

# Руководство по применению



## 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)<sup>1</sup>.

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БИСПОНСА (инотузумаб озогамицин) лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1 мг, утверждена МЗ РФ 28.10.2019, рег. уд. ЛП-005883 от 28.10.2019.



# Содержание

<b>Сокращения и аббревиатуры .....</b>	<b>2</b>
<b>Введение .....</b>	<b>3</b>
<b>Исследование INO-VATE .....</b>	<b>4</b>
Характеристики пациентов .....	5
Эффективность препарата БИСПОНСА .....	6
Безопасность препарата БИСПОНСА.....	9
<b>Способ введения и дозировка .....</b>	<b>10</b>
Перед началом лечения .....	10
Схема лечения .....	11
<b>Управление нежелательными явлениями при лечении препаратом БИСПОНСА .....</b>	<b>12</b>
Инфузионные реакции .....	12
Синдром лизиса опухоли .....	13
Повышение уровня амилазы и липазы .....	13
Миелосупрессия/цитопения .....	14
Случаи кровотечения .....	16
Инфекция .....	16
Гепатотоксичность .....	17
Веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции .....	18
Удлинение интервала QT .....	24
<b>Список литературы .....</b>	<b>25</b>
<b>Примечания .....</b>	<b>26</b>
<b>Инструкция по применению лекарственного препарата.....</b>	<b>26</b>

# Сокращения и аббревиатуры

Настоящее руководство было разработано совместно с:

**профессором Дэвидом Марксом (David Marks)**

Отделение трансплантации костного мозга в г. Бристоле, группа, изучающая ОМЛ в Национальном научно-исследовательском институте рака (NCRI), Великобритания

**профессором Маттиасом Штельесом (Matthias Stelljes)**

Кафедра гематологии и онкологии, Мюнстерский университет, Германия

**профессором Мухаммадом Моти (Mohamad Mohty)**

Госпиталь Сен-Антуан и Университет Пьера и Марии Кюри, Париж, Франция

<b>КМкХ</b>	Конъюгат моноклонального антитела и химиопрепарата	<b>HLA</b>	Антиген лейкоцитов человека
<b>ОМЛ</b>	Острый лимфобластный лейкоз	<b>ОР</b>	Отношение рисков
<b>ЩФ</b>	Щелочная фосфатаза	<b>InO</b>	Интрузумаб
<b>АЛТ</b>	Аланинаминотрансфераза	<b>ИТТ</b>	Популяция «все пациенты, начавшие лечение»
<b>АЧН</b>	Абсолютное число нейтрофилов	<b>ПП</b>	Печеночная проба
<b>Ara-C/MXN</b>	Цитарабин плюс митоксантрон	<b>МАК</b>	Режим миелоаблативного кондиционирования
<b>АСТ</b>	Аспартатаминотрансфераза	<b>MedDRA</b>	Медицинский словарь для регуляторной деятельности
<b>БУ</b>	Бусульфан	<b>МОВ</b>	Медиана общей выживаемости
<b>CD22</b>	Кластер дифференцировки-22	<b>МОБ</b>	Минимальная остаточная болезнь
<b>ПР</b>	Полная ремиссия	<b>ОВ</b>	Общая выживаемость
<b>ПРн</b>	Полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови	<b>ВБП</b>	Выживаемость без прогрессирования заболевания
<b>Су</b>	Циклофосфамид	<b>Ph+</b>	Положительный по филадельфийской хромосоме
<b>ДО</b>	Длительность ответа	<b>Ph-</b>	Отрицательный по филадельфийской хромосоме
<b>ЕВМТ</b>	Европейское общество по трансплантации крови и костного мозга	<b>КСИ</b>	Кондиционирование сниженной интенсивности
<b>ЭКГ</b>	Электрокардиограмма	<b>ХТ</b>	Стандартная химиотерапия
<b>ЕСОГ</b>	Восточная объединенная онкологическая группа	<b>ТОТ</b>	Тотальное облучение тела
<b>FLAG</b>	Флударабин, высокодозный цитарабин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор	<b>ИТК</b>	Ингибитор тирозинкиназы
<b>ГГТ</b>	Гамма-глутаминтрансфераза	<b>СЛО</b>	Синдром лизиса опухоли
<b>РТПХ</b>	Реакция «трансплантат против хозяина»	<b>УДХК</b>	Урсодезоксихолевая кислота
<b>ТГСК</b>	Трансплантация гемопоэтических стволовых клеток	<b>ВГН</b>	Верхняя граница нормы
<b>HiDAC</b>	Высокодозный цитарабин	<b>ВОБ/ССО</b>	Веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции

# Введение

БИСПОНСА представляет собой конъюгат моноклонального антитела и химиопрепарата (КМкХ), которое объединяет специфичность гуманизованного моноклонального анти-CD22-антитела и противоопухолевую активность калихеамицина<sup>1,2</sup>.

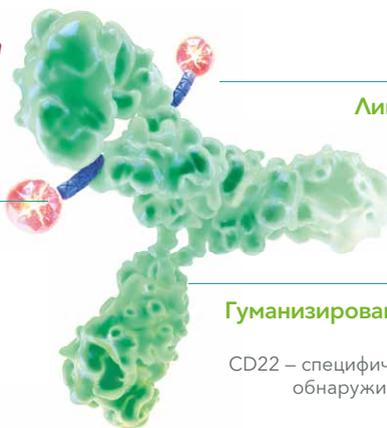
## Цели настоящего руководства:

- Предоставить информацию о механизме действия, эффективности и профиле безопасности препарата БИСПОНСА
- Описать режим дозирования и способ введения препарата БИСПОНСА
- Предоставить рекомендации по эффективному управлению нежелательными явлениями, ассоциированными с терапией препаратом БИСПОНСА

## Конъюгат моноклонального антитела и химиопрепарата (КМкХ)

### Цитотоксическая нагрузка

Высокоактивный антрациклин, высвобождаемый внутри опухолевых клеток<sup>2,3</sup>



Линкер с избирательной стабильностью

### Гуманизованное моноклональное анти-CD22-антитело

CD22 – специфический рецептор В-клеток, обнаруживаемый у >90% пациентов с В-клеточным ОЛЛ<sup>2</sup>

Инотузумаб озогаминцин 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)<sup>1</sup>.

# Исследование INO-VATE

Исследование INO-VATE – это исследование III фазы, в рамках которого оценивались эффективность и безопасность препарата БИСПОНСА по сравнению с ХТ при положительном или отрицательном по филадельфийской хромосоме (Ph+/Ph-) рецидивирующем или рефрактерном В-клеточным ОЛЛ<sup>3,12</sup>.

