 5. Время хранения и условия для восстановления и разведения инотузумаба озогамицина

| | | |
|--|---|---|
| Максимальное время от восстановления до окончания введения препарата составляет ≤ 8 часов^a | | |
| Восстановленный раствор | Разведенный раствор | |
| | После начала разведения | Введение |
| Используют восстановленный раствор немедленно или после | Используют разбавленный раствор немедленно или после хранения при | Если разведенный раствор хранится в холодильнике (2–8 °С), ему следует дать |

| | | |
|--|---|---|
| <p>хранения в холодильнике (2–8 °С) в течение 4 часов. Защищать от воздействия света. Не замораживать.</p> | <p>комнатной температуре (20–25 °С) либо в холодильнике (2–8 °С). Максимальное время от восстановления до окончания введения препарата должно составлять ≤ 8 часов, при этом между восстановлением и разведением должно пройти ≤ 4 часов. Защищать от воздействия света. Не замораживать.</p> | <p>постоять при комнатной температуре (20–25 °С) приблизительно в течение 1 часа перед введением. Вводят разведенный раствор путем инфузии в течение 1 часа со скоростью 50 мл/ч при комнатной температуре (20–25 °С). Защищать от воздействия света.</p> |
|--|---|---|

^a Период ≤ 4 часов между восстановлением и разведением препарата.

Утилизация

Инотузумаб озогаминцин предназначен только для однократного применения.

Неиспользованный препарат или отходы материалов следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

Побочное действие

Краткие сведения о профиле безопасности

У пациентов, получавших инотузумаб озогаминцин, наиболее частыми ($\geq 20\%$) нежелательными реакциями были тромбоцитопения (51%), нейтропения (49%), инфекции (48%), анемия (36%), лейкопения (35%), повышенная утомляемость (35%), кровотечение (33%), пирексия (32%), тошнота (31%), головная боль (28%), фебрильная нейтропения (26%), повышенная активность трансаминаз (26%), боль в животе (23%), повышенный уровень гамма-глутамилтрансферазы (21%) и гипербилирубинемия (21%).

У пациентов, получавших инотузумаб озогаминцин, наиболее частыми ($\geq 2\%$) серьезными нежелательными реакциями были инфекция (23%), фебрильная нейтропения (11%), кровотечение (5%), боль в животе (3%), пирексия (3%), ВБП/СОС (2%) и повышенная утомляемость (2%).

Список нежелательных реакций в виде таблицы

В таблице 6 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получавших инотузумаб озогамидин.

Эти нежелательные реакции представлены по системно-органным классам (СОК) и частоте возникновения. В пределах каждого СОК нежелательные реакции представлены по следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1,000$, $< 1/100$), редко ($\geq 1/10,000$, $< 1/1,000$), очень редко ($< 1/10,000$), неизвестно (невозможно установить частоту на основании имеющихся данных). В каждой группе частоты возникновения нежелательные реакции представлены в порядке уменьшения степени их серьезности.

Таблица 6. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников, получавших инотузумаб озогамидин

| Системно-органый класс | Очень часто | Часто |
|--|---|--------------------------------|
| Инфекционные и паразитарные заболевания | Инфекция (48%) ^a (включая сепсис и бактериемию [17%], грибковые инфекции [9%], инфекции нижних дыхательных путей [12%], инфекции верхних дыхательных путей [12%], бактериальные инфекции [1%], вирусные инфекции [7%], инфекции желудочно-кишечного тракта [4%], кожные инфекции [4%]) | |
| Нарушения со стороны системы крови и лимфатической системы | Фебрильная нейтропения (26%) Нейтропения (49%) Тромбоцитопения (51%) Лейкопения (35%) Лимфопения (18%) | Панцитопения (2%) ^b |

