

▼ Данный лекарственный препарат подлежит дополнительному мониторингу. Это позволит быстро выявить новую информацию по безопасности. Мы обращаемся к работникам системы здравоохранения с просьбой сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях. Порядок сообщения о нежелательных реакциях представлен в подразделе 4.8.

1. НАИМЕНОВАНИЕ ЛЕКАРСТВЕННОГО ПРЕПАРАТА

Биспонса, 1 мг, лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

2. КАЧЕСТВЕННЫЙ И КОЛИЧЕСТВЕННЫЙ СОСТАВ

Действующее вещество: инотузумаб озогамицин.

2.1. Общее описание

Инотузумаб озогамицин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (АЛС), состоящий из рекомбинантного гуманизированного моноклонального антитела IgG4 каппа, направленного против CD22 (продуцируемого в клетках яичника китайского хомячка с помощью технологии рекомбинантной ДНК), которое ковалентно связано с N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразидом.

2.2. Качественный и количественный состав

Каждый флакон содержит 1 мг инотузумаба озогамицина.

После восстановления 1 мл раствора содержит 0,25 мг инотузумаба озогамицина.

Вспомогательные вещества, наличие которых надо учитывать в составе лекарственного препарата: натрий (см. раздел 4.4).

Полный перечень вспомогательных веществ представлен в разделе 6.1.

3. ЛЕКАРСТВЕННАЯ ФОРМА

Лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий.

Белая или почти белая пористая масса или порошок.

4. КЛИНИЧЕСКИЕ ДАННЫЕ

4.1. Показания к применению

Препарат Биспона показан к применению 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).

4.2. Режим дозирования и способ применения

Препарат Биспона следует вводить под наблюдением врача, имеющего опыт лечения онкологических заболеваний, в условиях, где могут быть немедленно проведены все необходимые реанимационные мероприятия.

При рассмотрении возможности применения препарата Биспона в качестве лечения рецидивирующего или рефрактерного В-клеточного ОЛЛ до начала лечения необходимо подтвердить положительный статус исходного заболевания по $CD22 > 0 \%$ с использованием валидированных чувствительных методов анализа (см. раздел 5.1).

Для пациентов с циркулирующими лимфобластами 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 глюкокортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами (см. раздел 4.4).

Для пациентов с высокой опухолевой нагрузкой перед началом введения данного препарата рекомендуют провести премедикацию для снижения уровня мочевой кислоты и регидратационную терапию (см. раздел 4.4).

Пациентов следует наблюдать в ходе инфузии препарата и, по меньшей мере, в течение 1 часа после ее окончания на предмет симптомов инфузионной реакции (см. раздел 4.4).

Режим дозирования

Препарат Биспона следует вводить циклами продолжительностью от 3 до 4 недель.

Для пациентов, которым планируется трансплантация гемопоэтических стволовых клеток (ТГСК), рекомендуемая продолжительность лечения 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 отсутствие признаков минимальной остаточной болезни (МОБ) после 2 циклов терапии (см. раздел 4.4). Пациентам, которым не планируется выполнение ТГСК, может проводиться максимум до 6 циклов терапии. У всех пациентов, у которых не была достигнута ПР/ПРНГВ в течение 3 циклов, лечение должно быть прекращено.

В таблице 1 показаны рекомендуемые режимы дозирования.

Для первого цикла рекомендуемая общая доза препарата Биспона для всех пациентов составляет 1,8 мг/м² на цикл при введении в виде 3 отдельных доз в дни 1 (0,8 мг/м²), 8 (0,5 мг/м²) и 15 (0,5 мг/м²). Продолжительность цикла 1 составляет 3 недели, но может быть продлена до 4 недель в случае достижения пациентом ПР или ПРНГВ, и (или) с целью разрешения явлений токсичности.

Для последующих циклов рекомендуемая общая доза препарата Биспона составляет 1,5 мг/м² на цикл для пациентов, которые достигли ПР или ПРНГВ, при введении в виде 3 отдельных доз в дни 1 (0,5 мг/м²), 8 (0,5 мг/м²) и 15 (0,5 мг/м²), либо 1,8 мг/м² на цикл для пациентов, у которых не была достигнута ПР или ПРНГВ, при введении в виде 3 отдельных доз в дни 1 (0,8 мг/м²), 8 (0,5 мг/м²) и 15 (0,5 мг/м²). Продолжительность 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 ^а	День 15 ^а
Режим дозирования для цикла 1			
Все пациенты:			
Доза (мг/м ²)	0,8	0,5	0,5
Продолжительность цикла	21 день ^б		
Режим дозирования для последующих циклов в зависимости от ответа на лечение			
Пациенты, у которых была достигнута ПР ^в или ПРНГВ ^г :			
Доза (мг/м ²)	0,5	0,5	0,5
Продолжительность цикла	28 дней ^д		
Пациенты, у которых не была достигнута ПР ^в или ПРНГВ ^г :			
Доза (мг/м ²)	0,8	0,5	0,5
Продолжительность цикла	28 дней ^д		

Сокращения: АКН — абсолютное количество нейтрофилов; ПР — полная ремиссия; ПРНГВ — полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением.

^a ± 2 дня (следует поддерживать интервал не менее 6 дней между дозами).

^б Для пациентов, достигших ПР или ПРНГВ, и (или) для разрешения явлений токсичности продолжительность цикла может быть увеличена до 28 дней (т. е. 7-дневный период без лечения, начиная со дня 21).

^в ПР определяется как количество лейкозных бластных клеток в костном мозге < 5 % и их отсутствие в периферической крови, полное восстановление гематологических показателей (количество тромбоцитов ≥ 100 × 10⁹/л и АКН ≥ 1 × 10⁹/л) и разрешение любых проявлений экстрамедуллярных поражений.

^г ПРНГВ определяется как количество лейкозных бластных клеток в костном мозге < 5 % и их отсутствие в периферической крови, неполное восстановление гематологических показателей (количество тромбоцитов < 100 × 10⁹/л и (или) АКН < 1 × 10⁹/л) и разрешение любых проявлений экстрамедуллярных поражений.

^д 7-дневный интервал без лечения, начиная со дня 21.

Модификация дозы

Модификация дозы препарата Биспона может потребоваться на основе индивидуальной безопасности и переносимости (см. раздел 4.4). Для лечения некоторых нежелательных реакций может потребоваться временное прекращение применения и (или) снижение дозы препарата Биспона, либо его полная отмена (см. разделы 4.4 и 4.8). Если дозу препарата Биспона снижают по причине связанной с ним токсичности, ее нельзя повышать повторно. В таблицах 2 и 3 приведены рекомендации по модификации дозы при явлениях гематологической и негематологической токсичности соответственно. Временное прекращение применения препарата Биспона в пределах цикла лечения (т. е. дни 8 и (или) 15) по причине нейтропении или тромбоцитопении не требуется, однако временное прекращение применения препарата в пределах цикла рекомендуется при явлениях негематологической токсичности.

Таблица 2. Модификация дозы в связи с явлениями гематологической токсичности в начале цикла лечения (день 1)

Гематологическая токсичность	Модификация дозы и токсичность
Уровни до лечения препаратом Биспона:	
$AKH \geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Если значение АКН снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до восстановления АКН до величины $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$.
Количество тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$	Если количество тромбоцитов снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до восстановления количества тромбоцитов до величины $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^a$.
$AKH < 1 \times 10^9/\text{л}$, и/или количество тромбоцитов $< 50 \times 10^9/\text{л}^a$	Если АКН и/или количество тромбоцитов снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до возникновения одного из указанного ниже: - 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 результатов недавнего исследования костного мозга), а также снижение АКН и количества тромбоцитов считается обусловленным основным заболеванием (не считается явлением токсичности, связанным с препаратом Биспона).

Сокращение: АКН — абсолютное количество нейтрофилов.

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

Таблица 3. Модификация дозы для лечения негематологической токсичности в любое время проведения терапии

Негематологические токсические явления	Модификация дозы
ВОБП/СОС или другая серьезная гепатотоксичность	Полное прекращение лечения (см. раздел 4.4).
Уровень общего билирубина $> 1,5 \times \text{ВГН}$ и уровень АСТ/АЛТ $> 2,5 \times \text{ВГН}$	Следует временно прекратить применение 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 болезнью Жильбера или гемолизом. Следует полностью прекратить 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. раздел 4.4).
Реакция на инфузию	Следует приостановить инфузию и начать соответствующую терапию. В зависимости от тяжести реакции на инфузию следует рассмотреть вопрос о прекращении инфузии или введении стероидов либо антигистаминных препаратов. При тяжелых или угрожающих жизни реакциях на инфузию лечение должно быть полностью прекращено (см. раздел 4.4).
Негематологическая токсичность степени $\geq 2^a$ (связанная с препаратом Биспона)	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; ВОБП/ССО — веноокклюзионная болезнь печени/синдром синусоидальной обструкции.

^a Степень тяжести определяли с помощью Общих терминологических критериев для нежелательных реакций Национального института онкологии США (National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events — NCI CTCAE), редакция 3.0.

В таблице 4 приведены рекомендации по модификации 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 пределах цикла)	Приостановка введения следующей дозы (следует поддерживать интервал 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 терапию препаратом, то лечение полностью прекращают.
> 28 дней	Следует рассмотреть вопрос о полном прекращении терапии препаратом Биспона.

Особые группы пациентов

Пожилые пациенты

Корректировка начальной дозы в зависимости от возраста не требуется (см. раздел 5.2).

Нарушение функции печени

Корректировка начальной дозы препарата не требуется у пациентов с нарушением функции печени, которое определяется как уровень общего билирубина $\leq 1,5 \times$ верхняя граница нормы (ВГН) и аспартатаминотрансферазы (АСТ)/аланинаминотрансферазы (АЛТ) $\leq 2,5 \times$ ВГН (см. раздел 5.2). Имеется ограниченная информация по безопасности применения препарата у пациентов с уровнем общего билирубина $> 1,5 \times$ ВГН и АСТ/АЛТ $> 2,5 \times$ ВГН до начала лечения. Следует приостановить лечение до снижения уровня общего билирубина до величины $\leq 1,5 \times$ ВГН и 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 $\leq 1,5 \times$ ВГН или уровень АСТ/АЛТ не снижается до величины $\leq 2,5 \times$ ВГН (см. таблицу 3 и раздел 4.4).

