

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BESPONSA 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina.

Tras la reconstitución (ver sección 6.6), 1 ml de solución contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.

Inotuzumab ozogamicina es un conjugado de anticuerpo-fármaco (CAF) compuesto por un anticuerpo monoclonal recombinante humanizado de clase IgG4/kappa dirigido contra CD22 (producido por tecnología de ADN recombinante en células de ovario de hámster chino) que está unido covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Pasta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BESPONSA está indicado en monoterapia para el tratamiento en adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria. Los pacientes adultos con LLA de precursores de linfocitos B con cromosoma Filadelfia positivo (Ph+) recidivante o refractaria deben tener fracaso terapéutico con al menos un inhibidor de la tirosina-quinasa (ITQ).

4.2 Posología y forma de administración

BESPONSA se debe administrar bajo la supervisión de un médico con experiencia en el tratamiento del cáncer y en un entorno donde se disponga de un equipo completo de reanimación de forma inmediata. Cuando se considere el uso de BESPONSA como tratamiento para la LLA de linfocitos B recidivante o refractaria, antes de iniciar el tratamiento se requiere una positividad inicial para CD22 > 0% determinada mediante un ensayo validado y sensible (ver sección 5.1).

Para pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina hasta un recuento de linfoblastos periféricos $\leq 10.000/\text{mm}^3$ antes de la primera dosis.

Antes de la administración, se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico (ver sección 4.4).

Antes de la administración, en pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación (ver sección 4.4).

Se debe observar a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora tras finalizar la misma, por si hubiera síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 4.4).

Posología

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (RC) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (RCi) y negatividad de enfermedad mínima residual (EMR) después de 2 ciclos (ver sección 4.4). En pacientes que no vayan a someterse a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos. Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben suspender el tratamiento.

La Tabla 1 muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender a 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC/RCi, o de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^b		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento			
Pacientes que han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		
Pacientes que no han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).

^b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).

^c RC se definió como < 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1 \times 10^9/l$) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^d RCi se definió como < 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/l$) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Modificaciones de dosis

Puede ser necesario modificar la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual (ver sección 4.4). El tratamiento de algunas reacciones adversas puede requerir

interrupciones y/o reducción de dosis, o la interrupción permanente de BESPONSA (ver secciones 4.4 y 4.8). Si se reduce la dosis debido a una toxicidad relacionada con BESPONSA, ésta no se debe volver a aumentar.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las pautas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. No es necesario interrumpir la administración de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda la interrupción de la administración dentro de un ciclo en caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de dosis para toxicidades hematológicas al inicio del ciclo de tratamiento (día 1)

Toxicidad hematológica	Toxicidad y modificación(es) de dosis
Niveles previos al tratamiento con BESPONSA:	
RAN $\geq 1 \times 10^9/l$	Si el RAN disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9/l$.
Recuento de plaquetas $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
RAN $< 1 \times 10^9/l$ y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9/l^a$	Si el RAN y/o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpir el siguiente ciclo de tratamiento hasta que se produzca al menos uno de los siguientes casos: - El RAN y el recuento de plaquetas se recuperan hasta al menos los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El RAN se recupera a $\geq 1 \times 10^9/l$ y el recuento de plaquetas se recupera a $\geq 50 \times 10^9/l^a$, o - Enfermedad estable o mejorada (según la evaluación más reciente de la médula ósea) y se considera que la disminución del RAN y el recuento disminuido de plaquetas se deben a la enfermedad subyacente (no se considera la toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: RAN = recuento absoluto de neutrófilos.

^a El recuento de plaquetas utilizado para la pauta posológica debe ser independiente de las transfusiones de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de dosis para toxicidades no hematológicas en cualquier momento durante el tratamiento

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática grave	Interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Bilirrubina total > 1,5×LSN y AST/ALT > 2,5×LSN	Interrumpir la administración hasta la recuperación de la bilirrubina total a ≤ 1,5×LSN y de AST/ALT a ≤ 2,5×LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Interrumpir el tratamiento de forma permanente si la bilirrubina total no se recupera a ≤ 1,5×LSN o el AST/ALT no se recupera a ≤ 2,5×LSN (ver sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Interrumpir la perfusión y establecer un tratamiento médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, interrumpir el tratamiento de forma permanente (ver sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado ≥ 2 ^a (relacionada con BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a grado 1 o hasta los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior de la normalidad; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.