| | | |
|--|---|---|
| | Анемия (36%) | |
| Нарушения со стороны иммунной системы | | Гиперчувствительность (1%) |
| Нарушения обмена веществ и питания | Пониженный аппетит (12%) | Синдром лизиса опухоли (2%) Гиперурикемия (4%) |
| Нарушения со стороны нервной системы | Головная боль (28%) | |
| Нарушения со стороны сосудов | Кровотечение (33%) ^в (включая кровотечение в центральной нервной системе [1%], кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта [6%], кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта [4%], носовое кровотечение [15%]) | |
| Нарушения со стороны желудочно-кишечного тракта | Боль в животе (23%) Рвота (15%) Диарея (17%) Тошнота (31%) Стоматит (13%) Запор (17%) | Асцит (4%) Вздутие живота (6%) |
| Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей | Гипербилирубинемия (21%) Повышение активности трансаминаз (26%) | Веноокклюзионная болезнь печени (синусоидальный обструкционный синдром) (3% [пре-ТГСК] ^г) |

| | | |
|---|--|---|
| | Повышение активности гамма-глутамилтрансферазы (21%) | |
| Общие расстройства и нарушения в месте введения | Пирексия (32%) Повышенная утомляемость (35%) Озноб (11%) | |
| Лабораторные и инструментальные данные | Повышение активности щелочной фосфатазы (13%) | Удлинение интервала QT на электрокардиограмме (1%) Повышение активности амилазы (5%) Повышение активности липазы (9%) |
| Травмы, интоксикации и осложнения процедур | Инфузионная реакция (10%) | |

К нежелательным реакциям относились возникшие после начала лечения явления любой причинной обусловленности, развившиеся в день 1 цикла 1 или после него в течение 42 дней после получения последней дозы инотузумаба озогамицина, но до начала новой противоопухолевой терапии (включая ТГСК).

Предпочтительные термины были взяты из Медицинского словаря терминологии для регуляторной деятельности (MedDRA) редакции 19.1.

Сокращения: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток.

^a Термин «инфекция» также включает другие виды инфекций. Примечание: у пациентов могли выявить > 1 типа инфекций.

^b Термин «панцитопения» включает следующие зарегистрированные предпочтительные термины: недостаточность костного мозга, фебрильная аплазия костного мозга и панцитопения.

^b Термин «кровотечение» также включает другие типы кровотечений. Примечание: у пациентов могли выявить > 1 типа кровотечений.

^г ВВП/СОС включают 1 дополнительного пациента с венооклюзионной болезнью печени, развитие которой произошло в день 56 без проведения ТГСК. Случаи ВВП/СОС были зарегистрированы также у 18 пациентов после проведения последующей ТГСК.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гепатотоксичность, включая веноокклюзионную болезнь печени/синусоидальный обструктивный синдром (ВБП/СОС)

В опорном клиническом исследовании (N = 164) ВБП/СОС было зарегистрировано у 23 (14%) пациентов, включая 5 (3%) пациентов во время исследуемой терапии или в последующем наблюдении без проведения ТГСК. Среди 79 пациентов, которые перешли на последующую ТГСК (8 из которых получили дополнительную терапию «спасения» после лечения инотузумабом озогамицином до проведения ТГСК), ВБП/СОС было зарегистрировано у 18 (23%) пациентов. Пять из 18 случаев ВБП/СОС, которые произошли после выполнения ТГСК, имели летальный исход.

О случаях ВБП/СОС сообщалось в течение 56 дней после последней дозы инотузумаба озогамицина без проведения ТГСК. Среднее время от выполнения ТГСК до появления ВБП/СОС составляло 15 дней (диапазон: 3-57 дней). Из 5 пациентов, которые перенесли ВБП/СОС во время лечения инотузумабом озогамицином, но без выполнения промежуточной ТГСК, 2 пациента также перенесли ТГСК до лечения инотузумабом озогамицином.

Среди пациентов, которым выполняли ТГСК после лечения инотузумабом озогамицином, ВБП/СОС было зарегистрировано у 5/11 (46%) пациентов, которые перенесли ТГСК до или после лечения инотузумабом озогамицином, и у 13/68 (19%) пациентов, которые перенесли ТГСК после лечения инотузумабом озогамицином.