Корректировки начальной дозы у пациентов с легким, средней степени или тяжелым нарушением функции почек (клиренс креатинина [КК] 60–89 мл/мин, 30–59 мл/мин или 15–29 мл/мин соответственно) не требуется (см. раздел 5.2). Безопасность и эффективность препарата Биспона не исследовали у пациентов с терминальной стадией почечной недостаточности.

Дети

Безопасность и эффективность препарата Биспона у детей в возрасте от 0 до 18 лет не установлены. Полученные к настоящему времени данные представлены в разделах 4.8, 5.1 и 5.2, однако рекомендаций по режиму дозирования дать невозможно.

Способ применения

Препарат Биспона предназначен для внутривенного введения. Инфузию следует проводить в течение 1 часа.

Препарат Биспона не следует вводить внутривенно струйно или болюсно.

Введение

- Если разведенный раствор хранится в холодильнике (2–8 °C), ему следует дать постоять при комнатной температуре (20–25 °C) приблизительно в течение 1 часа перед введением.
- Фильтрация 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).
- Пакет для внутривенных инфузий следует защищать от воздействия света в ходе инфузии, например накрывать его алюминиевой фольгой, или следует использовать пакеты янтарного, темно-коричневого или зеленого цвета. Инфузионную систему нет необходимости защищать от воздействия света.
- Разведенный раствор следует вводить путем инфузии в течение 1 часа со скоростью 50 мл/ч при комнатной температуре (20–25 °C). Защищать от воздействия света. Рекомендуется использовать инфузионные системы, изготовленные из ПВХ (содержащие или не содержащие ДЭГФ), полиолефинов (полипропилена и (или) полиэтилена) или полибутадиена.

Инструкции по восстановлению и разведению лекарственного препарата перед применением см. в разделе 6.6.

4.3. Противопоказания

- Гиперчувствительность к инотузумаб озогамизину или к любому из вспомогательных веществ, перечисленных в разделе 6.1.
- Пациенты, у которых ранее была выявлена или отмечается на данный момент веноокклюзионная болезнь печени/синдром синусоидальной обструкции (ВОБП/ССО).
- Пациенты с тяжелым заболеванием печени (например, цирроз, узловая регенеративная гиперплазия, гепатит в активной стадии).

4.4. Особые указания и меры предосторожности при применении

Прослеживаемость

Для улучшения прослеживаемости биологических лекарственных препаратов в медицинской карте пациента следует четко указывать торговое название и номер серии введенного препарата.

Гепатотоксичность, включая ВОБП/ССО

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получавших препарат Биспона, регистрировалась гепатотоксичность, в том числе тяжелые, угрожающие жизни, а иногда летальные случаи ВОБП/ССО, (см. раздел 4.8). Лечение препаратом Биспона приводило к значительному повышению риска развития ВОБП/ССО по сравнению со стандартными схемами химиотерапии, применяемыми у данной популяции пациентов. Данный риск был наиболее заметным среди пациентов, которым впоследствии проводили ТГСК.

В следующих подгруппах фактическая частота ВОБП/ССО после ТГСК составила $\geq 50\%$:

- у пациентов, которые получали режим кондиционирования для ТГСК, включающий 2 алкилирующих препарата;
- у пациентов в возрасте ≥ 65 лет; и
- у пациентов, у которых до проведения ТГСК уровень билирубина в сыворотке крови составлял $\geq$ ВГН.

Применения режимов кондиционирования для ТГСК, включающих 2 алкилирующих препарата, следует избегать. До введения препарата Биспона следует провести тщательную оценку соотношения пользы и риска у пациентов, у которых будущее применение режимов кондиционирования ТГСК, включающих 2 алкилирующих препарата, скорее всего, неизбежно.

У пациентов с уровнем билирубина в сыворотке крови $\geq$ ВГН до ТГСК следует проводить ТГСК после лечения препаратом Биспона только после тщательного рассмотрения соотношения пользы и риска. Если этим пациентам проводится ТГСК, следует пристально отслеживать признаки и симптомы ВОБП/ССО (см. раздел 4.2).

Другие связанные с пациентом факторы, которые могут привести к повышению риска развития ВОБП/ССО после ТГСК, включают ранее проведенную ТГСК, возраст ≥ 55 лет, наличие в анамнезе заболеваний печени и/или гепатита до начала лечения, более поздние линии терапии спасения и большее количество циклов терапии.

Необходимо с осторожностью назначать препарат Биспонса пациентам, ранее перенесшим ТГСК. За последние 4 месяца пациенты с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, перенесшие ТГСК и получавшие лечение препаратом Биспонса, в клинических исследованиях отсутствовали.

Чтобы исключить серьезное продолжающееся заболевание печени до начала лечения препаратом Биспонса, пациентов с наличием в анамнезе заболеваний печени следует тщательно обследовать (например, методом ультразвукового исследования, тестирования на вирусные гепатиты) (см. раздел 4.3).

По причине риска ВОБП/ССО для пациентов, которым выполняется ТГСК, рекомендуемая продолжительность лечения инотузумабом озогамицином составляет 2 цикла; третий цикл может рассматриваться у пациентов, не достигших ПР или ПРНГВ и с отсутствием МОБ после 2 циклов (см. раздел 4.2).

Следует пристально наблюдать за всеми пациентами, особенно после ТГСК, на предмет развития признаков и симптомов ВОБП/ССО. Признаки могут включать повышение уровня общего билирубина, гепатомегалию (которая может быть болезненной), быструю прибавку массы тела и асцит. Мониторинг только общего билирубина не позволяет идентифицировать всех пациентов с риском ВОБП/ССО. У всех пациентов, до и после введения каждой дозы препарата Биспонса, следует осуществлять мониторинг биохимических показателей функции печени, включая уровни АСТ, АЛТ, общего билирубина и щелочной фосфатазы. Мониторинг пациентов, у которых были обнаружены отклонения биохимических показателей функции печени и были замечены клинические признаки и симптомы гепатотоксичности, следует проводить более тщательно. У пациентов, которым выполняется последующая ТГСК, следует тщательно контролировать биохимические показатели функции печени в течение первого месяца после ТГСК, а затем реже — в соответствии со стандартной медицинской практикой. При повышении биохимических показателей функции печени может потребоваться временное прекращение применения, снижение дозы или полная отмена препарата Биспонса (см. раздел 4.2).

Терапию следует полностью прекратить в случае развития ВОБП/ССО (см. раздел 4.2). При возникновении ВОБП/ССО тяжелой степени пациента следует лечить в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Миелосупрессия/цитопении

У пациентов, получающих инотузумаб озогамицин, были зарегистрированы случаи нейтропении, тромбоцитопении, анемии, лейкопении, фебрильной нейтропении, лимфопении и панцитопении, некоторые из которых представляли угрозу для жизни (см. раздел 4.8).

У некоторых пациентов, получающих инотузумаб озогамицин, были зарегистрированы осложнения, связанные с нейтропенией и тромбоцитопенией (включая инфекции и явления кровотечения/кровозлияния соответственно) (см. раздел 4.8).

До введения каждой дозы препарата Биспона следует проводить клинический анализ крови, а в ходе лечения и после ТГСК (см. раздел 5.1) необходимо осуществлять контроль признаков и симптомов инфекционных заболеваний, кровотечений/кровоизлияний и других последствий миелосупрессии. При необходимости следует применять профилактические противомикробные средства, а соответствующие контрольные тесты следует проводить во время и после лечения.

При лечении пациентов с тяжелой инфекцией, кровотечением/кровоизлиянием или другими последствиями миелосупрессии, включая тяжелую нейтропению или тромбоцитопению, может потребоваться временное прекращение, снижение дозы или полное прекращение применения препарата Биспона (см. раздел 4.2).

Реакция на инфузию

У пациентов, получающих инотузумаб озогамицин, были зарегистрированы реакции на инфузию (см. раздел 4.8).

До введения препарата рекомендуется проведение премедикации глюкокортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами (см. раздел 4.2).

Пациентов следует тщательно наблюдать в ходе инфузии и, по меньшей мере, в течение 1 часа после ее окончания на предмет потенциального возникновения реакций на инфузию, в том числе с такими симптомами, как гипотензия, приливы крови, или нарушение дыхания. В случае развития реакции на инфузию следует прервать инфузию и оказать соответствующую медицинскую помощь. В зависимости от степени тяжести реакции на инфузию следует рассмотреть вопрос о прекращении инфузии или введении стероидных и антигистаминных препаратов (см. раздел 4.2). При тяжелых или угрожающих жизни реакциях на инфузию лечение должно быть полностью прекращено (см. раздел 4.2).

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

У пациентов, получающих инотузумаб озогамицин, были зарегистрированы случаи СЛО, которые могут быть жизнеугрожающими или летальными (см. раздел 4.8).

У пациентов с высокой опухолевой нагрузкой до начала введения препарата рекомендуется проводить премедикацию для снижения уровня мочевой кислоты и регидратацию (см. раздел 4.2).

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

Удлинение интервала QT

У пациентов, получающих инотузумаб озогамицин, наблюдали удлинение интервала QT (см. разделы 4.8 и 5.2).

Препарат Биспонса следует вводить с осторожностью пациентам с удлинением интервала QT в анамнезе или с предрасположенностью к его удлинению, получающим лекарственные препараты, обладающие известной способностью удлинять интервал QT (см. раздел 4.5), и пациентам с электролитными нарушениями. До начала лечения и периодически в ходе лечения пациентам следует выполнять ЭКГ и определять у них уровень электролитов в крови (см. разделы 4.8 и 5.2).

Повышенные уровни амилазы и липазы

У пациентов, получающих инотузумаб озогамин, были зарегистрированы случаи повышения амилазы и липазы (см. раздел 4.8).