^a Grado de gravedad de acuerdo con los criterios comunes de terminología para acontecimientos adversos del *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE, por sus siglas en inglés), versión 3.0.

La Tabla 4 muestra las pautas de modificación posológica dependiendo de la duración de las interrupciones de la administración debido por toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de dosis dependiendo de la duración de la interrupción de la administración por toxicidad

Duración de la interrupción de la administración por toxicidad	Modificación(es) de la dosis
< 7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥ 7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo.
≥ 14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuir la dosis total en un 25% en el ciclo siguiente. Si se requieren más modificaciones de dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo para los siguientes ciclos. Si no se tolera una disminución del 25% en la dosis total seguida de una disminución a 2 dosis por ciclo, interrumpir el tratamiento de forma permanente.
> 28 días	Considerar la suspensión permanente de BESPONSA.

Poblaciones especiales

Pacientes de edad avanzada

No es necesario ajustar la dosis inicial en función de la edad (ver sección 5.2).

Insuficiencia hepática

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia hepática definida por unos valores de bilirrubina total ≤ 1,5×límite superior de normalidad (LSN) y de aspartato aminotransferasa

(AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver sección 5.2). Hay datos limitados de seguridad en pacientes con valores de bilirrubina total $> 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT $> 2,5 \times \text{LSN}$ antes de la administración. Interrumpir la administración hasta la recuperación de los valores de bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o a hemólisis. Suspender el tratamiento de forma permanente si los valores de bilirrubina total o de AST/ALT no se recuperan a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$, respectivamente (ver Tabla 3 y sección 4.4).

Insuficiencia renal

No es necesario ajustar la dosis inicial en pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (aclaramiento de creatinina [Cl_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, respectivamente) (ver sección 5.2). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de BESPONSA en pacientes con enfermedad renal terminal.

Población pediátrica

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en niños de 0 a < 18 años. Los datos actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8, 5.1 y 5.2, sin embargo no se puede hacer una recomendación posológica.

Forma de administración

BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora.

No se debe administrar BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración. Para consultar las instrucciones de reconstitución y dilución de BESPONSA antes de la administración, ver sección 6.6.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Pacientes con enfermedad venooclusiva hepática o síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS) grave, de forma previa o en la actualidad.
- Pacientes con enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

Trazabilidad

Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.

Hepatotoxicidad, incluida EVO/SOS

Se ha notificado hepatotoxicidad, incluido EVO/SOS hepático grave, potencialmente mortal y en algunos casos mortal, en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibían BESPONSA (ver sección 4.8). BESPONSA aumentó de forma significativa el riesgo de EVO/SOS por encima de los tratamientos de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue más notable en los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior.

En los siguientes subgrupos, la frecuencia de EVO/SOS notificada tras un TCMH fue $\geq 50\%$:

- pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes;
- pacientes con ≥ 65 años; y

- pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH.

Se debe evitar el uso de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes. Se debe considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes en los que el uso futuro de pautas de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes sea probablemente inevitable.

En aquellos pacientes en los que la bilirrubina sérica sea \geq LSN antes de un TCMH, únicamente se debe realizar el TCMH después del tratamiento con BESPONSA tras una cuidadosa evaluación del beneficio/riesgo. Si estos pacientes se someten a un TCMH, se debe vigilar estrechamente la aparición de signos y síntomas de EVO/SOS (ver sección 4.2).

Otros factores del paciente que parecen estar relacionados con un mayor riesgo de EVO/SOS después del TCMH incluyen un TCMH previo, edad \geq 55 años, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, tratamientos de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Se requiere una cuidadosa evaluación antes de administrar BESPONSA a pacientes que se hayan sometido a un TCMH previo. No hubo pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con BESPONSA en estudios clínicos que se hubieran sometido a un TCMH en los 4 meses anteriores.

Los pacientes con antecedentes de enfermedad hepática deben ser cuidadosamente evaluados (por ejemplo, ecografía, pruebas de hepatitis viral) antes del tratamiento con BESPONSA para excluir una enfermedad hepática grave en curso (ver sección 4.3).

Debido al riesgo de EVO/SOS, para los pacientes que se someten a un TCMH, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC o una RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos (ver sección 4.2).