Что касается других факторов риска, ВБП/СОС было зарегистрировано у 6/11 (55%) пациентов, которые получали режим, улучшающий состояние при ТГСК, содержащий 2 алкилирующих препарата, и 9/53 (17%) пациентов, которые получали режим, улучшающий состояние при ТГСК, содержащий 1 алкилирующий препарат, 7 / 17 (41%) пациентов в возрасте ≥ 55 лет и 11/62 (18%) пациентов в возрасте < 55 лет, и 7/12 (58%) пациентов с уровнем сывороточного билирубина \geq ВГН до ТГСК и у 11 / 67 (16%) пациентов с уровнем сывороточного билирубина $<$ ВГН до ТГСК.

В опорном исследовании (N = 164) гипербилирубинемия и увеличение трансаминаз были зарегистрированы у 35 (21%) и 43 (26%) пациентов, соответственно. Гипербилирубинемия степени тяжести ≥ 3 и повышение уровня трансаминаз были зарегистрированы у 9 (6%) и 11

(7%) пациентов, соответственно. Среднее время начала гипербилирубинемии и повышения уровня трансаминаз составляло 73 дня и 29 дней, соответственно.

Информацию о клиническом ведении гепатотоксичности, включая ВБП/СОС см. в разделе «Особые указания».

Миелосупрессия/цитопения

В опорном исследовании (N = 164) тромбоцитопения и нейтропения были зарегистрированы у 83 (51%) и 81 (49%) пациентов, соответственно. Тромбоцитопения и нейтропения 3 степени тяжести были зарегистрированы у 23 (14%) и 33 (20%) пациентов, соответственно. Тромбоцитопения и нейтропения 4 степени тяжести были зарегистрированы у 46 (28%) и 45 (27%) пациентов, соответственно. Фебрильная нейтропения, которая может представлять угрозу для жизни, была зарегистрирована у 43 (26%) пациентов.

Информацию о клиническом ведении миелосупрессии/цитопении см. в разделе «Особые указания».

Инфекции

В опорном исследовании (N = 164) инфекции, включая серьезные инфекции, некоторые из которых представляли угрозу для жизни или закончились летальным исходом, были зарегистрированы у 79 (48%) пациентов. Наблюдалась следующая частота специфических инфекций: сепсис и бактериемия (17%), инфекции нижних дыхательных путей (12%), инфекции верхних дыхательных путей (12%), грибковые инфекции (9%), вирусные инфекции (7%), желудочно-кишечные инфекции (4%), кожные инфекции (4%) и бактериальные инфекции (1%). Инфекции с летальным исходом, включая пневмонию, нейтропенический сепсис, сепсис, септический шок и псевдомональный сепсис, были зарегистрированы у 8 (5%) пациентов.

Информацию о клиническом ведении инфекций см. в разделе «Особые указания».

Кровотечение/кровоизлияние

В опорном клиническом исследовании (N = 164) явления кровотечения / кровоизлияния, в основном легкой степени тяжести, были зарегистрированы у 54 / (33%) пациентов.

Наблюдалась следующая частота специфических явлений кровотечения / кровоизлияния: носовое (15%), кровотечение из верхних отделов желудочно-кишечного тракта (6%), кровотечение из нижних отделов желудочно-кишечного тракта (4%) и кровоизлияние в центральную нервную систему (ЦНС) (1%). У 8/164 (5%) пациентов отмечались явления кровотечения / кровоизлияния 3/4 степени тяжести. Сообщалось об одном кровотечении / геморрагическом событии 5 степени тяжести (внутрибрюшное кровотечение).

Информацию о клиническом ведении явлений кровотечения / кровоизлияния см. в разделе «Особые указания».

Инфузионные реакции

В опорном исследовании (N=164), реакции, связанные с инфузией были зарегистрированы у 17 (10%) пациентов. Все случаи имели степень тяжести ≤ 2 . Инфузионные реакции главным образом происходили в цикле 1 и спустя короткое время после завершения инфузии инотузумаба озогамидина и разрешались спонтанно или после соответствующего лечения.

Информацию о клиническом ведении инфузионных реакций см. в разделе «Особые указания».