Следует осуществлять мониторинг повышения уровня данных ферментов у пациентов. Необходимо оценивать возможность развития заболеваний гепатобилиарной системы и проводить лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой.

Иммунизация

Безопасность иммунизации живыми вирусными вакцинами во время или после применения препарата Биспонса не изучалась. Не рекомендуется вакцинировать пациентов живыми вирусными вакцинами в течение, по меньшей мере, 2 недель перед началом лечения препаратом Биспонса, во время лечения и до восстановления уровня В-лимфоцитов после последнего цикла лечения.

Вспомогательные вещества

Содержание натрия

Этот лекарственный препарат содержит менее 1 ммоль натрия (23 мг) на 1 мг инотузумаба озогамин, то есть практически не содержит натрия.

Этот лекарственный препарат может быть подготовлен для введения с растворами, содержащими натрий (см. раздел 6.6), и это следует учитывать в отношении общего натрия из всех источников, которые будут вводиться пациенту.

4.5. Взаимодействие с другими лекарственными препаратами и другие виды взаимодействия

Исследования взаимодействия не проводились (см. раздел 5.2).

На основании данных, полученных *in vitro*, совместное введение инотузумаба озогамин и ингибиторов или индукторов изоферментов цитохрома P450 (CYP) или уридиндифосфатглюкуронозилтрансферазы (УГТ), т. е., ферментов, метаболизирующих лекарственные препараты, вряд ли может изменить экспозицию N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразида. Также маловероятно, что инотузумаб озогамин и N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразид изменят экспозицию субстратов изоферментов CYP и N-ацетил-гамма-калехеамицин диметилгидразид изменит экспозицию субстратов ферментов УГТ или основных транспортеров лекарственных препаратов.

У пациентов, получающих инотузумаб озогамицин, наблюдали удлинение интервала QT (см. раздел 4.4). Поэтому следует тщательно рассматривать совместное применение инотузумаба озогамицина и лекарственных препаратов, удлиняющих интервал QT или вызывающих полиморфную желудочковую тахикардию типа «пируэт». В случае совместного применения с такого типа препаратами следует осуществлять мониторинг интервала QT (см. разделы 4.4, 4.8 и 5.2).

4.6. Фертильность, беременность и лактация

Женщины с детородным потенциалом/контрацепция у мужчин и женщин

Женщины с детородным потенциалом должны избегать беременности во время лечения препаратом Биспонса.

Женщины должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Биспонса и в течение не менее 8 месяцев после введения последней дозы этого препарата. Мужчины, чьи партнеры способны к деторождению, должны использовать надежные методы контрацепции во время терапии препаратом Биспонса и в течение не менее 5 месяцев после введения последней дозы этого препарата.

Беременность

Данные о применении инотузумаба озогамицина у беременных женщин отсутствуют. Результаты доклинических исследований показали, что инотузумаб озогамицин может оказывать отрицательное воздействие на эмбрион и плод при применении беременной женщиной. В исследованиях на животных обнаружена репродуктивная токсичность (см. раздел 5.3).

Препарат Биспонса нельзя применять у беременных женщин, за исключением тех случаев, когда ожидаемая польза для матери превышает возможный риск для плода. Беременные женщины или пациентки, забеременевшие во время терапии инотузумабом озогамицином, или мужчины — партнеры беременных женщин, получающие терапию, должны быть проинформированы о потенциальном риске для плода.

Лактация

Сведения о проникновении инотузумаба озогамицина или его метаболитов в грудное молоко человека, его влиянии на новорожденных, находящихся на грудном вскармливании или на выработку грудного молока, отсутствуют. В связи с возможностью развития нежелательных реакций у новорожденных, находящихся на грудном вскармливании, женщинам не следует кормить грудью во время лечения препаратом Биспонса и, по меньшей мере, в течение 2 месяцев после получения последней дозы препарата (см. раздел 5.3).

Фертильность

По данным доклинических исследований, при применении инотузумаба озогаминина у женщин и мужчин может быть нарушена репродуктивная функция (см. раздел 5.3). Данные о влиянии на репродуктивную функцию пациентов отсутствуют. И мужчинам, и женщинам необходимо получить рекомендации по сохранению репродуктивной функции, прежде чем начинать лечение.

4.7. Влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами

Препарат Биспона оказывает умеренное влияние на способность управлять транспортными средствами и работать с механизмами. Во время лечения препаратом Биспона пациенты могут испытывать повышенную утомляемость (см. раздел 4.8). В связи с этим, при управлении транспортными средствами и работе с механизмами следует соблюдать осторожность.

4.8. Нежелательные реакции

Резюме профиля безопасности

Наиболее частыми нежелательными реакциями ($\geq 20\%$) были следующие: 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 %), повышение уровня трансаминаз (26 %), боль в животе (23 %), повышение уровня γ -глутамилтрансферазы (21 %) и гипербилирубинемия (21 %).

У пациентов, получавших препарат Биспона, наиболее частыми ($\geq 2\%$) серьезными нежелательными реакциями были инфекции (23 %), фебрильная нейтропения (11 %), кровотечение (5 %), боль в животе (3 %), пирексия (3 %), ВОБП/ССО (2 %) и повышенная утомляемость (2 %).

Табличное резюме нежелательных реакций

В таблице 5 представлены нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получавших препарат Биспона.

Нежелательные реакции представлены в соответствии с системно-органным классом (СОК) и категориями частоты возникновения с использованием следующей классификации: очень часто ($\geq 1/10$), часто ($\geq 1/100$, но $< 1/10$), нечасто ($\geq 1/1000$, но $< 1/100$), редко ($\geq 1/10\,000$, но $< 1/1000$), очень редко ($< 1/10\,000$) и частота неизвестна (на основании имеющихся данных оценить невозможно). В каждой частотной группе нежелательные реакции расположены в порядке понижения степени их серьезности.

Таблица 5. Нежелательные реакции, зарегистрированные у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников, получавших препарат Биспона

Системно-органный класс по словарю MedDRA	Очень часто	Часто
Инфекции и инвазии	Инфекция (48 %) ^a (в том числе сепсис и бактериемия [17 %], грибковая инфекция [9 %], инфекция нижних дыхательных путей [12 %]), инфекция верхних дыхательных путей [12 %], бактериальная инфекция [1 %], вирусная инфекция [7 %], инфекция желудочно-кишечного тракта [4 %], инфекция кожи [4 %])	
Нарушения со стороны крови и лимфатической системы	Фебрильная нейтропения (26 %) Нейтропения (49 %) Тромбоцитопения (51 %) Лейкопения (35 %) Лимфопения (18 %) Анемия (36 %)	Панцитопения ^b (2 %)
Нарушения со стороны иммунной системы		Гиперчувствительность (1 %)
Нарушения метаболизма и питания	Снижение аппетита (12 %)	Синдром лизиса опухоли (2 %) Гиперурикемия (4 %)
Нарушения со стороны нервной системы	Головная боль (28 %)	
Нарушения со стороны сосудов	Кровотечения ^b (33 %) (включая кровотечения в центральной нервной системе [1 %], кровотечения из верхних отделов ЖКТ [6 %], из нижних отделов ЖКТ [4 %], носовое кровотечение [15 %])	
Желудочно-кишечные нарушения	Боль в животе (23 %) Рвота (15 %) Диарея (17 %) Тошнота (31 %) Стоматит (13 %)	Асцит (4 %) Вздутие живота (6 %)

	Запор (17 %)	
Нарушения со стороны печени и желчевыводящих путей	Гипербилирубинемия (21 %) Повышенный уровень трансаминаз (26 %) Повышенный уровень ГГТ (21 %)	ВОБП/ССО (3 % [до проведения ТГСК] ^г)
Общие нарушения и реакции в месте введения	Пирексия (32 %) Повышенная утомляемость (35 %) Озноб (11 %)	
Лабораторные и инструментальные данные	Повышенный уровень щелочной фосфатазы (13 %)	Удлинение интервала QT на ЭКГ (1 %) Повышенный уровень амилазы (5 %) Повышенный уровень липазы (9 %)
Травмы, интоксикации и осложнения процедур	Инфузионная реакция (10 %)	

К нежелательным реакциям относились возникшие после начала лечения явления, обусловленные любой причиной, развившиеся в день 1 цикла 1 или позже в пределах 42 дней после получения последней дозы препарата Биспона, но до начала новой противоопухолевой терапии (включая ТГСК).

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

Сокращения: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; ВОБП/ССО — веноокклюзионная болезнь печени/синдром синусоидальной обструкции; ЭКГ — электрокардиограмма; ГГТ — гамма-глутамилтрансфераза; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ЖКТ — желудочно-кишечный тракт.

^а Термин «инфекции» также включает другие виды инфекций (11 %). Примечание: у пациентов могли выявить > 1 типа инфекций.

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

^в Термин «кровотечение» также включает другие виды кровотечений (17 %). Примечание: у пациентов могли выявить > 1 типа кровотечений.

^г ВОБП/ССО включает 1 дополнительного пациента с ВОБП, развитие которой произошло в день 56 без проведения ТГСК. ВОБП/ССО также зарегистрировали у 18 пациентов после проведения последующей ТГСК.

Описание отдельных нежелательных реакций

Гепатотоксичность, включая ВОБП/ССО

В опорном клиническом исследовании (N = 164) ВОБП/ССО зарегистрировали у 23 (14 %) пациентов, в том числе у 5 (3 %) пациентов в ходе терапии в исследовании или в период последующего наблюдения без проведения ТГСК. Среди 79 пациентов, которым впоследствии проводили ТГСК (8 из них получили дополнительную терапию спасения после лечения препаратом Биспонса до проведения ТГСК), ВОБП/ССО зарегистрировали у 18 (23 %) пациентов. В пяти из 18 случаев ВОБП/ССО, развившихся после ТГСК, имелся летальный исход (см. раздел 5.1).

Случаи ВОБП/ССО регистрировали вплоть до 56 дней после введения последней дозы инотузумаба озогамицина без проведения ТГСК. Медианное время с момента проведения ТГСК до начала ВОБП/ССО составило 15 дней (диапазон: 3–57 дней). Из 5 пациентов, у которых развились ВОБП/ССО во время лечения инотузумабом озогамицином без выполнения ТГСК, 2 пациентам также провели ТГСК до начала лечения препаратом Биспонса.