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a todos los pacientes para detectar signos y síntomas de EVO/SOS, especialmente tras un TCMH. Los signos pueden incluir aumentos de bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Si se controla solo la bilirrubina total, puede que no se identifiquen todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorizar las pruebas hepáticas, que incluyan ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. En los pacientes que presenten pruebas hepáticas anormales, se deben controlar con más frecuencia las pruebas hepáticas y los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. En los pacientes que vayan a someterse a un TCMH, se deben controlar de forma cuidadosa las pruebas hepáticas durante el primer mes después del TCMH, y con menos frecuencia después, de acuerdo con la práctica clínica habitual. El aumento en los valores de las pruebas hepáticas puede conducir a la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la interrupción permanente de BESPONSA (ver sección 4.2).

Se debe interrumpir el tratamiento de forma permanente si se produce EVO/SOS (ver sección 4.2). Si se produce EVO/SOS grave, se debe tratar al paciente según la práctica clínica habitual.

Mielosupresión/citopenias

Se han notificado casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos de los cuales fueron potencialmente mortales, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.8).

Se han notificado complicaciones relacionadas con la neutropenia y trombocitopenia (que incluyen infecciones y sangrados/acontecimientos hemorrágicos, respectivamente) en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.8).

Se deben realizar hemogramas completos antes de cada dosis de BESPONSA, y se deben vigilar los signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del TCMH (ver sección 5.1), y de sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento. Según proceda, se deben administrar antiinfecciosos de forma profiláctica y se deben realizar pruebas de control durante y después del tratamiento.

El tratamiento de una infección grave, sangrado/hemorragia y otros efectos de la mielosupresión, incluida la neutropenia grave o la trombocitopenia, puede requerir la interrupción de la administración, la reducción de la dosis o la suspensión del tratamiento (ver sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

Se han notificado reacciones relacionadas con la perfusión en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.8).

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración (ver sección 4.2).

Se debe monitorizar de forma cuidadosa a los pacientes durante la perfusión y al menos durante 1 hora después del final de la perfusión para detectar el posible inicio de reacciones relacionadas con la perfusión, incluyendo síntomas como hipotensión, sofocos o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la perfusión, la perfusión se debe interrumpir y se debe establecer un tratamiento médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la perfusión, se debe considerar la interrupción de la perfusión o la administración de esteroides y antihistamínicos (ver sección 4.2). En caso de reacciones graves o potencialmente mortales debidas a la perfusión, el tratamiento debe ser interrumpido de forma permanente (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral (SLT)

Se ha notificado SLT, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.8).

En los pacientes con una carga tumoral alta, se recomienda premedicación para reducir los niveles de ácido úrico e hidratación antes de la administración (ver sección 4.2).

Se debe vigilar la aparición de signos y síntomas del SLT y tratarlos según la práctica clínica habitual.

Prolongación del intervalo QT

Se ha observado la prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver las secciones 4.8 y 5.2).

BESPONSA se debe administrar con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT (ver sección 4.5) y en pacientes con trastornos electrolíticos. Se deben realizar un ECG y una medición de electrolitos antes del inicio del tratamiento y controles periódicos durante el tratamiento (ver las secciones 4.8 y 5.2).

Amilasa y lipasa elevadas

Se han notificado amilasa y lipasa elevadas en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.8).

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatoiliar y tratar según la práctica clínica habitual.

Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o tras el tratamiento con BESPONSА. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSА, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

Excipientes

Contenido en sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 mg de inotuzumab ozogamicina; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

Este medicamento puede ser preparado para la administración con soluciones que contienen sodio (ver las secciones 4.2 y 6.6) y esto se debe considerar en relación con el sodio total de todas las fuentes que se administrarán al paciente.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios de interacciones (ver sección 5.2).

Según los datos obtenidos *in vitro*, es poco probable que la administración concomitante de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores del citocromo P450 (CYP) o de enzimas metabolizadoras de la uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT) altere la exposición a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Además, es poco probable que inotuzumab ozogamicina y N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida alteren la exposición de los sustratos de las enzimas CYP, y también que N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida altere la exposición de los sustratos de las enzimas UGT o los principales transportadores de fármacos.