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В опорном исследовании (N = 164) СЛО, который может представлять угрозу для жизни или закончится летальным исходом, был зарегистрирован у 4/164 (2%) пациентов. Степень тяжести СЛО 3/4 была отмечена у 3 (2%) пациентов. СЛО возникал вскоре после окончания инфузии инотузумаба озогамидина и разрешался после соответствующего лечения.

Информацию о клиническом ведении СЛО см. в разделе «Особые указания».

Удлинение интервала QT

В опорном исследовании (N = 164) максимальное удлинение интервала QTcF ≥ 30 мсек и ≥ 60 мсек от исходного уровня было зарегистрировано у 30/162 (19%) и 4/162 (3%) пациентов, соответственно. Увеличение значений интервала QTcF > 450 мсек наблюдалось у 26/162 (16%) пациентов. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано увеличение значений интервала QTcF > 500 мсек. Удлинение интервала QT степени тяжести 2 было зарегистрировано у 2/164 (1 %) пациентов. Удлинения интервала QT степени тяжести ≥ 3 или

случаев веретенообразной желудочковой пароксизмальной тахикардии не было зарегистрировано ни у одного из пациентов.

Информацию о периодическом мониторинге ЭКГ и уровня электролитов см. в разделе «Особые указания».

Увеличение активности амилазы и липазы

В опорном исследовании (N = 164) увеличение активности амилазы и липазы было зарегистрировано у 8 (5%) и 15 (9%) пациентов, соответственно. Увеличения активности амилазы и липазы ≥ 3 степени тяжести отмечалось у 3 (2%) и 7 (4%) пациентов, соответственно.

Информацию о периодическом мониторинге увеличения активности амилазы и липазы см. в разделе «Особые указания».

Иммуногенность

В клинических исследованиях инотузумаба озогамидина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ иммуногенность инотузумаба озогамидина оценивалась с использованием иммуноанализа с электрохемилюминесценцией для определения антител к инотузумабу озогамидину. Пациентам, у которых в сыворотке крови были выявлены антитела к инотузумабу озогамидину, был выполнен клеточный анализ для выявления нейтрализующих антител.

В клинических исследованиях инотузумаба озогамидина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ у 7/236 (3 %) пациентов были выявлены антитела к инотузумабу озогамидину. Ни у одного из пациентов не были выявлены нейтрализующие антитела к инотузумабу озогамидину. По результатам популяционного фармакокинетического анализа у пациентов с положительным результатом анализа на антитела к инотузумабу озогамидину наличие таких антител не влияло на клиренс препарата. Небольшое количество пациентов не позволило оценивать воздействие антител к инотузумабу озогамидину на эффективность и безопасность препарата.

Передозировка

Специфическая терапия или антидот при передозировке инотузумаба озогамидина отсутствует. Лечение передозировки инотузумаба озогамидина должно включать общие поддерживающие мероприятия.

Взаимодействие с другими лекарственными препаратами

Клинические исследования межлекарственных взаимодействий инотузумаба озогамидина не проводились (см. раздел «Фармакокинетика»).

На основании данных *in vitro* одновременное применение инотузумаба озогамидина с ингибиторами или индукторами изоферментов цитохрома P450 (CYP) или уридиндифосфатглюкуронозилтрансфераза (УГТ), метаболизирующими лекарственные препараты, вряд ли может изменить экспозицию N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида.

Кроме того, вероятность того, что инотузумаб озогамидин и N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидрид способны изменить уровень воздействия субстратов изоферментов CYP, а N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидрид способен изменить уровень воздействия субстратов ферментов УГТ или основных переносчиков лекарственных препаратов, крайне мала.

В рандомизированном клиническом исследовании инотузумаба озогамидина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) были зарегистрированы случаи удлинения интервала QT (см. разделы «Особые указания» и «Фармакодинамика»). В связи с этим вопрос о совместном применении инотузумаба озогамидина с лекарственными препаратами, обладающими известной способностью удлинять интервал QT или вызывать веретенообразную желудочковую пароксизмальную тахикардию, должен тщательно рассматриваться. При совместном применении инотузумаба озогамидина с такими лекарственными препаратами следует контролировать интервал QT (см. раздел «Особые указания»).