Среди пациентов, которым выполняли ТГСК после лечения препаратом Биспонса, развитие ВОБП/ССО регистрировали у 5 из 11 пациентов (46 %), перенесших ТГСК до или после лечения препаратом Биспонса, и у 13 из 68 пациентов (19 %), перенесших ТГСК только после лечения препаратом Биспонса.

В отношении других факторов риска, ВОБП/ССО регистрировали у 6 из 11 (55 %) пациентов, получавших режим кондиционирования для ТГСК, включавший 2 алкилирующих препарата, и у 9 из 53 (17 %) пациентов, получавших режим кондиционирования для ТГСК, включавший 1 алкилирующий препарат; у 7 из 17 пациентов (41 %) в возрасте ≥ 55 лет, у 11 из 62 пациентов (18 %) в возрасте < 55 лет, у 7 из 12 пациентов (58 %) с уровнем билирубина в сыворотке крови $\geq$ ВГН до ТГСК и у 11 из 67 пациентов (16 %) с уровнем билирубина в сыворотке крови $<$ ВГН до проведения ТГСК.

В опорном исследовании (N = 164) гипербилирубинемия и повышение уровня трансаминаз регистрировались у 35 (21 %) и 43 (26 %) пациентов соответственно. Развитие гипербилирубинемии ≥ 3 -й степени тяжести и повышения уровней трансаминаз регистрировали у 9 (6 %) и 11 (7 %) пациентов соответственно. Медианное время до начала гипербилирубинемии и повышения уровня трансаминаз составило 73 и 29 дней соответственно.

Средства клинического лечения гепатотоксичности, в том числе ВОБП/ССО см. в разделе 4.4.

Миелосупрессия/цитопении

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

Информацию о клиническом лечении миелосупрессии/цитопений см. в разделе 4.4.

Инфекции

В опорном исследовании (N = 164) инфекции, в том числе серьезные инфекции, некоторые из которых представляли угрозу для жизни или имели летальный исход, были зарегистрированы у 79 (48 %) пациентов. Частота возникновения некоторых инфекций была следующей: сепсис и бактериемия (17 %), инфекционные заболевания нижних (12 %) и верхних дыхательных путей (12 %), грибковые инфекции (9 %), вирусные инфекции (7 %), инфекционные заболевания ЖКТ (4 %), кожные инфекции (4 %) и бактериальные инфекции (1 %). Инфекции с летальным исходом, в том числе пневмония, нейтропенический сепсис, сепсис, септический шок и синегнойный сепсис были зарегистрированы у 8 (5 %) пациентов.

Информацию о клиническом лечении инфекций см. в разделе 4.4.

Кровотечение/кровоизлияние

В опорном клиническом исследовании (N = 164) явления кровотечения/кровоизлияния, в основном легкой степени, были зарегистрированы у 54 (33 %) пациентов. Частота конкретных явлений кровотечения/кровоизлияния была следующей: носовое кровотечение (15 %), кровотечение из верхних отделов ЖКТ (6 %), кровотечение из нижних отделов ЖКТ (4 %) и кровотечение в центральной нервной системе (ЦНС) (1 %). Явления кровотечения/кровоизлияния 3/4 степени тяжести были зарегистрированы у 8 из 164 пациентов (5 %). Сообщалось об одном явлении кровотечения/кровоизлияния 5 степени тяжести (внутрибрюшное кровотечение).

Информацию о клиническом лечении кровотечений/кровопроизлияний см. в разделе 4.4.

Реакция на инфузию

В опорном исследовании (N = 164) реакции на инфузию зарегистрировали у 17 (10 %) пациентов. Все явления имели степень тяжести ≤ 2 . Реакции на инфузию развивались, главным образом, в цикле 1, а также вскоре после окончания инфузии инотузумаба озогамидина, и разрешались спонтанно или после медикаментозного лечения.

Информацию о клиническом лечении реакций на инфузию см. в разделе 4.4.

Синдром лизиса опухоли (СЛО)

В опорном исследовании (N = 164) развитие СЛО, который может быть угрожающим жизни или иметь летальный исход, зарегистрировали у 4 из 164 пациентов (2 %). Развитие СЛО 3/4-й степени тяжести было зарегистрировано у 3 пациентов (2 %). Развитие СЛО происходило вскоре после окончания инфузии инотузумаба озогамидина, и явление разрешалось после медикаментозного лечения.

Информацию о клиническом лечении СЛО см. в разделе 4.4.

Удлинение интервала QT

В опорном исследовании (N = 164) максимальное удлинение интервала QT, скорректированного с учетом частоты сердечных сокращений по формуле Фридерича (QTcF), на ≥ 30 мс и ≥ 60 мс от исходного уровня было зарегистрировано у 30 из 162 (19 %) и у 4 из 162 (3 %) пациентов соответственно. Удлинение интервала QTcF > 450 мс наблюдалось у 26 из 162 (16 %) пациентов. Ни у одного из пациентов не было зарегистрировано удлинения интервала QTcF > 500 мс. Удлинение интервала QT 2-й степени тяжести было зарегистрировано у 2 из 164 (1 %) пациентов. Случаев удлинения интервала QT ≥ 3 -й степени тяжести или развития полиморфной желудочковой тахикардии типа «пируэт» зарегистрировано не было.

Информацию о периодическом мониторинге ЭКГ и уровней электролитов см. в разделе 4.4.

Повышенные уровни амилазы и липазы

В опорном исследовании (N = 164) повышение уровней амилазы и липазы было зарегистрировано у 8 (5 %) и 15 пациентов (9 %) соответственно. Повышение уровней амилазы и липазы ≥ 3 степени тяжести наблюдали у 3 (2 %) и 7 (4 %) пациентов соответственно.

Информацию о периодическом мониторинге уровней амилазы и липазы см. в разделе 4.4.

Иммуногенность

В клинических исследованиях инотузумаба озогамицина у взрослых пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ положительные результаты тестов на антитела к инотузумаба озогамицину получили у 7 из 236 (3 %) пациентов. Случаи выявления нейтрализующих антител к лекарственному препарату (АЛП) отсутствовали. По результатам популяционного фармакокинетического анализа, у пациентов с наличием АЛП какое-либо влияние на клиренс препарата Биспонса отсутствовало. Количество пациентов с наличием АЛП было недостаточным для оценки влияния АЛП на эффективность и безопасность лечения.

В клиническом исследовании ITCC-059 с применением инотузумаба озогамицина у пациентов детского возраста с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (N = 51) частота выявления АЛП на фоне лечения инотузумаба озогамицином составила 0 %.

Дети

В исследовании ITCC-059 препарат Биспонса оценивался у 53 пациентов детского возраста от ≥ 1 до < 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным CD22-положительным В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников (см. раздел 5.1).

Наиболее часто регистрируемыми нежелательными реакциями (> 30 %) в исследовании ITCC 059 с участием пациентов детского возраста были тромбоцитопения (60 %), пирексия (52 %), анемия (48 %), рвота (48 %), нейтропения (44 %), инфекция (44 %), кровотечение (40 %), фебрильная нейтропения (32 %), тошнота (32 %), боль в животе (32 %) в когорте фазы 1 и пирексия (46 %), тромбоцитопения (43 %), анемия (43 %), рвота (43 %), нейтропения (36 %), лейкопения (36 %), тошнота (32 %), инфекция (32 %), повышение уровня трансаминаз (32 %) и кровотечение (32 %) в когорте фазы 2.

ВОБП была зарегистрирована у 2 из 25 (8,0 %) пациентов в когорте фазы 1 (ни одному из них не проводилась трансплантация), и у 6 из 28 (21,4 %) пациентов в когорте фазы 2, при этом ВОБП после ТКСК была отмечена у 5 пациентов из 18 (27,8 % [95 % ДИ: 9,69–53,48]). В когорте фазы 1 у 8 из 25 пациентов (32 %) и в когорте фазы 2 у 18 из 28 (64 %) пациентов была проведена ТКСК в период последующего наблюдения. Показатель безрецидивной смертности после ТКСК составил 25 % (2/8) и 28 % (5/18) в когорте фазы 1 и когорте фазы 2 соответственно.

Сообщение о подозреваемых нежелательных реакциях

Важно сообщать о подозреваемых нежелательных реакциях после регистрации лекарственного препарата с целью обеспечения непрерывного мониторинга соотношения «польза — риск» лекарственного препарата. Медицинским работникам рекомендуется сообщать о любых подозреваемых нежелательных реакциях лекарственного препарата через национальные системы сообщения о нежелательных реакциях государств — членов Евразийского экономического союза.

Российская Федерация

Федеральная служба по надзору в сфере здравоохранения.

Адрес: 109012, Москва, Славянская площадь, д. 4, стр. 1.

Телефон: +7 800 550 99 03

Электронная почта: pharm@roszdravnadzor.gov.ru

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»:

<http://www.roszdravnadzor.gov.ru>

Республика Казахстан

РГП на ПХВ «Национальный центр экспертизы лекарственных средств и медицинских изделий» Комитета медицинского и фармацевтического контроля Министерства здравоохранения Республики Казахстан

Адрес: 010000, г. Астана, район Байконур, ул. А. Иманова 13, (БЦ "Нурсаулет 2")

Телефон: +7 (7172) 235-135

Электронная почта: farm@dari.kz

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <https://www.ndda.kz/>

Республика Беларусь

УП «Центр экспертиз и испытаний в здравоохранении» Министерства здравоохранения Республики Беларусь

Адрес: 220037, г. Минск, Товарищеский пер. 2а

Телефон отдела фармаконадзора: +375 (17) 242 00 29

Электронная почта: rcpl@rceth.by

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.rceth.by>

Кыргызская Республика

Департамент лекарственных средств и медицинских изделий при Министерстве здравоохранения Кыргызской Республики

Адрес: 720044, г. Бишкек, ул. 3-я Линия, 25

Телефон: +996 (312) 21-05-08

Электронная почта: vigilance@pharm.kg

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.kg>

Республика Армения

«Центр экспертизы лекарств и медицинских технологий» ГНКО

Адрес: 0051, г. Ереван, пр. Комитаса 49/5

Телефон: +374 (10) 23-16-82, 23-08-96; +374 (60) 83 00 73

Электронная почта: info@ampra.am

Сайт в информационно-телекоммуникационной сети «Интернет»: <http://www.pharm.am>

4.9. Передозировка

В клинических исследованиях у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ максимальная однократная и многократные дозы инотузумаба озогамицина составили $0,8 \text{ мг/м}^2$ и $1,8 \text{ мг/м}^2$ на цикл соответственно, при введении в виде 3 отдельных доз в день 1 ($0,8 \text{ мг/м}^2$), день 8 ($0,5 \text{ мг/м}^2$) и день 15 ($0,5 \text{ мг/м}^2$) (см. раздел 4.2). Передозировка может привести к развитию нежелательных реакций, соответствующих реакциям, наблюдаемым при использовании рекомендованной терапевтической дозы (см. раздел 4.8).