## Исследование INO-VATE: Сравнительное рандомизированное исследование III фазы

Взрослые пациенты с В-клеточным ОЛЛ, проходящие 1-ю или 2-ю терапию «спасения», или пациенты с рефрактерным лейкозом, положительным (Ph+) или отрицательным (Ph-) по филадельфийской хромосоме (N=326) (цитогенетический анализ)\*

### Стратификация:

- Длительность первой ремиссии  $\geq 12$  и  $< 12$  месяцев
- Терапия «спасения» 1 и 2
- Возраст  $\geq 55$  лет и  $< 55$  лет

Рандомизация 1:1

Монотерапия БИСПОНСА	Химиотерапия, выбранная исследователем†
<p>Начальная доза 1,8 мг/м<sup>2</sup>/цикл</p> <ul style="list-style-type: none"> <li>• 0,8 мг/м<sup>2</sup> в 1-й день; 0,5 мг/м<sup>2</sup> на 8-й и 15-й день для цикла</li> </ul> <p>длительностью 21–28 дней (<math>\leq 6</math> циклов)</p>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• FLAG (<math>\leq 4</math> циклов)</li> <li>• Ara-C/MXN (<math>\leq 4</math> циклов)</li> <li>• HiDAC (<math>\leq 12</math> доз)</li> </ul>

### Первичные конечные точки

- Частота ремиссии (ПР/ПРн)
- ОВ

### Вторичные конечные точки

- МОБ-негативный статус
- Частота ТГСК
- ВБП
- ДО
- Безопасность
- Результат лечения по оценке пациента

\*В период между 27 августа 2012 г. и датой прекращения сбора данных 2 октября 2014 г. случайным образом были отобраны в общей сложности 279 пациентов (141 из группы InO и 138 из группы ХТ).

†Режим явбор исследователя: FLAG – до 4 28-дневных циклов (цитарабин в дозировке 2,0 г/м<sup>2</sup> в сутки на 1–6-й день, флуарабин в дозировке 30 мг/м<sup>2</sup> в сутки на 2–6-й день и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор в дозировке 5 мкг/кг массы тела в сутки согласно установленной стандартной схеме дозирования; MXN/Ara-C – до 4-х циклов с длительностью 15–20 дней (цитарабин в дозировке 200 мг/м<sup>2</sup> в сутки на 1–7-й день и митоксантрон в дозировке 12 мг/м<sup>2</sup> в сутки на 1–3-й день; HiDAC – от 1- до 12-дозного цикла (в дозировке 3 г/м<sup>2</sup> каждые 12 часов или в дозировке 1,5 г/м<sup>2</sup> для пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет).

ОЛЛ – острый лимфобластный лейкоз; Ara-C/MXN – цитарабин плюс митоксантрон; ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови; ДО – длительность ответа; FLAG – флуарабин, высокодозный цитарабин и гранулоцитарный колониестимулирующий фактор; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; HiDAC – высокодозный цитарабин; InO – инотузумаб; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ОВ – общая выживаемость; ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания; Ph+ – положительный по филадельфийской хромосоме; Ph- – отрицательный по филадельфийской хромосоме; ХТ – стандартная химиотерапия.

## Характеристики пациентов<sup>3</sup>

Пациенты были равномерно распределены между двумя группами.

Базовые характеристики пациентов		
Характеристика	БИСПОНСА (n=109)	ХТ (n=109)
Возраст		
Медианный (диапазон); возр./год	47 (18–78)	47 (18–79)
<55 лет	66 (61)	69 (63)
≥55 лет	43 (39)	40 (37)
Мужской пол, кол-во (%)	61 (56)	73 (67)
Фаза терапии «спасения», кол-во (%)		
Первая линия	73 (67)	69 (63)
Вторая линия	35 (32)	39 (36)
Длительность первой ремиссии, кол-во		
<12 месяцев	62 (57)	71 (65)
>12 месяцев	47 (43)	38 (35)
ПР с последним предшествующим лечением		
Предшествующая ТГСК, кол-во (%)	17 (16)	22 (20)
Количество лейкоцитов (на мм <sup>3</sup> )		
Медиана	3500	3800
Диапазон	0–47 400	100–51 000
Количество бластных клеток в периферической крови*		
Медиана	175,4	39,3
Диапазон	0–42 660	0–31 500
Количество циркулирующих бластных клеток в периферической крови, кол-во (%)		
	42 (39)	48 (44)

\*Количество бластных клеток в периферической крови – это произведение количества бластных клеток в периферической крови, умноженное на 0,01, и количества лейкоцитов, умноженное на 1000.

ПР – полная ремиссия; ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ – стандартная химиотерапия, возр./год – возраст в годах.

В исследование были включены пациенты из различных групп молекулярного риска ОМЛ, в том числе пациенты со статусом Ph+ и Ph-, а также t(4;11).

Характеристика	БИСПОНСА (n=109)	ХТ (n=109)
Кариотип*, кол-во (%)		
Норма†	27 (25)	23 (21)
Ph+	14 (13)	18 (17)
Положительный по t(4;11)	3 (3)	6 (6)
Прочие отклонения	49 (45)	46 (42)
Неизвестно/отсутствует	16 (15)	16 (15)

\*Кариотип исследовали в локальной лаборатории, однако положительный статус по Ph можно было исследовать в центральной лаборатории или по истории болезни.

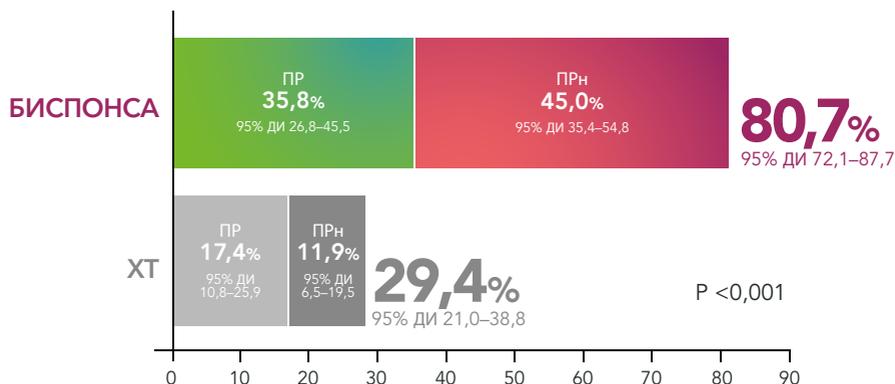
†Оценка нормального кариотипа базировалась как минимум на 20 метафазах.

Ph+ – положительный по филадельфийской хромосоме; ХТ – стандартная химиотерапия.

## Эффективность препарата БИСПОНСА в клинической практике

В ходе исследования INO-VATE значительно большее число пациентов достигли ПР или ПРн при применении монотерапии препаратом БИСПОНСА в сравнении с ХТ ( $P < 0,001$ )<sup>3</sup>.

### Показатели ПР и ПРн в анализируемой популяции



ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови; ХТ – стандартная химиотерапия.