Особые указания

Гепатотоксичность, включая веноокклюзионную болезнь печени/синусоидальный обструктивный синдром (ВБП/СОС)

В рандомизированном клиническом исследовании инотузумаба озогамидина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) были зарегистрированы случаи гепатотоксичности, в том числе тяжелые, угрожающие жизни и, в некоторых случаях, эпизоды

ВБП/СОС с летальным исходом, а также случаи повышения биохимических показателей функции печени (см. раздел «Побочное действие»).

Случаи ВБП/СОС были зарегистрированы в течение периода длительностью до 56 дней после введения последней дозы исследуемого препарата или в ходе периода последующего наблюдения без выполнения ТГСК. Медиана времени от выполнения ТГСК до возникновения ВБП/СОС составляла 15 дней (диапазон: 3–57 дней).

У некоторых пациентов может быть увеличен риск возникновения ВБП/СОС.

У пациентов, у которых в прошлом наблюдались ВБП/СОС или имеются серьезные заболевания печени (например, цирроз, узловая регенеративная гиперплазия, активный гепатит), может быть увеличен риск ухудшения течения заболевания печени, в том числе развития ВБП/СОС после лечения инотузумабом озогамицином.

ТГСК в анамнезе может быть связана с повышенным риском ВБП/СОС. Из 5 пациентов, у которых развились ВБП/СОС в ходе лечения инотузумабом озогамицином, но которым не была выполнена ТГСК, 2 пациента также перенесли ТГСК до лечения инотузумабом озогамицином. Среди пациентов, которым была в последующем выполнена ТГСК, ВБП/СОС были зарегистрированы после ТГСК, выполненной после лечения инотузумабом озогамицином у 5/11 (46 %) пациентов, которым была выполнена ТГСК и до, и после лечения инотузумаба озогамицином, и у 13/68 (19 %) пациентов, которым ТГСК была выполнена только после лечения инотузумабом озогамицином.

Среди пациентов, которым была в последующем выполнена ТГСК, применение режимов кондиционирования для ТГСК, включавших 2 алкилирующих агента, и последний определенный уровень общего билирубина \geq ВГН до последующей ТГСК были в значительной степени связаны с повышенным риском ВБП/СОС после ТГСК. К другим факторам, которые могут быть связаны с повышенным риском ВБП/СОС после ТГСК, относятся пожилой возраст, заболевания печени и (или) гепатит в анамнезе до начала лечения, применение в последующем терапии «спасения» и большее количество циклов лечения.

В связи с риском ВБП/СОС, особенно после ТГСК, пациентов следует тщательно наблюдать на предмет развития признаков и симптомов ВБП/СОС, к которым могут относиться повышение уровня общего билирубина, гепатомегалия (которая может сопровождаться болевым синдромом), быстрое увеличение массы тела и асцит. Мониторинг только уровня общего билирубина может не выявить всех пациентов с риском ВБП/СОС. У всех пациентов следует осуществлять мониторинг биохимических показателей функции печени, включая АСТ, АЛТ, общий билирубин и щелочную фосфатазу, до и после введения каждой дозы

инотузумаба озогамицина. Для пациентов, у которых возникают отклонения от нормы биохимических показателей функции печени, рекомендуется более частый мониторинг этих показателей и клинических признаков и симптомов гепатотоксичности. У пациентов, которым выполняется последующая ТГСК, рекомендуется тщательно контролировать биохимические показатели функции печени в ходе первого месяца после ТГСК, а затем менее часто согласно стандартной медицинской практике.