В случае передозировки инфузию следует временно приостановить и провести мониторинг пациентов в отношении признаков печеночной и гематологической токсичности (см. раздел 4.2). Возможность возобновления лечения препаратом Биспонса в корректной терапевтической дозе следует рассматривать после исчезновения всех признаков токсичности.

5. ФАРМАКОЛОГИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

5.1. Фармакодинамические свойства

Фармакотерапевтическая группа: противоопухолевые средства; моноклональные антитела и их конъюгаты с лекарственными средствами; ингибиторы CD22 (кластеры дифференцировки 22).

Код АТХ: L01FB01.

Механизм действия

Инотузумаб озогамицин представляет собой конъюгат антитело-лекарственное средство (АЛС), состоящий из моноклонального антитела к CD22, ковалентно связанного с N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразидом. Инотузумаб представляет собой гуманизированный иммуноглобулин класса G 4-го подтипа (IgG4), специфически распознающий человеческий CD22. Малая молекула, N-ацетил-гамма-калихеамицин, является цитотоксическим продуктом.

N-ацетил-гамма-калихеамицин ковалентно присоединен к антителу через расщепляемый кислотой линкер. Доклинические данные позволяют предположить, что противоопухолевая активность препарата Биспонса проявляется благодаря связыванию АЛС с клетками опухоли, экспрессирующими CD22, с последующей интернализацией комплекса ADC-CD22 и внутриклеточным высвобождением N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида через гидролитическое расщепление линкера. Активация N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида вызывает двухцепочечные разрывы ДНК с последующей индукцией остановки клеточного цикла и гибелью клеток путем апоптоза.

Фармакодинамические эффекты

В период лечения фармакодинамический эффект при применении инотузумаба озогамицина характеризовался уменьшением количества CD-22 позитивных лейкозных клеток.

Клиническая эффективность и безопасность

Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получившие в прошлом 1 или 2 режима терапии по поводу ОЛЛ — исследование I

Оценку безопасности и эффективности препарата Биспона у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным CD22-положительным ОЛЛ проводили в ходе открытого международного многоцентрового исследования фазы 3 (исследование 1), в котором пациентов рандомизировали для получения препарата Биспона (N = 164 [лечение получили 164 пациента]) или химиотерапии по выбору исследователя (N = 162 [лечение получили 143 пациента]), а именно флударабина в комбинации с цитарабином и гранулоцитарным колониестимулирующим фактором (FLAG) (N = 102 [лечение получили 93 пациента]), митоксантрона в комбинации с цитарабином (MXN/Ara-C) (N = 38 [лечение получили 33 пациента]), или высоких доз цитарабина (HIDAC) (N = 22 [лечение получили 17 пациентов]).

В исследование включались пациенты в возрасте ≥ 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным CD22-положительным В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников, отрицательным (Ph⁻) или положительным (Ph⁺) по филадельфийской хромосоме.

Оценку экспрессии CD22 проводили методом проточной цитометрии с использованием аспиратов костного мозга. В случае получения не соответствующего требованиям аспирата костного мозга проводили анализ периферической крови у данного пациента. Альтернативно, оценку экспрессии CD22 проводили иммуногистохимическим методом у пациентов с полученным не соответствующим требованиям аспиратом костного мозга и недостаточным количеством бластных клеток в кровотоке.

В клиническом исследовании чувствительность некоторых внутренних тестов была ниже по сравнению с тестами, которые проводили в центральной лаборатории. Поэтому следует использовать только валидированные методы тестирования, продемонстрировавшие высокую чувствительность.

Для всех пациентов требовалось наличие $\geq 5\%$ бластных клеток в костном мозге и предшествующее получение 1 или 2 схем индукционной химиотерапии для лечения ОЛЛ. Требовалось, чтобы пациенты с В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников с Ph⁺ уже имели неудачный результат лечения с использованием, по крайней мере, 1-го ИТК второго или третьего поколения и стандартной химиотерапии с неудачным исходом. В таблице 1 (см. раздел 4.2) представлены данные о схемах лечения, которые использовали для лечения пациентов.

Составными первичными конечными точками были ПР/ПРНГВ, которые оценивались независимым комитетом по оценке конечных точек (КОКТ) в слепом режиме, а также общая выживаемость (ОВ). Вторичные конечные точки включали отсутствие признаков МОБ, длительность ремиссии (ДР), частоту проведения ТГСК и выживаемость без прогрессирования заболевания (ВБП).

Первичный анализ ПР/ПРНГВ и отсутствия МОБ проводили у первых 218 рандомизированных пациентов, а анализ ОВ, ВБП, ДР, и частоту проведения ТГСК проводили у всех 326 рандомизированных пациентов.

Среди всех 326 рандомизированных пациентов (выборка пациентов, которым назначено лечение) 215 (66 %) пациентов ранее получили 1 режим терапии, и 108 пациентов (33 %) ранее получили 2 режима терапии по поводу ОЛЛ. Медиана возраста составил 47 лет (диапазон: 18–79 лет), у 206 (63 %) пациентов длительность первой ремиссии составила < 12 месяцев, и 55 (17 %) пациентам была выполнена ТГСК до начала лечения препаратом Биспона или химиотерапевтическими препаратами по выбору исследователя. Обе группы терапии были в целом сопоставимы в отношении исходных демографических характеристик и характеристик заболевания. Всего 276 (85 %) пациентов имели ОЛЛ со статусом Ph⁻. Из 49 (15 %) пациентов с ОЛЛ со статусом Ph⁺ 4 пациента не получали предварительного лечения ИТК, 28 пациентов получили 1 курс предварительного лечения ИТК и 17 пациентов получили 2 курса предварительного лечения ИТК. Наиболее часто используемым ИТК (42 пациента) был дазатиниб, следующим — иматиниб (24 пациента). Исходные характеристики у первых 218 рандомизированных пациентов были сходными. Из 326 пациентов (выборка пациентов, которым назначено лечение) у 253 пациентов получили образцы, пригодные для проведения оценки CD22 как в локальной, так и в центральной лабораториях. По результатам тестов, проведенных в центральной и локальной лабораториях, на исходном уровне количество CD22-положительных лейкоэмических бластных клеток ≥ 70 % обнаружили у 231 из 253 (91,3 %) пациентов и у 130 из 253 (51,4 %) пациентов соответственно.

В таблице 6 представлены данные по эффективности препарата, полученные в этом исследовании.

Таблица 6. Исследование 1: результаты исследования эффективности у пациентов в возрасте ≥ 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников, получивших 1 или 2 режима терапии по поводу ОЛЛ в прошлом

	Биспона (N = 109)	HIDAC, FLAG или MXN/Ara-C (N = 109)
ПР ^a /ПРНГВ ^b ; n (%) [95 % ДИ]	88 (80,7 %) [72,1–87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0–38,8 %]
	2-стороннее р-значение < 0,0001	
ПР ^a ; n (%) [95 % ДИ]	39 (35,8 %) [26,8–45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8–25,9 %]
	2-стороннее р-значение = 0,0022	
ПРНГВ ^b ; n (%) [95 % ДИ]	49 (45,0 %) [35,4–54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5–19,5 %]
	2-стороннее р-значение < 0,0001	
Отсутствие МОБ ^b для пациентов, достигших ПР/ПРНГВ; частота ^c (%) [95 % ДИ]	69/88 (78,4 %) [68,4–86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7–46,7 %]
	2-стороннее р-значение < 0,0001	
	Биспона (N = 164)	HIDAC, FLAG или MXN/Ara-C (N = 162)
Медиана ОВ; месяцы [95 % ДИ]	7,7	6,2

	Отношение рисков [95 % ДИ] = 0,751 [0,588–0,939] 2-стороннее р-значение = 0,0210	
Медиана ВБП ^{д, е} ; месяцы [95 % ДИ]	5,0 [3,9–5,8]	1,7 [1,4–2,1]
	Отношение рисков [95 % ДИ] = 0,450 [0,348–0,581] 2-стороннее р-значение < 0,0001	
Медиана ДР ^ж ; месяцы [95 % ДИ]	3,7 [от 2,8 до 4,6]	0,0 [-,-]
	Отношение рисков [95 % ДИ] = 0,471 [0,366–0,606] 2-стороннее р-значение < 0,0001	

Сокращения: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; АКН — абсолютное количество нейтрофилов; Ага-С — цитарабин; ДИ — доверительный интервал; ПР — полная ремиссия; ПРНГВ — полная ремиссия с неполным восстановлением гематологических показателей; ДР — длительность ремиссии; КОКТ — комитет по оценке конечных точек; FLAG — флударабин + цитарабин + гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; HIDAC — цитарабин в высоких дозах; ТГСК — трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ИТГ — выборка пациентов, которым назначено лечение; МОБ — минимальная остаточная болезнь; MXN — митоксантрон; N/n — количество пациентов; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