Более 70% пациентов достигли ПР или ПРн после одного цикла лечения препаратом БИСПОНСА<sup>3,12</sup>.

### Время до ПР и ПРн в анализируемой популяции

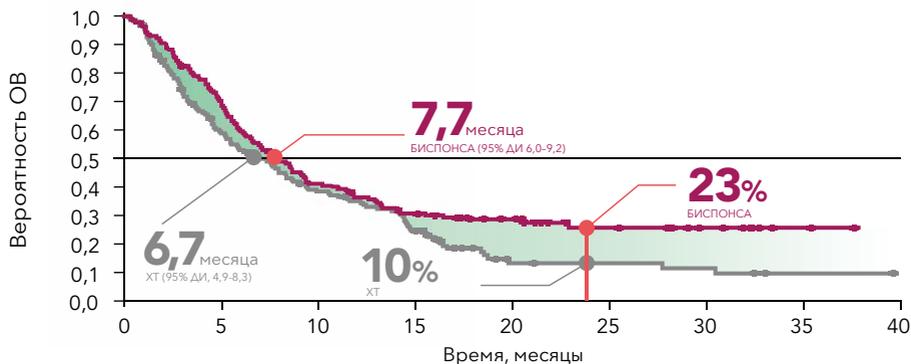


ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови.

Показатель мОВ был выше в группе терапии препаратом БИСПОНСА (7,7 месяца) по сравнению с ХТ (6,7 месяца); ОР=0,77 (97,5% ДИ 0,58–1,03); P=0,04<sup>3</sup>.

Терапия препаратом БИСПОНСА позволила более чем в 2 раза увеличить показатель 2-летней выживаемости по сравнению с ХТ (23% по сравнению с 10%)<sup>3</sup>.

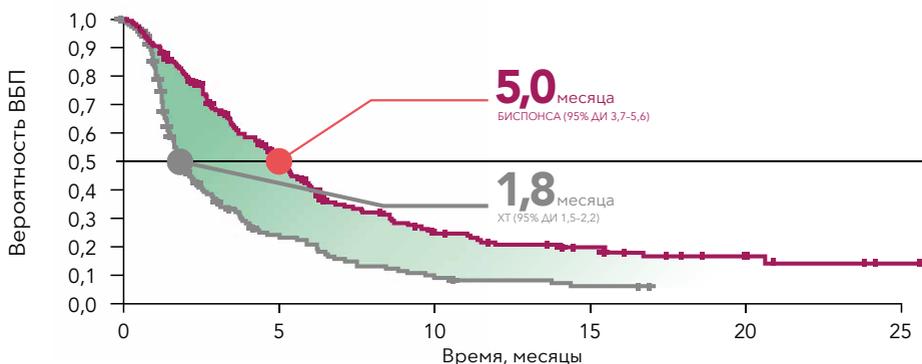
### мОВ и вероятность выживания в течение 2 лет в популяции ИТТ



ИТТ – популяция «все пациенты, начавшие лечение»; мОВ – медиана общей выживаемости; ОВ – общая выживаемость; ХТ – стандартная химиотерапия.

Терапия препаратом БИСПОНСА позволила достичь значительного превосходства ВБП по сравнению с ХТ (медиана 5,0 по сравнению с 1,8 месяца); ОР=0,45 (97,5% ДИ 0,34–0,61); P < 0,001<sup>3</sup>.

### Медиана ВБП в популяции ИТТ

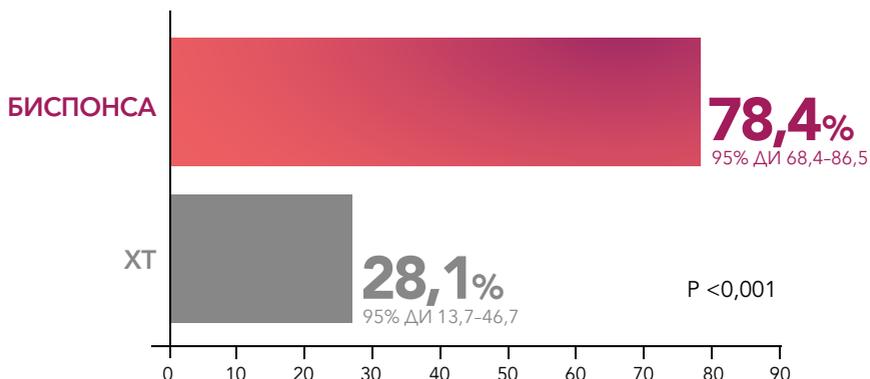


ВБП была определена как время от рандомизации до самой ранней даты прогрессирования заболевания (включая объективную прогрессию, рецидив после ПР или ПРч, прерывание лечения из-за общего ухудшения состояния здоровья), начало новой индукционной терапии или ТГСК после исследования без достижения ПР или ПРч или летальный исход в результате любых причин, цензурируемых при последней соответствующей оценке заболевания. Помимо этого, пациентов с документально зафиксированным осложнением после недопустимо длительного интервала (>28 недель при оценке после первоначального заболевания или >12 недель при отсутствии оценки после первоначального заболевания) с момента предыдущей оценки заболевания цензурировали во время предыдущей оценки (дата рандомизации при отсутствии оценки после первоначального результата).

ПР – полная ремиссия; ПРч – полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови; ТГСК – трансплантация гемопозитических стволовых клеток; ИТТ – популяция «все пациенты, начавшие лечение»; ВБП – выживаемость без прогрессирования заболевания; ХТ – стандартная химиотерапия.

В группе, включавшей 81% пациентов на терапии препаратом БИСПОНСА, значительно большее число пациентов достигли МОБ-негативного статуса в сравнении с группой, получавшей лечение ХТ (P <0,001)<sup>3</sup>.

Показатель МОБ-негативного статуса в группе пациентов, достигших ПР или ПРн в анализируемой популяции

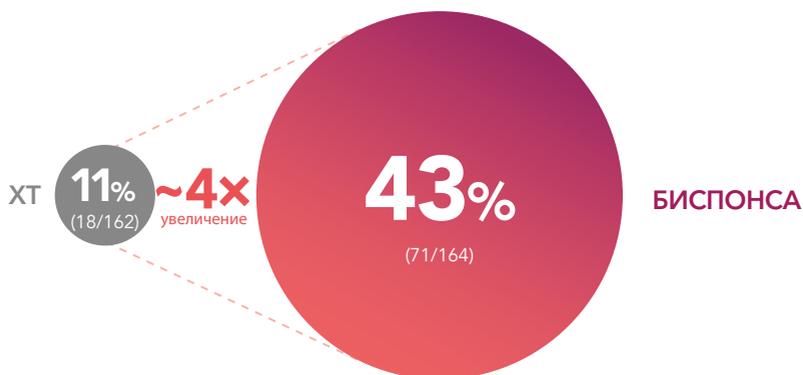


Пациенту присваивали МОБ-негативный статус, когда лейкозные клетки составляли <0,01% ядродержащих клеток костного мозга при измерении методом проточной цитометрии.

ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови; МОБ – минимальная остаточная болезнь; ХТ – стандартная химиотерапия.

В сравнении с пациентами, проходившими лечение ХТ, большее количество пациентов, получавших терапию препаратом БИСПОНСА, сразу после лечения были направлены на трансплантацию<sup>12</sup>.

Показатель ТГСК в популяции ИТТ



ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ХТ – стандартная химиотерапия.

## Безопасность препарата БИСПОНСА

Профиль безопасности препарата БИСПОНСА соответствует ранее полученным данным<sup>3,4</sup>.

### Нежелательные явления, возникающие по любым причинам в ходе исследования INO-VATE\*

	БИСПОНСА (n=139)		ХТ (n=120)	
	Все степени, % Степень ≥3, %		Все степени, % Степень ≥3, %	
<b>Любые нежелательные явления<sup>†</sup>, кол-во (%)</b>	98	91	99	95
Тромбоцитопения	45	37	61	59
Нейтропения	48	46	44	42
Анемия	30	19	53	40
Тошнота	32	2	47	0
Фебрильная нейтропения	27	24	52	49
Пирексия	27	4	43	5
Лейкопения	27	25	39	39
Диарея	18	1	40	1
Головная боль	28	1	28	0
Лимфопения	17	16	28	28
Рвота	17	1	23	0
Запор	17	0	33	0
Повышенная утомляемость	22	3	14	2
Повышенный уровень	20	5	10	3
Боль в животе	14	2	17	1

Взято из Kantarjian HM et al. 2016 (Дополнительное приложение)<sup>3</sup>.

\*Данные относятся к популяции оценки безопасности (дата прекращения сбора данных – 2 октября 2014 г.). Классификация нежелательных реакций производилась согласно Общим терминологическим критериям нежелательных реакций Национального института онкологии США, версия 3.0.

<sup>†</sup>Нежелательные реакции, возникающие по любым причинам, с частотой ≥20% у каждой группы пациентов в популяции для оценки безопасности (при любом цикле лечения) в порядке убывания общей частоты по всем группам.

АСТ – аспартаминотрансфераза; ХТ – стандартная химиотерапия.

**В сравнении с ХТ на терапии препаратом БИСПОНСА выявляется меньшее количество случаев тромбоцитопении и фебрильной нейтропении.<sup>3</sup>**

**Нежелательные явления со стороны печени более распространены на терапии препаратом БИСПОНСА, чем на терапии ХТ<sup>3</sup>.**

# Способ введения и режим дозирования<sup>1</sup>

## Перед началом лечения

Препарат БИСПОНСА вводится в виде 1-часовой инфузии в рамках 21- или 28-дневного цикла.

**10** тыс.

Редукция кол-ва  
бластных клеток  
в периферическом  
кровотоке (PBC)  
до  $\leq 10\ 000/\text{мм}^3$

Для пациентов с циркулирующими лимфобластами до начала введения первой дозы препарата рекомендуется проведение циторедуктивной терапии для снижения количества бластов в периферическом кровотоке до  $\leq 10\ 000/\text{мм}^3$ .



**Премедикация  
рекомендуется**

Перед введением препарата рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами с целью снижения риска инфузионных реакций.

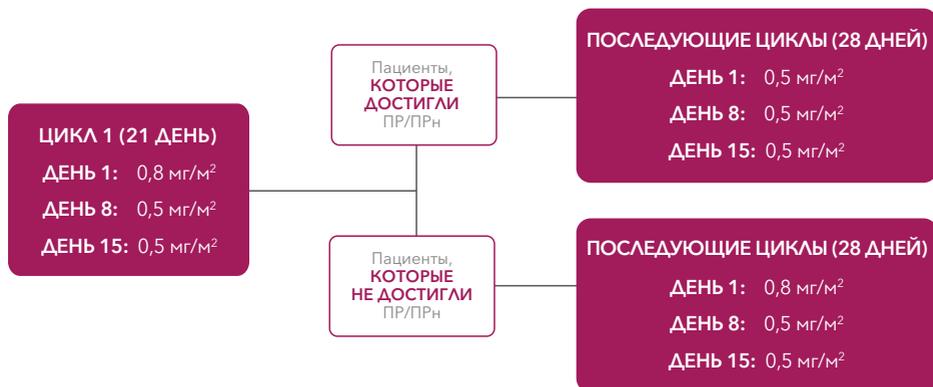
Перед введением препарата пациентам с высокой опухолевой нагрузкой для понижения уровня мочевой кислоты рекомендуется проводить премедикацию и гидратацию.



**Наблюдение  
пациента в течение  
 $\geq 1$  часа после  
инфузии**

Пациентов следует наблюдать во время инфузии и по меньшей мере в течение 1 часа после ее окончания на предмет симптомов инфузионных реакций.

## Схема терапии<sup>1</sup>



Дозы на 8-й и 15-й день можно вводить  $\pm 2$  дня (поддержание интервала не менее 6 дней между дозами).

<sup>1</sup>Для пациентов, у которых была достигнута ПР или ПРн, или для восстановления после токсических реакций продолжительность первого цикла может быть увеличена до 28 дней (т.е. 7-дневный период без лечения, начиная с 21-го дня).

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

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

Для последующих циклов необходимо соблюдать 7-дневный интервал без лечения, начиная с 21-го дня.

АЧН – абсолютное количество нейтрофилов; ПР – полная ремиссия; ПРн – полная ремиссия с неполным гематологическим восстановлением показателей периферической крови.

### Для пациентов с последующей ТГСК

- Рекомендуемая продолжительность лечения – два цикла
- Третий цикл может быть проведен пациентам, которые не достигли ПР или ПРн и МОБ-негативного статуса после двух циклов

### Для пациентов без последующей ТГСК

- Возможно увеличение количества циклов лечения до 6

**Пациентам, которые не достигли ПР или ПРн за три цикла, следует прекратить лечение.**

# Управление нежелательными явлениями на терапии препаратом БИСПОНСА

## Инфузионные реакции

### Частота выявления<sup>1</sup>

	Все степени
Инфузионные реакции	10%

### При применении препарата БИСПОНСА<sup>1</sup>

Инфузионные реакции были зарегистрированы у 17/164 (10%) пациентов:

- Все случаи имели степень тяжести  $\leq 2$
- Инфузионные реакции в основном регистрировались в процессе первого цикла и спустя короткое время после завершения инфузии препарата БИСПОНСА
- Инфузионные реакции разрешались спонтанно или после соответствующего лечения

### Управление нежелательными явлениями<sup>1</sup>

#### Перед началом лечения

- Препарат БИСПОНСА противопоказан пациентам с гиперчувствительностью к действующему веществу или к любому вспомогательному веществу препарата (сахарозе, полисорбату 80, натрия хлориду, трометамину)
- До введения препарата рекомендуется проведение премедикации кортикостероидами, жаропонижающими и антигистаминными препаратами

#### Во время лечения

- Пациентов следует тщательно наблюдать во время инфузии препарата и по меньшей мере в течение 1 часа после ее окончания на предмет возможного возникновения инфузионных реакций, включая такие симптомы, как пониженное давление, приливы, нарушения дыхания
- При возникновении инфузионной реакции следует прекратить инфузию препарата и назначить соответствующее лечение
- В зависимости от тяжести инфузионной реакции следует рассмотреть возможность прекращения инфузии или введения стероидов и антигистаминных препаратов
- При тяжелых или угрожающих жизни инфузионных реакциях лечение должно быть полностью прекращено

## Синдром лизиса опухоли

### Частота выявления<sup>1</sup>

	Все степени	Степень $\geq 3$
СЛО	2%	2%

СЛО – синдром лизиса опухоли.