Se ha observado prolongación del intervalo QT en pacientes que recibían inotuzumab ozogamicina (ver sección 4.4). Por lo tanto, se debe considerar de manera cuidadosa el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que producen Torsades de Pointes. Se debe controlar el intervalo QT en caso de usar combinaciones de dichos medicamentos (ver las secciones 4.4, 4.8 y 5.2).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres en edad fértil/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres en edad fértil deben evitar quedarse embarazadas mientras reciben BESPONSА.

Las mujeres deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BESPONSА y hasta 8 meses tras la dosis final. Los hombres con pareja femenina en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BESPONSА y hasta 5 meses tras la dosis final.

Embarazo

No hay datos relativos al uso de inotuzumab ozogamicina en mujeres embarazadas. Según los hallazgos de seguridad preclínicos, inotuzumab ozogamicina puede producir daño embriofetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales han mostrado toxicidad para la reproducción (ver sección 5.3).

BESPONSА no se debe utilizar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial para la madre supere los riesgos potenciales para el feto. Se debe informar del riesgo potencial para el feto a las

mujeres embarazadas o a las pacientes que se queden embarazadas mientras reciben inotuzumab ozogamicina, o a los hombres tratados que tengan parejas embarazadas.

Lactancia

No se dispone de datos relativos a la presencia de inotuzumab ozogamicina o sus metabolitos en la leche materna, los efectos sobre el lactante o los efectos sobre la producción de leche. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en los lactantes, se debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 2 meses después de la última dosis (ver sección 5.3).

Fertilidad

Según los hallazgos preclínicos, la fertilidad masculina y femenina puede verse comprometida con el tratamiento con inotuzumab ozogamicina (ver sección 5.3). No se dispone de información sobre la fertilidad en pacientes. Antes del tratamiento tanto los hombres como las mujeres se deben informar sobre la preservación de su fertilidad.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de BESPONSA sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es moderada. Los pacientes pueden experimentar fatiga durante el tratamiento con BESPONSA (ver sección 4.8). Por lo tanto, se recomienda precaución al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infección (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fatiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%), náuseas (31%), cefalea (28%), neutropenia febril (26%), transaminasas elevadas (26%), dolor abdominal (23%), gamma-glutamilttransferasa elevada (21%) e hiperbilirrubinemia (21%).

En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes ($\geq 2\%$) fueron infección (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dolor abdominal (3%), pirexia (3%), EVO/SOS (2%) y fatiga (2%).

Tabla de reacciones adversas

La Tabla 5 muestra las reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA.

Las reacciones adversas se presentan mediante el sistema de clasificación de órganos (SOC, por sus siglas en inglés) y por categorías de frecuencia, definidas mediante la siguiente convención: muy frecuentes ($\geq 1/10$), frecuentes ($\geq 1/100$ a $< 1/10$), poco frecuentes ($\geq 1/1.000$ a $< 1/100$), raras ($\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$), muy raras ($< 1/10.000$) y frecuencia no conocida (no puede estimarse a partir de los datos disponibles). Dentro de cada grupo de frecuencia, las reacciones adversas se presentan en orden decreciente de gravedad.

Tabla 5. Reacciones adversas notificadas en pacientes con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron BESPONSA

Clasificación de órganos del sistema MedDRA	Muy frecuentes	Frecuentes
Infecciones e infestaciones	Infección (48%) ^a (incluye sepsis y bacteriemia [17%], infección fúngica [9%], infección del tracto respiratorio inferior [12%], infección del tracto respiratorio superior [12%], infección bacteriana [1%], infección vírica [7%], infección gastrointestinal [4%], infección cutánea [4%])	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Trastornos del sistema inmunológico		Hipersensibilidad (1%)
Trastornos del metabolismo y de la nutrición	Apetito disminuido (12%)	Síndrome de lisis tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea (28%)	
Trastornos vasculares	Hemorragia ^c (33%) (incluye hemorragia en el sistema nervioso central [1%], hemorragia gastrointestinal alta [6%], hemorragia gastrointestinal baja [4%], epistaxis [15%])	
Trastornos gastrointestinales	Dolor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarrea (17%) Náuseas (31%) Estomatitis (13%) Estreñimiento (17%)	Ascitis (4%) Distensión abdominal (6%)
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (21%) Transaminasas elevadas (26%) GGT elevada (21%)	EVO/SOS (3% [pre-TCMH] ^d)
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia (32%) Fatiga (35%) Escalofríos (11%)	
Exploraciones complementarias	Fosfatasa alcalina elevada (13%)	Intervalo QT del ECG prolongado (1%) Amilasa elevada (5%) Lipasa elevada (9%)
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacción relacionada con la perfusión (10%)	

Las reacciones adversas incluyeron acontecimientos por cualquier causa surgidos durante el tratamiento que comenzaron durante o tras el día 1 del ciclo 1 en los 42 días posteriores a la dosis final de BESPONSA, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento frente al cáncer (incluido el TCMH).