- ^а ПР, согласно оценке КОКТ, определяли 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 АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$) и разрешение любых проявлений экстрамедуллярных поражений.
- ^б ПРНГВ, согласно оценке КОКТ, определяли 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 разрешение любых проявлений экстрамедуллярных поражений.
- ^в Отсутствие признаков МОБ определяли методом проточной цитометрии как количество лейкозных клеток < 1×10^{-4} (< 0,01 %) от общего количества клеток костного мозга, имеющих ядра.
- ^г Под частотой понималось количество пациентов с отсутствием признаков МОБ, разделенное на общее количество пациентов, достигших ПР/ПРНГВ согласно оценке КОКТ.
- ^д ВБП определяли как время, прошедшее от даты рандомизации до наиболее ранней даты возникновения любого из следующих явлений: летальный исход, прогрессирование заболевания (включая объективное прогрессирование, рецидив после ПР/ПРНГВ, отмена терапии из-за общего ухудшения состояния здоровья) и начало новой индукционной терапии или проведение ТГСК после терапии без достижения ПР/ПРНГВ.
- ^е Согласно стандартному определению, ВБП определяют как время от момента проведения рандомизации до наиболее ранней даты возникновения любого из следующих явлений: летальный исход, прогрессирование заболевания (включая объективное прогрессирование, рецидив после ПР/ПРНГВ); значение ОР составило 0,568 (2-стороннее р-значение = 0,0002), а медиана ВБП составила 5,6 месяцев и 3,7 месяцев в группе препарата Биспона и группе химиотерапии по выбору исследователя соответственно.
- ^ж Длительность ремиссии определяли как продолжительность периода времени от первого ответа в виде ПР^а или ПРНГВ^б, согласно оценке исследователя, до даты события ВБП или даты цензурирования в случае отсутствия задокументированного события ВБП. Анализ был проведен на основании данных выборки пациентов, которым назначено лечение, включая пациентов без ремиссии, для которых продолжительность приравнивали к нулю и считали явлением.

Из первоначальных 218 рандомизированных пациентов в группе препарата Биспона 64 из 88 (73 %) и 21 из 88 (24 %) пациентов с ответом на терапию, по результатам оценки КОКТ,

достигли ПР/ПРНГВ в ходе циклов 1 и 2 соответственно. Дополнительных пациентов, достигших ПР/ПРНГВ после окончания цикла 3, в группе препарата Биспона не было.

Результаты ПР/ПРНГВ и отсутствия МОБ для первичных 218 рандомизированных пациентов соответствовали результатам, наблюдаемым для всех 326 рандомизированных пациентов.

Среди всех 326 рандомизированных пациентов вероятность выживания в течение 24 месяцев составила 22,8 % в группе препарата Биспона и 10 % в группе химиотерапии по выбору исследователя.

В целом, 79 из 164 (48,2 %) пациентов в группе препарата Биспона и 36 из 162 (22,2 %) пациентов в группе химиотерапии по выбору исследователя в ходе последующего наблюдения получили ТГСК. Это количество включало 70 и 18 пациентов в группе терапии препаратом Биспона и в группе терапии химиотерапевтическим препаратом по выбору исследователя соответственно, которым сразу была выполнена ТГСК. У пациентов, получивших ТГСК, медиана интервала между приемом последней дозы инотузумаба озогамидина и ТГСК составила 4,8 недель (диапазон: 1–19 недель). Среди пациентов, которым была проведена ТГСК, наблюдали повышение ОВ после лечения препаратом Биспона по сравнению с ОВ после лечения химиотерапевтическим препаратом по выбору исследователя. Несмотря на более высокую частоту ранних летальных исходов после ТГСК (до дня 100) в группе препарата Биспона, в данной группе пациентов было очевидным преимущество по показателю поздней выживаемости. У пациентов, которым выполнили ТГСК в ходе последующего наблюдения, медиана ОВ составила 11,9 месяцев (95 % ДИ: 9,2–20,6) для препарата Биспона по сравнению с 19,8 месяцев (95 % ДИ: 14,6; 26,7) для химиотерапевтических препаратов по выбору исследователя. Через 24 месяца вероятность выживаемости составила 38,0 % (95 % ДИ: 27,4, 48,5) в группе препарата Биспона по сравнению с 35,5 % (95 % ДИ: 20,1; 51,3) в группе Биспона и группе химиотерапии по выбору исследователя соответственно. Кроме того, к месяцу 24 вероятность выживаемости составляла 38,0 % (95 % ДИ: 27,4, 48,5) у пациентов, которым выполнили ТГСК в ходе последующего наблюдения, в сравнении с 8,0 % (95 % ДИ: 3,3, 15,3) у пациентов в группе препарата Биспона, которым не выполняли ТГСК в ходе последующего наблюдения.

Препарат Биспона повышает ОВ в сравнении с химиотерапией по выбору исследователя при всех факторах стратификации, включая длительность первой ремиссии ≥ 12 месяцев, статус 1 по терапии спасения и возраст на момент рандомизации < 55 лет. Также отмечалась тенденция к повышению ОВ при лечении препаратом Биспона у пациентов с другими прогностическими факторами (Ph^- ; отсутствие предшествующей ТГСК; ≥ 90 % CD22-положительных лейкозных бластных клеток на исходном уровне; отсутствие бластов в периферической крови на исходном уровне, а также гемоглобин ≥ 10 г/дл на основании предварительного анализа). У пациентов с перестройками гена лейкоза смешанного происхождения (ЛСП), включая мутацию $t(4;11)$, которая обычно сопровождается пониженной экспрессией CD22 до начала лечения, получили менее благоприятные результаты ОВ после лечения препаратом Биспона или химиотерапии по выбору исследователя.

Среди исходов, отмечаемых пациентами, большинство функциональных показателей и шкал оценки симптомов подтверждали преимущество препарата Биспона по сравнению с

химиотерапией по выбору исследователя. Для исходных, отмечаемых пациентами, измеряемых с использованием Опросника Европейской организации по исследованию и лечению онкологических заболеваний (EORTC QLQ-C30), препарат Биспонса показал значительно более благоприятные результаты по средним баллам при оценке после исходного уровня (в группах препарата Биспонса и химиотерапии по выбору исследователя соответственно) в отношении ролевого функционирования (64,7 по сравнению с 53,4; выраженность улучшения небольшая), физического функционирования (75,0 по сравнению с 68,1; выраженность улучшения небольшая), социального функционирования (68,1 по сравнению с 59,8; выраженность улучшения небольшая) и потери аппетита (17,6 по сравнению с 26,3; выраженность улучшения небольшая) по сравнению с химиотерапией по выбору исследователя. Наблюдалась тенденция в пользу препарата Биспонса (небольшая выраженность улучшения) для рассчитанных средних показателей при оценке после исходного уровня (в группах лечения препаратом Биспонса и химиотерапии по выбору исследователя соответственно) в отношении общего состояния здоровья/качества жизни (62,1 по сравнению с 57,8), когнитивного функционирования (85,3 по сравнению с 82,5), одышки (14,7 по сравнению с 19,4), диареи (5,9 по сравнению с 8,9) и повышенной утомляемости (35,0 по сравнению с 39,4). Наблюдалась тенденция в пользу препарата Биспонса для рассчитанных средних показателей после исходного уровня по опроснику Европейской группы исследования качества жизни EuroQoL 5 Dimension EQ-5D (препарат Биспонса и химиотерапия по выбору исследователя соответственно) для индекса EQ-5D (0,80 по сравнению с 0,76, минимально значимое различие для онкологического заболевания = 0,06).

Пациенты с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получившие ранее 2 или более схем терапии по поводу ОЛЛ — исследование 2

Оценку безопасности и эффективности препарата Биспонса проводили в ходе открытого многоцентрового исследования фазы 1/2 с одной группой (Исследование 2). В исследование включали пациентов в возрасте ≥ 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Из 93 пациентов, прошедших скрининг, 72 пациентам назначили исследуемый препарат, и данные пациенты получали лечение препаратом Биспонса. Медиана возраста пациентов составила 45 лет (в диапазоне 20–79 лет); 76,4 % пациентов находились в статусе ≥ 2 по терапии спасения; 31,9 % пациентов ранее прошли ТГСК, и 22,2 % пациентов имели статус Ph^+ . Наиболее распространенными причинами прекращения лечения были: прогрессирование заболевания (30 [41,7 %]), устойчивость болезни к лечению (4 [5,6 %]); ТГСК (18 [25,0 %]) и нежелательные реакции (13 [18,1 %]).

В 1-ой фазе данного исследования 37 пациентов получили препарат Биспонса, а общая доза составила 1,2 мг/м² (N = 3); 1,6 мг/м² (N = 12), или 1,8 мг/м² (N = 22). Рекомендованная доза препарата Биспонса составляла 1,8 мг/м²/цикл при введении в виде трех отдельных доз: 0,8 мг/м² в день 1 и 0,5 мг/м² в дни 8 и 15 для 28-дневного цикла с уменьшением дозы при достижении ПР/ПРНГВ.

Для включения во 2-ю фазу данного исследования пациенты ранее должны были получить не менее 2 режимов терапии по поводу ОЛЛ, а пациенты с В-клеточным ОЛЛ со статусом Ph^+ должны были пройти курс лечения не менее чем 1 ИТК без эффекта. Из 9 пациентов с Ph^+ В-клеточным ОЛЛ 1 пациент ранее получил 1 курс лечения ИТК и 1 пациент ранее не получал лечение ИТК.

В таблице 7 представлены данные по эффективности препарата, полученные в этом исследовании.