При повышении уровня печеночных ферментов может потребоваться временное прекращение применения, снижение дозы или полная отмена инотузумаба озогамицина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Следует тщательно учитывать соотношение пользы и риска до назначения инотузумаба озогамицина пациентам с ВВП/СОС в анамнезе или пациентам с серьезным заболеванием печени (например, циррозом, узловой регенеративной гиперплазией, активным гепатитом). Если эти пациенты получают лечение инотузумабом озогамицином, их следует тщательно наблюдать на предмет признаков и симптомов ВВП/СОС и полностью отменять препарат при возникновении этих состояний (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Следует проявлять особую осторожность при назначении инотузумаба озогамицина пациентам более пожилого возраста, имеющим ТГСК в анамнезе, получающим терапию «спасения» последующих линий или имеющим заболевание печени и (или) гепатит в анамнезе. В связи с риском развития ВВП, для пациентов, которым планируется выполнение ТГСК, рекомендуемая продолжительность лечения инотузумабом озогамицином составляет 2 цикла; 3 цикл терапии может быть назначен тем пациентам, у которых не была достигнута ПР/ПРНГВ или не достигнут отрицательный показатель минимальной остаточной болезни (МОБ) после 2 цикла (см. раздел «Способ применения и дозы»). Следует избегать применения режимов кондиционирования для ТГСК, включающих 2 алкилирующих средства.

При возникновении ВВП/СОС лечение следует полностью прекратить (см. раздел «Способ применения и дозы»). При возникновении тяжелых ВВП/СОС следует проводить лечение согласно стандартной медицинской практике.

Миелосупрессия/цитопения

В рандомизированном клиническом исследовании инотузумаба озогамицина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) были зарегистрированы случаи

нейтропении, тромбоцитопении, анемии, лейкопении, фебрильной нейтропении, лимфопении и панцитопении, некоторые из которых угрожали жизни (см. раздел «Побочное действие»).

Осложнения, связанные с нейтропенией и тромбоцитопенией (включая инфекции и явления кровотечения/кровозлияния соответственно), были зарегистрированы у некоторых пациентов (см. раздел «Побочное действие»).

Инфекции, включая серьезные инфекции, некоторые из которых угрожали жизни или закончились летальным исходом, были зарегистрированы у 79/164 (48 %) пациентов.

Инфекции с летальным исходом, включая пневмонию, нейтропенический сепсис, сепсис, септический шок и сепсис, вызванный синегнойной палочкой, были зарегистрированы у 8/164 (5 %) пациентов. Были зарегистрированы бактериальные, вирусные и грибковые инфекции.

Следует определять показатели общего анализа крови перед введением каждой дозы инотузумаба озогамидина и наблюдать пациентов на предмет признаков и симптомов инфекции во время лечения и после ТГСК, кровотечения/кровозлияния или других проявлений миелосупрессии в ходе лечения инотузумабом озогамидином. В соответствующих случаях проводят профилактическую противoinфекционную терапию и выполняют контрольные анализы в ходе лечения инотузумабом озогамидином и после его окончания. При лечении пациентов с тяжелой инфекцией, кровотечением/кровозлиянием или другими проявлениями миелосупрессии, включая тяжелую нейтропению или тромбоцитопению, может потребоваться временное прекращение, снижение дозы или полное прекращение применения инотузумаба озогамидина (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Инфузионная реакция

В рандомизированном клиническом исследовании инотузумаба озогамидина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) инфузионные реакции (все имели степень тяжести 2 или ниже) были зарегистрированы у 17/164 (10 %) пациентов (см. раздел «Побочное действие»). Инфузионные реакции возникали во время 1 цикла терапии вскоре после окончания инфузии инотузумаба озогамидина и разрешались спонтанно или с использованием медикаментозной помощи.

До введения препарата рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Пациентов следует тщательно наблюдать во время инфузии и по меньшей мере в течение 1 часа после ее окончания на предмет потенциального возникновения инфузионных реакций,

которые могут сопровождаться такими симптомами, как гипотензия, приливы крови, сыпь или нарушение дыхания. При возникновении инфузионной реакции следует прекратить инфузию и начать соответствующую терапию. В зависимости от тяжести инфузионной реакции следует рассмотреть вопрос о прекращении инфузии или введении стероидов либо антигистаминных препаратов. При тяжелых или угрожающих жизни инфузионных реакциях лечение инотузумабом озогамицином должно быть полностью прекращено (см. раздел «Способ применения и дозы»).