### При применении препарата БИСПОНСА<sup>1</sup>

СЛО, который может представлять угрозу жизни или привести к летальному исходу, был зарегистрирован у 4/164 (2%) пациентов:

- Степень тяжести СЛО 3/4 была отмечена у 3/164 (2%) пациентов
- СЛО возникал вскоре после окончания инфузии препарата БИСПОНСА и разрешался после соответствующего лечения

### Управление нежелательными явлениями

- Пациентов следует наблюдать на предмет возникновения признаков и симптомов СЛО и лечить в соответствии со стандартной медицинской практикой<sup>1</sup>

## Повышение уровня амилазы и липазы

### Частота выявления<sup>1</sup>

	Все степени	Степень $\geq 3$
Повышенный уровень амилазы	5%	2%
Повышенный уровень липазы	9%	4%

### Управление нежелательными явлениями<sup>1</sup>

- Необходимо наблюдать пациентов на предмет повышения уровней амилазы и липазы. Необходимо учитывать возможность развития болезни печени и желчных путей и проводить лечение в соответствии со стандартной медицинской практикой

## Миелосупрессия/цитопения

### Частота выявления<sup>1</sup>

	Все степени	Степень $\geq 3$
Тромбоцитопения	51%	42%
Нейтропения	49%	47%
Анемия	36%	-
Фебрильная нейтропения	26%	-
Лейкопения	35%	-
Лимфопения	18%	-
Панцитопения	2%	-

### При применении препарата БИСПОНСА<sup>1</sup>

- У пациентов, получавших препарат БИСПОНСА, были зарегистрированы следующие реакции: нейтропения, тромбоцитопения, анемия, лейкопения, фебрильная нейтропения, лимфопения и панцитопения (некоторые из них представляли угрозу жизни)
- У некоторых пациентов были зарегистрированы осложнения, связанные с нейтропенией и тромбоцитопенией (включая инфекции и случаи кровотечения/кровозлияния соответственно)

### Управление нежелательными явлениями<sup>1</sup>

- Перед каждым применением препарата БИСПОНСА следует определять показатели общего анализа крови. На протяжении всего лечения необходимо осуществлять мониторинг пациентов на предмет развития признаков и симптомов инфекции, кровотечений/кровозлияний и прочих проявлений миелосупрессии<sup>1</sup>
- В некоторых случаях следует назначить профилактические противомикробные препараты и наблюдение в процессе и после лечения<sup>1</sup>
  - В качестве способа лечения миелосупрессии/цитопении возможно применение гранулоцитарного колониестимулирующего фактора<sup>5</sup>
- При лечении пациентов с тяжелой инфекцией, кровотечением/кровозлиянием и другими проявлениями миелосупрессии, включая тяжелую нейтропению или тромбоцитопению, могут потребоваться временный перерыв терапии, снижение дозы или полное прекращение применения препарата БИСПОНСА<sup>1</sup>
- Переливание тромбоцитарной массы остается широко применимым способом лечения тромбоцитопении у пациентов с лейкозом<sup>6</sup>

При возникновении нейтропении или тромбоцитопении прерывать применение препарата БИСПОНСА в ходе цикла лечения (т. е. 8-й или 15-й день) не требуется.<sup>1</sup>

Модификация дозировки при гематологических нежелательных явлениях в начале цикла лечения (день 1)<sup>1</sup>

Гематологическая токсичность	Модификация схемы лечения
Показатели до начала лечения препаратом БИСПОНСА:	
АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$	Если АКН снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до восстановления АКН $\geq 1 \times 10^9/\text{л}$
Количество тромбоцитов составляло $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^*$	Если количество тромбоцитов снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до восстановления количества тромбоцитов $\geq 50 \times 10^9/\text{л}^*$
АКН составляло $< 1 \times 10^9/\text{л}$ , а количество тромбоцитов составляло $< 50 \times 10^9/\text{л}^*$	<p>Если АКН или количество тромбоцитов снижается, то следует воздержаться от проведения следующего цикла лечения до момента достижения из одного из состояний указанных ниже:</p> <ul style="list-style-type: none"><li>• АКН или количество тромбоцитов восстанавливается по меньшей мере до исходных значений, имевшихся до начала цикла; <b>ИЛИ</b></li><li>• АКН восстанавливается до <math>\geq 1 \times 10^9/\text{л}</math>, а количество тромбоцитов восстанавливается до <math>\geq 50 \times 10^9/\text{л}</math>; <b>ИЛИ</b></li><li>• 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 применением препарата БИСПОНСА)</li></ul>

\*Количество тромбоцитов, используемое для определения режима дозирования, следует определять независимо от трансфузий крови.  
АКН – абсолютное количество нейтрофилов.

## Случаи кровотечения

### Частота выявления<sup>1</sup>

	Все степени	Степень $\geq 3$
Случаи кровотечения/ кровоизлияния*	33%	5%

\*Наиболее частым случаем кровотечения были носовые кровотечения, зарегистрированные у 15% пациентов.

### Управление нежелательными явлениями<sup>1</sup>

- Перед каждым применением препарата БИСПОНСА следует определять показатели общего анализа крови. На протяжении всего лечения необходимо осуществлять мониторинг пациентов на предмет развития признаков и симптомов кровотечений/кровоизлияний
- При разрешении случаев кровотечений/кровоизлияний могут потребоваться временный перерыв терапии, снижение дозы или полное прекращение применения препарата БИСПОНСА

## Инфекция

### Частота выявления<sup>1,12</sup>

	Все степени	Степень $\geq 3$	Степень 5*
Инфекция*	48%	23%	5%

\*Смертельные инфекции, включающие пневмонию, нейтропенический сепсис, сепсис, септический шок и синегнойный сепсис.