Таблица 7. Исследование 2: результаты исследования эффективности у пациентов в возрасте ≥ 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным В-клеточным ОЛЛ из клеток-предшественников, получивших 2 или более режима терапии по поводу ОЛЛ в прошлом

	Биспонса (N = 35)
ПР ^a /ПРНГВ ^b ; n (%) [95 % ДИ]	24 (68,6 %) [50,7–83,2 %]
ПР ^a ; n (%) [95 % ДИ]	10 (28,6 %) [14,6–46,3 %]
ПРНГВ ^b ; n (%) [95 % ДИ]	14 (40,0 %) [23,9–57,9 %]
Медиана ДР ^c ; месяцы [95 % ДИ]	2,2 [1,0 - 3,8]

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ от 06.05.2025 № 12478 ПОСРЕДОВАТЕЛЬСТВО 0020	
Отсутствие МОБ ^б для пациентов, достигших ПР/ПРНГВ; частота ^г (%) [95 % ДИ]	18/24 (75%) [53,3–90,2%]
Медиана ВБП ^д , месяцы [95 % ДИ]	3,7 [2,6 - 4,7]
Медиана ОВ; месяцы [95 % ДИ]	6,4 [4,5 - 7,9]

Сокращения: ОЛЛ — острый лимфобластный лейкоз; АКН — абсолютное количество нейтрофилов; ДИ — доверительный интервал; ПР — полная ремиссия; ПРНГВ — полная ремиссия с неполным восстановлением гематологических показателей; ДР — длительность ремиссии; ТГСК — трансплантация кроветворных стволовых клеток; МОБ — минимальная остаточная болезнь; N(n) — количество пациентов; ОВ — общая выживаемость; ВБП — выживаемость без прогрессирования.

а, б, в, г, д, е Определения см. в таблице 6 (за исключением того, что в исследовании 2 ПР/ПРНГВ не определяли согласно КОКТ)

Во 2-ой фазе данного исследования 8 из 35 (22,9 %) пациентов прошли ТГСК во время последующего наблюдения.

Дети

Исследование ITCC-059 проводилось в соответствии с согласованным планом исследований с участием пациентов детского возраста (информацию о применении препарата у пациентов детского возраста см. в разделе 4.2).

Исследование ITCC-059 представляло собой многоцентровое одностороннее открытое исследование фазы 1/2, проводимое с участием 53 пациентов в возрасте от ≥ 1 до < 18 лет с рецидивирующим или рефрактерным CD22-положительным ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов для определения рекомендуемой дозы для исследований фазы 2 (фаза 1) и для дальнейшей оценки эффективности, безопасности и переносимости выбранной дозы препарата Биспона при применении в режиме монотерапии (фаза 2). В исследовании также оценивались фармакокинетика и фармакодинамика препарата Биспона при применении в режиме монотерапии (см. раздел 5.2).

В когорте фазы 1 (N = 25) исследовались два дозовых уровня (начальная доза 1,4 мг/м² на цикл и начальная доза 1,8 мг/м² на цикл). В когорте фазы 2 (N = 28) пациенты получали начальную дозу 1,8 мг/м² на цикл (0,8 мг/м² в день 1, 0,5 мг/м² в дни 8 и 15) с последующим снижением дозы до 1,5 мг/м² на цикл для пациентов в стадии ремиссии. В обеих когортах пациенты получали в среднем 2 цикла терапии (диапазон от 1 до 4 циклов). В когорте фазы 1 медиана возраста составляла 11 лет (диапазон: 1–16 лет), и у 52 % пациентов наблюдался как минимум второй рецидив ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов. В когорте фазы 2 медиана возраста составляла 7,5 года (диапазон: 1–17 лет), и у 57 % пациентов наблюдался как минимум второй рецидив ОЛЛ из клеток-предшественников В-лимфоцитов.

Эффективность оценивали на основе частоты объективного ответа (ЧОО), определяемой по количеству пациентов с ПР + ПРч + ПРНГВ. В когорте фазы 1 у 20 из 25 (80 %) пациентов была зарегистрирована ПР, ЧОО составила 80 % (95 % ДИ: 59,3–93,2), а медиана длительности ремиссии (ДР) составила 8,0 месяца (95 % ДИ: 3,9–13,9). В когорте фазы 2 у 18 из 28 (64 %) пациентов была зарегистрирована ПР, ЧОО составила 79 % (95 % ДИ: 59,0–

91,7), а ДР составила 7,6 месяца (95 % ДИ: 3,3–НО). В когорте фазы 1 у 8 из 25 пациентов (32 %) и в когорте фазы 2 у 18 из 28 (64 %) пациентов прошли ТКСК в периоде последующего наблюдения.

5.2. Фармакокинетические свойства

Абсорбция

У пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получавших лечение инотузумабом озогамидином в рекомендованной начальной дозе 1,8 мг/м²/цикл (см. раздел 4.2), экспозиция в равновесном состоянии была достигнута к циклу 4. Средняя (СО) максимальная концентрация (C_{max}) инотузумаба озогамидина в сыворотке крови составила 308 нг/мл (362). Среднее (СО) значение смоделированной общей площади под кривой зависимости концентрации от времени (AUC) в течение цикла в равновесном состоянии составило 100 мкгОчас/мл (32,9).

Распределение

В условия *in vitro* связывание N-ацетил-гамма-калихеамицина диметилгидразида с белками плазмы крови человека составляет приблизительно 97 %. В условиях *in vitro* N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид является субстратом Р-гликопротеина (P-gp). В организме человека общий объем распределения инотузумаба озогамидина составляет приблизительно 12 л.

Биотрансформация

В условия *in vitro* N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид, главным образом, метаболизируется путем неферментативного восстановления. Уровни N-ацетил-γ-калихеамицина диметилгидразида в сыворотке крови человека обычно были ниже предела количественного определения (50 пг/мл), однако у некоторых пациентов регистрировались единичные измеримые концентрации неконъюгированного калихеамицина до 276 пг/мл.

Элиминация

У 234 пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ клиренс инотузумаба озогамидина в равновесном состоянии составил 0,0333 л/ч, а конечный период полувыведения (t_{1/2}) в конце цикла 4 составил приблизительно 12,3 дня. После введения многократных доз между циклами 1 и 4 наблюдали повышение накопления инотузумаба озогамидина в 5,3 раза.

Результаты популяционного фармакокинетического анализа, проведенного у 765 пациентов, продемонстрировали, что площадь поверхности тела оказывает значительное влияние на распределение инотузумаба озогамидина. Дозу инотузумаба озогамидина вводят из расчета на площадь поверхности тела (см. раздел 4.2).

Линейность (нелинейность)

Фармакокинетика инотузумаба озогамицина хорошо характеризовалась с помощью 2-комpartmentной модели, включающей компоненты линейного и зависящего от времени клиренса.

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.

На основании популяционного фармакокинетического анализа данных 765 пациентов клиренс инотузумаба озогамицина у пациентов с нарушением функции печени, определенный Рабочей группой по дисфункции органов Национального института онкологии США (National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group — NCI ODWG) в категории В1 (общий билирубин $\leq$ ВГН и АСТ $>$ ВГН; $N = 133$) или В2 (общий билирубин $> 1,0$ – $1,5 \times$ ВГН и любой уровень АСТ; $N = 17$), был аналогичен клиренсу у пациентов с нормальной функцией печени (общий билирубин/АСТ $\leq$ ВГН; $N = 611$) (см. раздел 4.2). У 3 пациентов с нарушением функции печени, определенным NCI ODWG в категории С (общий билирубин $> 1,5$ – $3 \times$ ВГН и любой уровень АСТ), и у 1 пациента с нарушением функции печени, определенным NCI ODWG в категории D (общий билирубин $> 3 \times$ ВГН и любой уровень АСТ), клиренс инотузумаба озогамицина, очевидно, не снижался.

Нарушение функции почек

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

По результатам популяционного фармакокинетического анализа данных 765 пациентов у пациентов с нарушением функции почек легкой степени (КК 60–89 мл/мин; $N = 237$), средней степени (КК 30–59 мл/мин; $N = 122$) или тяжелой степени (КК 15–29 мл/мин; $N = 4$) клиренс был аналогичным клиренсу у пациентов с нормальной функцией почек (КК ≥ 90 мл/мин; $N = 402$) (см. раздел 4.2). Применение инотузумаба озогамицина у пациентов с терминальной стадией болезни почек не изучалось (см. раздел 4.2).

Электрофизиология сердца

На основании популяционной оценки фармакокинетики/фармакодинамики было сделано предположение о наличии корреляции между повышением концентраций инотузумаба озогамицина в сыворотке крови и удлинением интервала QTc у пациентов с ОЛЛ и

неходжкинской лимфомой (НХЛ). Медиана (верхняя граница 95 % ДИ) для изменения QTcF значении $C_{\max}$ превышающем терапевтические концентрации, составила 3,87 мс (7,54 мс).

В рандомизированном клиническом исследовании у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ (исследование 1) максимальное удлинение интервала QTcF на ≥ 30 мс и ≥ 60 мс по сравнению с исходным уровнем было зарегистрировано у 30 из 162 (19 %) пациентов и 4 из 162 (3 %) пациентов в группе терапии инотузумабом озогамицином соответственно в сравнении с 18 из 124 (15 %) пациентами и 3 из 124 (2 %) пациентами в группе химиотерапии по выбору исследователя соответственно. Удлинение интервала QTcF до > 450 мс и > 500 мс наблюдалось у 26 из 162 (16 %) пациентов и ни у кого из пациентов в группе терапии инотузумабом озогамицином в сравнении с 12 из 124 (10 %) пациентов и 1 из 124 (1 %) пациентом в группе химиотерапии по выбору исследователя (см. раздел 4.8).

Дети

При применении дозы, рекомендованной для взрослых, медиана системного воздействия у пациентов детского возраста с ОЛЛ (в возрасте от ≥ 1 до < 18 лет) была на 25 % выше, чем у взрослых. Клиническая значимость повышенного системного воздействия неизвестна.

5.3 Данные доклинической безопасности

Токсичность при многократном введении

У животных первичные органы-мишени включают печень, костный мозг и лимфоидные органы с соответствующими изменениями гематологических показателей, почек и нервной системы. Другие наблюдаемые изменения включают воздействие на мужские и женские половые органы (см. далее), пренеопластические и неопластические поражения печени (см. далее). Большая часть данных эффектов была обратимой или частично обратимой, за исключением воздействия на печень и нервную систему. Значимость данных о необратимых повреждениях у животных для человека остается неясной.

Генотоксичность

Инотузумаб озогамицин обладал кластогенным действием на костный мозг самцов мышей *in vivo*. Это согласуется с известной индукцией разрывов ДНК калихеамицином. N-ацетил-гамма-калихеамицин диметилгидразид (цитотоксический агент, высвобождаемый из инотузумаба озогамицина) обладал мутагенным эффектом при анализе на обратные мутации у бактерий *in vitro* (тест Эймса).