Синдром лизиса опухоли

В рандомизированном клиническом исследовании инотузумаба озогамицина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) синдром лизиса опухоли (СЛО), который может угрожать жизни или закончиться летальным исходом, был зарегистрирован у 4/164 (2 %) пациентов (см. раздел «Побочное действие»). СЛО степени тяжести 3/4 был зарегистрирован у 3/164 (2 %) пациентов. СЛО возникал вскоре после окончания инфузии инотузумаба озогамицина и разрешался после соответствующей терапии.

Пациентов следует наблюдать на предмет признаков и симптомов СЛО и лечить их согласно стандартной медицинской практике.

Удлинение интервала QT

В рандомизированном клиническом исследовании инотузумаба озогамицина у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) удлинение интервала QTcF, ≥ 60 мсек относительно исходного значения было зарегистрировано у 4/162 (3 %) пациентов. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано значений интервала QTcF > 500 мсек. Удлинение интервала QT степени тяжести 2 было зарегистрировано у 2/164 (1 %) пациентов. Удлинения интервала QT степени тяжести ≥ 3 или веретенообразной желудочковой пароксизмальной тахикардии не было зарегистрировано ни у одного из пациентов (см. разделы «Побочное действие» и «Фармакокинетика»).

Инотузумаб озогамицин следует вводить с осторожностью пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или с предрасположенностью к его удлинению, которые получают лекарственные препараты, обладающие известной способностью удлинять интервал QT, и пациентам с электролитными нарушениями (см. раздел «Взаимодействие с другими лекарственными препаратами»). До начала лечения и в ходе лечения пациентам следует выполнять электрокардиографию и определять у них уровень электролитов в крови.

Увеличение активности амилазы и липазы

У пациентов, принимающих инотузумаб озогамицин, было зарегистрировано увеличение активности амилазы и липазы (см. раздел «Побочное действие»).

Рекомендуется осуществлять мониторинг увеличения активности амилазы и липазы у пациентов. Следует оценивать возможность развития заболеваний печени и желчевыводящих путей и проводить лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами во время или после проведения терапии инотузумабом озогамицином не изучена. Не рекомендуется проводить вакцинацию живыми вирусными вакцинами по крайней мере за 2 недели до начала лечения инотузумабом озогамицином, во время лечения и до восстановления уровня В лимфоцитов после последнего цикла лечения.

Влияние на способность управлять транспортными средствами, механизмами

Инотузумаб озогамицин может влиять на способность управлять автотранспортными средствами и работать с механизмами. У пациентов может возникать повышенная утомляемость во время лечения инотузумабом озогамицином (см. раздел «Побочное действие»). В связи с этим при управлении автотранспортными средствами или работе с механизмами пациентам следует соблюдать осторожность.

Форма выпуска

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1 мг.

Лиофилизат во флаконе из боросиликатного янтарного стекла (тип I), укупоренном бутиловой пробкой и обжимным колпачком со съёмной крышкой из алюминия.

1 флакон вместе с инструкцией по применению в картонной пачке.

Срок годности

3 года

Не применять по истечении срока годности, указанного на упаковке.

Условия хранения

Хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать.

Хранить в недоступном для детей месте.

Условия отпуска

Отпускают по рецепту.

Держатель РУ:

Пфайзер Инк., США

235 Ист 42 Стрит, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10017, США

Производитель:

Вайет Фармасьютикалз Дивижн оф Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США

401 Норт Миддлтаун Роуд, Перл Ривер, Нью-Йорк 10965, США

Выпускающий контроль качества:

Фармация и Апджон Кампани ЭлЭлСи, США

7000 Портейдж Роуд, Каламазу, МИ49001, США

Претензии потребителей направлять по адресу ООО «Пфайзер Инновации»:

123112 Москва, Пресненская наб., д.10

БЦ «Башня на набережной» (Блок С)

Телефон: (+7 495) 287-5000

Факс: (+7 495) 287-5300/287-5067