### Управление нежелательными явлениями<sup>1</sup>

- Перед каждым применением препарата БИСПОНСА следует определять показатели общего анализа крови. На протяжении всего лечения необходимо осуществлять мониторинг пациентов на предмет развития признаков и симптомов инфекций. В некоторых случаях следует назначить профилактические противоинфекционные препараты и наблюдение во время и после лечения
- При лечении тяжелых инфекций могут потребоваться временный перерыв терапии, снижение дозы или полное прекращение применения препарата

## Гепатотоксичность

### Частота выявления<sup>1</sup>

	Все степени	Степень $\geq 3$
Повышенный уровень трансаминаз	26%	7%
Гипербилирубинемия	21%	6%
Повышенный уровень ГГТ	21%	-

### При применении препарата БИСПОНСА

- Гепатотоксичность, включая тяжелые, угрожающие жизни случаи и иногда случаи ВОБ/ССО печени с летальным исходом, были зарегистрированы у пациентов с рецидивирующим или рефрактерным ОЛЛ, получавших препарат БИСПОНСА

### Мониторинг

- Перед началом лечения и после каждого введения препарата БИСПОНСА всем пациентам необходимо проводить анализы для контроля функций печени, включая показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина и ЩФ
- Пациенты, у которых были выявлены нарушения в работе печени и клинические признаки и симптомы гепатотоксичности, должны обследоваться чаще
- В первый месяц после ТГСК должен проводиться тщательный мониторинг функций печени пациентов, затем частоту проведения мониторинга можно сократить на основании стандартной медицинской практики

### Модификация дозировки

- Если печеночная недостаточность характеризуется уровнем общего билирубина  $<1,5 \times \text{ВГН}$  и АСГ/АЛТ  $<2,5 \times \text{ВГН}$ , то корректировка начальной дозы для пациентов не требуется
- Следует приостановить лечение до восстановления уровня общего билирубина  $<1,5 \times \text{ВГН}$  и уровня АСТ/АЛТ до  $<2,5 \times \text{ВГН}$  перед введением каждой дозы, за исключением случаев, связанных с синдромом Жильбера или гемолизом
- Полностью прекратить лечение следует, если уровень общего билирубина не восстанавливается до  $<1,5 \times \text{ВГН}$  или уровень АСТ/АЛТ не восстанавливается до  $<2,5 \times \text{ВГН}$

# Веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции

## Частота выявления<sup>1</sup>

Все степени	
ВОБ/ССО	14%

ВОБ/ССО – веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции

## При применении препарата БИСПОНСА<sup>1</sup>

- Препарат БИСПОНСА в сравнении с режимами ХТ существенно повышал риск возникновения ВОБ/ССО. Наибольший риск отмечался у пациентов, которым впоследствии была проведена ТГСК
- ВОБ/ССО были зарегистрированы у 23/164 (14%) пациентов, получавших препарат БИСПОНСА, во время/после лечения или после ТГСК, проведенной по завершении лечения
- ВОБ/ССО были зарегистрированы у 5/164 (3%) пациентов во время лечения препаратом БИСПОНСА или во время наблюдения после проведения лечения, но без проведения ТГСК (двум из пяти пациентов также проводили ТГСК до начала лечения препаратом БИСПОНСА)
  - Случаи ВОБ/ССО были зарегистрированы в течение 56 дней после введения последней дозы препарата БИСПОНСА без проведения ТГСК
- ВОБ/ССО были зарегистрированы у 18/79 (23%) пациентов, которые получали препарат БИСПОНСА и которым впоследствии была проведена ТГСК
  - Медиана времени от ТГСК до возникновения ВОБ/ССО составляла 15 дней (диапазон: 3-57 дней)
  - Из 18 случаев ВОБ/ССО, зафиксированных после ТГСК, 5 оказались летальными
  - Среди пациентов, которым проводилась ТГСК после лечения препаратом БИСПОНСА, ВОБ/ССО было зарегистрировано у:
    - 5/11 (46%) пациентов, которым была проведена ТГСК как до, так и после лечения препаратом БИСПОНСА, и у 13/68 (19%) пациентов, которым провели ТГСК только после лечения препаратом БИСПОНСА
    - 6/11 (55%) пациентов, для которых был применен режим подготовки к ТГСК, включающий применение двух алкилирующих препаратов, и 9/53 (17%) пациентов, для которых был применен режим подготовки к ТГСК, включающий применение одного алкилирующего препарата
    - 7/17 (41%) пациентов в возрасте  $\geq 55$  лет и 11/62 (18%) пациентов в возрасте  $< 55$  лет
    - 7/12 (58%) пациентов с уровнем сывороточного билирубина  $\geq$ ВГН до проведения ТГСК и у 11/67 (16%) пациентов с уровнем сывороточного билирубина  $<$ ВГН до проведения ТГСК

## Факторы риска ВОБ/ ССО,

связанные с терапией препаратом БИСПОНСА<sup>1</sup>

- В следующих подгруппах зарегистрированная частота развития ВОБ/ССО после проведения ТГСК составила >50%:
  - Пациенты, для которых использовался режим кондиционирования перед ТГСК, включающий применение двух алкилирующих препаратов
  - Пациенты в возрасте >65 лет
  - Пациенты с уровнем сывороточного билирубина >ВГН до проведения ТГСК
- К другим факторам, которые могут быть связаны с повышенным риском ВОБ/ССО после ТГСК, относятся раннее проведенные ТГСК, возраст >55 лет, наличие заболевания печени или гепатита в анамнезе до начала лечения, применение в последующем терапии «спасения» и большее количество циклов лечения

Традиционные факторы риска ВОБ/ССО<sup>7,8</sup>

### Факторы, связанные с трансплантатом

- Неродственный донор
- Донор, несовместимый по HLA
- Трансплантат, без деплеции Т-клеток
- Режим миелоаблативного кондиционирования
- Режим приема бусульфана в высоких дозах или перорально
- Высокодозный режим ТОТ
- Вторая ТГСК

### Факторы, связанные с пациентом и заболеванием

- Пожилой возраст
- Индекс по шкале Карновского ниже 90%
- Метаболический синдром
- Женщины, принимающие норэтистерон
- Прогрессирующее заболевание (после второй ПР или рецидивирующее/рефрактерное)
- Талассемия
- Генетические факторы (полиморфизм гена *GSTM1*, аллель *C282Y*, гаплотип *MTHFR 677CC/1298CC*)

### Факторы, связанные с функцией печени

- Уровень трансаминаз >2,5×ВГН
- Уровень сывороточного билирубина >1,5×ВГН
- Цирроз
- Вирусный гепатит в активной стадии
- Облучение абдоминальной области или области печени
- Применение препарата гемтузумаб озогомицин или БИСПОНСА ранее
- Гепатотоксичные препараты
- Перенасыщение железом

## Признаки и симптомы ВОБ/ССО<sup>7</sup>

- Повышение уровня общего билирубина
- Увеличение массы тела
- Задержка жидкости
- Асцит
- Гепатомегалия
- Желтуха

## Диагностические критерии ЕВМТ<sup>7</sup>

Диагностика ВОБ/ССО может быть затруднительной<sup>7,9</sup>, поэтому необходимо проводить строгий мониторинг пациентов<sup>8</sup>.