Канцерогенность

Формальные исследования канцерогенности инотузумаба озогамицина не проводились. В исследованиях токсичности у крыс наблюдали развитие гиперплазии овальных клеток, измененные гепатоцеллюлярные очаги и гепатоцеллюлярную аденому печени в дозах,

приблизительно в 0,3 раза превышающих клиническое воздействие у человека, определенное на основании значения AUC. У обезьян обнаружили очаг гепатоцеллюлярного изменения после 26 недель введения препарата в дозе, приблизительно в 3,1 раза превышающей клиническую экспозицию у человека, определенную на основании значения AUC. Значимость этих результатов исследований на животных для человека остается неясной.

Репродуктивная токсичность

Введение инотузумаба озогамидина самкам крыс в токсичной для организма матери дозе (приблизительно в 2,3 раза превышающей клиническое воздействие на человека по показателю AUC) до спаривания и в течение первой недели гестации приводило к развитию эмбриофетальной токсичности, в том числе увеличению резорбции и снижению выживаемости эмбрионов. Токсичная для организма матери доза (приблизительно в 2,3 раза превышающая клиническое воздействие на человека по показателю AUC) также приводила к задержке развития плода, в том числе снижению веса плода и задержке в оссификации скелета. Небольшая задержка роста плода у крыс также происходила при дозах, приблизительно в 0,4 раза превышающих клиническое воздействие у человека на основании AUC (см. раздел 4.6).

Считается, что инотузумаб озогамидин способен нарушать репродуктивную функцию и фертильность у мужчин и женщин по данным доклинических исследований (см. раздел 4.6). В исследованиях токсичности многократных доз у крыс и обезьян нарушения женской репродуктивной функции включали атрофию яичников, матки, влагалища и молочной железы. Уровень воздействия, при котором не наблюдаются нежелательные эффекты (NOAEL) на органы размножения у самок крыс и обезьян, приблизительно в 2,2 и 3,1 раза превышал клиническую экспозицию у человека на основании AUC, соответственно. В исследованиях токсичности многократных доз у крыс нарушения мужской репродуктивной функции включали дистрофию яичек, связанную с гипоспермией, а также атрофию предстательной железы и семенных пузырьков. Показатель NOAEL для воздействия на мужские органы размножения, проявлявшегося при применении дозы, приблизительно в 0,3 раза превышающей клиническое воздействие на человека по показателю AUC, определен не был.

6. ФАРМАЦЕВТИЧЕСКИЕ СВОЙСТВА

6.1. Перечень вспомогательных веществ

триметамол,
сахароза,
полисорбат 80,
натрия хлорид

6.2. Несовместимость

Данный лекарственный препарат не следует смешивать с другими лекарственными препаратами, за исключением упомянутых в разделе 6.6.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 16.09.2023 N 12173
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0020)

6.3. Срок годности (срок хранения)

Невскрытый флакон

5 лет.

Восстановленный раствор

С микробиологической точки зрения восстановленный раствор подлежит немедленному применению. Если восстановленный раствор не использован немедленно, хранение восстановленного раствора и обеспечение условий до разведения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 4 часов при температуре 2–8 °С, если восстановление не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях. Защищать от воздействия света и не замораживать.

Разведенный раствор

С микробиологической точки зрения разведенный раствор подлежит немедленному применению. Если разведенный раствор не использован немедленно, хранение разведенного раствора и обеспечение условий до введения является обязанностью пользователя, в целом не должно превышать 4 часов при температуре 20–25 °С или 2–8 °С, если разведение не осуществлялось в проверенных и валидированных асептических условиях. Защищать от воздействия света и не замораживать.

6.4. Особые меры предосторожности при хранении

Невскрытый флакон

Хранить при температуре 2–8 °С в оригинальной картонной пачке для защиты от света. Не замораживать.

Условия хранения после восстановления и разведения лекарственного препарата см. в разделе 6.3.

6.5. Характер и содержание первичной упаковки

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 (листком-вкладышем) в картонной пачке.

6.6. Особые меры предосторожности при уничтожении использованного лекарственного препарата или отходов, полученных после применения лекарственного препарата и другие манипуляции с препаратом

Инструкции по восстановлению, разведению и введению препарата

Используют надлежащие асептические методы восстановления и разведения раствора. Инотузумаб озогамидин (плотность которого при температуре 20 °С составляет 1,02 г/мл)

чувствителен к свету и должен быть защищен от воздействия ультрафиолетового света в ходе 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 часа.

Восстановление

- Рассчитывают дозу (мг) и требуемое количество флаконов препарата Биспона.
- Восстанавливают содержимое каждого флакона массой 1 мг с помощью 4 мл стерильной воды для инъекций для получения раствора для однократного применения, содержащего 0,25 мг/мл препарата Биспона.
- Содержимое перемешивают, аккуратно вращая флакон круговыми движениями для облегчения растворения. Не встряхивать.
- Проводят проверку восстановленного раствора на наличие твердых частиц и изменения окраски. Восстановленный раствор должен быть прозрачным или слегка мутным, бесцветным и практически свободным от видимых посторонних включений. Не использовать в случае появления посторонних частиц или изменения окраски.
- Препарат Биспона не содержит бактериостатических консервантов. Восстановленный раствор следует использовать немедленно. В случае, если восстановленный раствор не используется сразу, то его можно хранить в холодильнике (2–8 °C) в течение периода длительностью до 4 часов. Защищать от воздействия света и не замораживать.

Разведение

- Рассчитывают необходимый объем восстановленного раствора, который требуется для получения дозы в соответствии со значением площади поверхности тела пациента. Извлекают это количество из флакона(-ов) с помощью шприца. Защищают от воздействия света. Утилизируют все неиспользованное количество восстановленного раствора, оставшееся во флаконе.
- Добавляют восстановленный раствор в инфузионный контейнер, содержащий 0,9 % раствор натрия хлорида для получения общего номинального объема 50 мл. Итоговая концентрация должна составлять от 0,01 до 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.
- Разведенный раствор следует использовать немедленно или хранить при комнатной температуре (20–25 °C) либо в холодильнике (2–8 °C). Максимальное время от восстановления до окончания введения препарата должно составлять ≤ 8 часов, при

этом между восстановлением и разведением должно пройти ≤ 4 часа. Защищать от воздействия света и не замораживать.

СООТВЕТСТВУЕТ ЭКСПЕРТНОМУ ОТЧЕТУ
от 18.05.2025 № 12178
(ПОСЛЕДОВАТЕЛЬНОСТЬ 0020)

Препарат Биспонса не следует смешивать или вводить методом инфузии вместе с другими лекарственными препаратами.

В таблице 8 представлена информация о времени хранения и условия для восстановления, разведения и введения препарата Биспонса.

Таблица 8. Время хранения и условия для восстановления и разведения раствора препарата Биспонса

← 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 хранения в холодильнике (2–8 °C) в течение 4 часов. Защищать от воздействия света. Не замораживать.	Используют разведенный раствор немедленно или после хранения при комнатной температуре (20–25 °C) либо в холодильнике (2–8 °C). Максимальное время от восстановления до окончания введения препарата должно составлять ≤ 8 часов, при этом между восстановлением и разведением должно пройти ≤ 4 часа. Защищать от воздействия света. Не замораживать.	Если разведенный раствор хранится в холодильнике (2–8 °C), ему следует дать постоять при комнатной температуре (20–25 °C) 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 °C). Защищать от воздействия света.

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

Утилизация

Препарат Биспонса предназначен только для однократного применения.

Весь неиспользованный лекарственный препарат или отходы следует утилизировать в соответствии с местными требованиями.

7. ДЕРЖАТЕЛЬ РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

Соединенные Штаты Америки

Пфайзер Инк.

66 Хадсон Бульвар Ист, Нью-Йорк, штат Нью-Йорк 10001-2192

+1(212) 733-2323

<https://www.pfizer.com/contact/email>

7.1. Представитель держателя регистрационного удостоверения

Претензии потребителей направлять по адресу:

Российская Федерация (а также для Республики Армения и Кыргызской Республики)

ООО «Пфайзер Инновации»

Адрес: 123112, г. Москва, Пресненская наб., д. 10, БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)

Телефон: +7 (495) 287-50-00

Факс: +7 (495) 287-53-00

Эл. почта: Russia@pfizer.com

Республика Казахстан

Филиал компании Pfizer Export B.V. (Пфайзер Экспорт Би.Ви.) в Республике Казахстан

Адрес: 050000, г. Алматы, Медеуский район, пр. Н. Назарбаева, д. 100/4

Тел.: +7 (727) 250 09 16

Факс: +7 (727) 250 42 09

Эл. почта: PfizerKazakhstan@pfizer.com

Республика Беларусь

Представительство Частной компании с ограниченной ответственностью «Pfizer Export B.V.» (Королевство Нидерландов) в Республике Беларусь

Адрес: 220036, г. Минск, пр. Дзержинского 8, офис 403

Тел.: +375 (17) 309-38-00

Факс: +375 (17) 309-38-19

Эл. почта: belarusro@pfizer.com

8. НОМЕР РЕГИСТРАЦИОННОГО УДОСТОВЕРЕНИЯ

ЛП - №(000413)-(РГ-RU)-Российская Федерация

ЛП-№000413-ГП-KG - Кыргызская Республика

ЛП-№ (000413)-(ГП-AM)-Республика Армения

ЛП-№000413-ГП-BY-Республика Беларусь

ЛП-№000413-ГП-KZ-Республика Казахстан

9. ДАТА ПЕРВИЧНОЙ РЕГИСТРАЦИИ (ПОДТВЕРЖДЕНИЯ РЕГИСТРАЦИИ, ПЕРЕРЕГИСТРАЦИИ)

Дата первой регистрации: 02.11.2021

Общая характеристика лекарственного препарата Биспонса доступна на информационном портале Евразийского экономического союза в информационно-коммуникационной сети «Интернет» <http://eec.eaeunion.org/>.