Классические ВОБ/ССО (в первый 21-й день после ТГСК)	Позднее начало ВОБ/ССО (>21 дня после ТГСК)
<ul style="list-style-type: none"><li>• Билирубин <math>\geq 2</math> мг/дл и наличие двух из следующих критериев:<ul style="list-style-type: none"><li>- Гепатомегалия, сопровождающаяся болью</li><li>- Увеличение массы тела <math>&gt;5\%</math></li><li>- Асцит</li></ul></li></ul>	<p>Классические ВОБ/ССО после 21 дня</p> <p><b>ИЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Гистологически подтвержденные ВОБ/ССО</li></ul> <p><b>ИЛИ</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>• Наличие двух или более следующих критериев:<ul style="list-style-type: none"><li>- Билирубин <math>\geq 2</math> мг/дл (или 34 мкмоль/л)</li><li>- Гепатомегалия, сопровождающаяся болью</li><li>- Увеличение массы тела <math>&gt;5\%</math></li></ul></li></ul> <p><b>И</b></p> <ul style="list-style-type: none"><li>- Гемодинамические или ультразвуковые признаки ВОБ/ССО</li></ul>

Эти признаки/симптомы не присущи другим заболеваниям.

ТГСК – трансплантация гемопоэтических стволовых клеток; ВОБ/ССО – веноокклюзионная болезнь/синдром синусоидальной обструкции.

## Предупредительные меры ВОБ/ССО<sup>8</sup>

Поскольку на данный момент не существует терапевтических методов, которые имеют 100% эффективность, то принятие предупредительных мер, снижающих частоту возникновения и тяжесть ВОБ/ССО, крайне необходимо.

### Управление факторами риска

- Большую часть факторов риска, связанных с пациентом или функциями печени, невозможно устранить. Поэтому пациенты из группы риска должны быть включены в профилактические программы

### У пациентов с обратимыми заболеваниями

- Отсрочка в проведении ТГСК до устранения факторов риска рассматривается в зависимости от стадии заболевания
- Сопутствующие гепатотоксичные препараты следует по возможности исключить

### Модификация факторов риска, связанных с трансплантатом

- Режим КСИ при аlogenной ТГСК не показал снижения частоты возникновения ВОБ у пациентов в исследовании INO-VATE. Однако данный режим можно рассмотреть для:
  - Всех пациентов, достигших МОБ-негативного статуса
  - Пожилых пациентов, взрослых пациентов в тяжелом состоянии, которые ранее получали лечение или имеют сопутствующие патологии
- Комбинация внутривенного применения ВU и флударабина для снижения токсичности МАК
- Смена перорального способа введения ВU на внутривенный
- Применение ТОТ в режиме гиперфракционирования в схемах лечения, основанных на ТОТ с режимами МАК
- Использование донорского материала с максимальной степенью совместимости или использование трансплантата, обедненного Т-клетками

## Управление ВОБ/ССО

У пациентов, получающих терапию препаратом БИСПОНСА<sup>1</sup>

- **Препарат БИСПОНСА противопоказан:**
  - Пациентам, у которых ранее была выявлена тяжелая ВОБ/ССО или отмечается на данный момент ВОБ/ССО
  - Пациентам с тяжелым заболеванием печени (например, цирроз, узловая регенеративная гиперплазия печени, гепатит в активной стадии), имеющимся на данный момент
- Перед началом лечения и после каждой дозы препарата БИСПОНСА всем пациентам необходимо проводить анализы для контроля функций печени, включая показатели АЛТ, АСТ, общего билирубина и ЩФ
  - Пациенты, у которых были выявлены нарушения в работе печени и клинические признаки и симптомы гепатотоксичности, должны обследоваться чаще
  - В первый месяц после ТГСК должен проводиться тщательный мониторинг функций печени пациентов, затем частоту проведения мониторинга можно сократить на основании стандартной медицинской практики
  - При выявлении повышения показателей функций печени могут потребоваться временное прекращение, снижение дозы или полное прекращение применения препарата БИСПОНСА
- **Не следует использовать режимы подготовки к ТГСК, включающие применение двух алкилирующих препаратов или препарата тиотепа, либо обоих вместе. Следует тщательно проанализировать соотношение «польза – риск» перед применением препарата БИСПОНСА для пациентов, которым впоследствии с большой долей вероятности будет назначен режим подготовки к ТГСК, включающий применение двух алкилирующих препаратов**
- Пациентам, у которых перед ТГСК показатель сывороточного билирубина составлял >ВГН, ТГСК после лечения препаратом БИСПОНСА должно проводиться только после тщательного анализа соотношения «польза – риск». Если таким пациентам будет проведена ТГСК, то необходим контроль за развитием признаков и симптомов ВОБ/ССО
- К другим факторам, которые могут быть связаны с повышенным риском ВОБ/ССО после ТГСК, относятся ранее проведенные операции по ТГСК, возраст >55 лет, наличие заболевания печени и/или гепатит в анамнезе до начала лечения, применение в последующем терапии «Спасения» и большее количество циклов лечения
- Перед применением препарата БИСПОНСА необходимо провести тщательный осмотр пациентов, которым ранее проводили ТГСК
- Пациенты с заболеваниями печени в анамнезе должны быть тщательно обследованы (например, УЗИ, анализы на вирусный гепатит) перед лечением препаратом БИСПОНСА для исключения наличия тяжелых заболеваний печени
- **Для снижения риска развития ВОБ/ССО рекомендуемая длительность лечения для пациентов, направленных на ТГСК, составляет два цикла (максимум – три цикла)**
- При развитии ВОБ/ССО лечение необходимо полностью прервать. При тяжелой степени ВОБ/ССО пациенту оказывается лечение согласно стандартной медицинской практике

## Медикаментозная профилактика ВОБ/ССО<sup>10,11</sup>

- Пациентам, имеющим высокий риск развития ВОБ/ССО, следует провести профилактические процедуры
- За две недели до трансплантации применяются, как правило, препараты УДХК

## Лечение ВОБ/ССО<sup>8</sup>

- При первом подозрении на ВОБ/ССО следует начать контроль водно-солевого баланса и осторожное применение диуретиков
- Для снижения дискомфорта по причине обширного асцита или плеврального выпота может применяться симптоматическое лечение
- При невозможности контроля скопления жидкости и нарушении функции почек может потребоваться проведение гемодиализа/гемофильтрации
- При тяжелом течении ВОБ/ССО необходим перевод пациента в отделение интенсивной терапии
- В крайних случаях возможно применение трансяремного внутрипеченочного портосистемного шунта для пациентов с менее запущенной ВОБ/ССО

## Удлинение интервала QT

### Частота выявления<sup>1</sup>

Все степени	
Удлинение интервала QT	1%

### Управление нежелательными явлениями<sup>1</sup>

- Препарат БИСПОНСА следует с осторожностью применять пациентам, которые имеют в анамнезе удлинение интервала QT или предрасположенность к нему, пациентам, которые принимают препараты, удлиняющие интервал QT, а также пациентам с нарушениями электролитного баланса
- Данные ЭКГ и данные об электролитном балансе должны быть получены до начала лечения и периодически контролироваться во время лечения

# Список литературы

1. Инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата БИСПОНСА (инотузумаб озогамин) лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1 мг, утверждена МЗ РФ 28.10.2019, рег. уд. ЛП-005883 от 28.10.2019.
2. George B, Kantarjian H, Jabbour E, et al. Role of inotuzumab ozogamicin in the treatment of relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. *Immunotherapy*. 2016;8:135-143.
3. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab ozogamicin versus standard therapy for acute lymphoblastic leukemia. *N Engl J Med*. 2016;375:740-753.
4. Kantarjian H, Thomas D, Jorgensen J, et al. Results of inotuzumab ozogamicin, a CD22 monoclonal antibody, in refractory and relapsed acute lymphocytic leukemia. *Cancer*. 2013;119:2728-2736.
5. Smith TJ, Bohlke K, Lyman GH, et al. Recommendations for the use of WBC growth factors: American Society of Clinical Oncology Clinical Practice Guideline Update. *J Clin Oncol*. 2015;33:3199-3212.
6. Tfyali A, George JN. Management of thrombocytopenia in patients with leukemia. 2008. Доступно по ссылке: <http://www.medscape.org/viewarticle/569207> [accessed 30 March 2017].
7. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Revised diagnosis and severity criteria for sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease in adult patients: a new classification from the European Society for Blood and Marrow Transplantation. *Bone Marrow Transplant*. 2016;51:906-912.
8. Mohty M, Malard F, Abecassis M, et al. Sinusoidal obstruction syndrome/veno-occlusive disease: current situation and perspectives-a position statement from the European Society for Blood and Marrow Transplantation (EBMT). *Bone Marrow Transplant*. 2015;50:781-789.
9. Carreras E. How I manage sinusoidal obstruction syndrome after haematopoietic cell transplantation. *Br J Haematol*. 2015;168:481-491.
10. Cheuk DK. Hepatic veno-occlusive disease after hematopoietic stem cell transplantation: prophylaxis and treatment controversies. *World J Transplant*. 2012;2:27-34.
11. Fan CQ, Crawford JM. Sinusoidal obstruction syndrome (hepatic veno-occlusive disease). *J Clin Exp Hepatol*. 2014;4:332-346.
12. Pfizer Ltd. BESPONSА™ (inotuzumab ozogamicin) summary of product characteristics. 2020.

# Краткая инструкция по медицинскому применению лекарственного препарата Биспосна® (инотузумаб озогомицин) лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1 мг

**Биспосна® (инотузумаб озогомицин)** - противоопухолевые препараты, антитела моноклональные.

## Показания к применению:

Инотузумаб озогомицин 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 веноокклюзионная 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 озогомицина пациентам более пожилого возраста, имеющим трансплантацию гемопозитических стволовых клеток (ТГСК) в анамнезе, получающим терапию «спасения» последующих линий или имеющим заболевание печени и (или) гепатит в анамнезе.

Инотузумаб озогомицин 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.

## Способ применения и дозы:

Для первого цикла рекомендуемая общая доза инотузумаба озогомицина для всех пациентов составляет 1,8 мг/м<sup>2</sup> на цикл, при этом общую дозу делят на 3 дозы, которые вводят в дни 1 (0,8 мг/м<sup>2</sup>), 8 (0,5 мг/м<sup>2</sup>) и 15 (0,5 мг/м<sup>2</sup>). Продолжительность цикла 1 составляет 3 недели, но может быть увеличена до 4 недель, если у пациента не была достигнута PR или PRNGV и (или) для разрешения токсических реакций.

Для последующих циклов рекомендуемая общая доза инотузумаба озогомицина составляет 1,5 мг/м<sup>2</sup> на цикл для пациентов, у которых была достигнута PR или PRNGV, при этом общую дозу делят на 3 дозы, которые вводят в дни 1 (0,5 мг/м<sup>2</sup>), 8 (0,5 мг/м<sup>2</sup>) и 15 (0,5 мг/м<sup>2</sup>), или 1,8 мг на цикл для пациентов, у которых не была достигнута PR или PRNGV, при этом общую дозу делят на 3 дозы, которые вводят в дни 1 (0,8 мг/м<sup>2</sup>), 8 (0,5 мг/м<sup>2</sup>) и 15 (0,5 мг/м<sup>2</sup>). Длительность последующих циклов составляет 4 недели.

## Перед назначением необходимо внимательно изучить полную инструкцию по применению.

**Побочное действие:** У пациентов, получавших инотузумаб озогомицин, наиболее частыми (≥ 20 %) нежелательными реакциями были тромбоцитопения (51%), нейтропения (49%), инфекции (48%), анемия (36%), лейкопения (35%), повышенная утомляемость (35%), кровотечения (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 озогомицин, наиболее частыми (≥ 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%).

**Передозировка:** Специфическая терапия или антидот при передозировке инотузумаба озогомицина отсутствует. Лечение передозировки инотузумаба озогомицина должно включать общие поддерживающие мероприятия.

**Срок годности:** 5 лет.

**Условия отпуска:** по рецепту.

**Условия хранения:** хранить при температуре 2-8 °С. Не замораживать. Хранить в недоступном для детей месте.

## Производитель:

Вайет Фармасьюттикалз Дивижн оф Вайет Холдингз ЭлЭлСи, США  
401 Норт Миддлтаун Роуд, Перл Ривер, Нью-Йорк 10965, 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

## Перед назначением препарата ознакомьтесь с полной инструкцией по медицинскому применению.

(Инструкция по медицинскому применению препарата Биспосна® (инотузумаб озогомицин) - лиофилизат для приготовления концентрата для приготовления раствора для инфузий 1 мг, утверждена МЗ РФ 28.10.2019 г., рег. уд. ЛП-005883 от 28.10.2019 г.)



ООО «Пфайзер Инновации»  
Россия, 123112, Москва, Пресненская наб., д. 10,  
БЦ «Башня на Набережной» (Блок С)  
Тел.: +7 (495) 287 50 00, Факс: +7 (495) 287 53 00  
PP-INO-RUS-0022 18.01.2021



Служба медицинской информации  
**MedInfo.Russia@Pfizer.com**  
Доступ к информации о рецептурных  
препаратах Pfizer на интернет-сайте  
**www.pfizermedinfo.ru**