Los términos recomendados fueron extraídos del *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA),

versión 19.1.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; EVO/SOS = enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal; ECG = electrocardiograma; GGT = gamma-glutamyltransferasa; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas.

- ^a La infección también incluye otros tipos de infección (11%). Nota: los pacientes pueden haber tenido > 1 tipo de infección.
- ^b La pancitopenia incluye los siguientes términos recomendados: insuficiencia de médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia.
- ^c La hemorragia, también incluye otros tipos de hemorragia (17%). Nota: los pacientes pueden haber tenido > 1 tipo de hemorragia.
- ^d EVO/SOS incluye a 1 paciente adicional con EVO que se produjo el día 56 sin la intervención de un TCMH. También se ha notificado EVO/SOS en 18 pacientes después de un TCMH posterior.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Hepatotoxicidad, incluida EVO/SOS

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se notificó EVO/SOS en 23 (14%) pacientes, incluyendo 5 (3%) pacientes durante el mismo o en el seguimiento sin la intervención de un TCMH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a un TCMH posterior (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de someterse al TCMH), se notificó EVO/SOS en 18 (23%) pacientes. Cinco de los 18 acontecimientos de EVO/SOS que se produjeron tras el TCMH fueron mortales (ver sección 5.1).

Se ha notificado EVO/SOS hasta 56 días después de la dosis final de inotuzumab ozogamicina sin la intervención de un TCMH. La mediana de tiempo desde el TCMH hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días). De los 5 pacientes que experimentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin la intervención de un TCMH, 2 de ellos se habían sometido a un TCMH antes del tratamiento con BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA, se notificó EVO/SOS en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un TCMH antes y después del tratamiento con BESPONSA y en 13/68 (19%) pacientes que solo se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA.

En relación a otros factores de riesgo, se notificó EVO/SOS en 6/11 (55%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 2 agentes alquilantes y 9/53 (17%) pacientes que recibieron una pauta de acondicionamiento para el TCMH con 1 agente alquilante, 7/17 (41%) pacientes con ≥ 55 años de edad y 11/62 (18%) pacientes con < 55 años de edad, y 7/12 (58%) pacientes con una bilirrubina sérica \geq LSN antes del TCMH y en 11/67 (16%) pacientes con una bilirrubina sérica $<$ LSN antes del TCMH.

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó hiperbilirrubinemia y una elevación de las transaminasas en 35 (21%) y 43 (26%) pacientes, respectivamente. Se notificó hiperbilirrubinemia de grado ≥ 3 y una elevación de las transaminasas en 9 (6%) y 11 (7%) pacientes, respectivamente. La mediana de tiempo hasta la aparición de la hiperbilirrubinemia y la elevación de las transaminasas fue de 73 días y 29 días, respectivamente.

Para el tratamiento clínico de la hepatotoxicidad, incluyendo EVO/SOS, ver sección 4.4.

Mielosupresión/citopenias

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó trombocitopenia y neutropenia en 83 (51%) y 81 (49%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23 (14%) y 33 (20%) pacientes, respectivamente. Se notificó trombocitopenia y neutropenia de grado

4 en 46 (28%) y 45 (27%) pacientes, respectivamente. Se notificó neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43 (26%) pacientes.

Para el tratamiento clínico de la mielosupresión/citopenias, ver sección 4.4.

Infecciones

En el estudio pivotal (N = 164), se han notificado infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales eran potencialmente mortales o mortales en 79 (48%) pacientes. Las frecuencias de las infecciones específicas fueron: sepsis y bacteriemia (17%), infección del tracto respiratorio inferior (12%), infección del tracto respiratorio superior (12%), infección fúngica (9%), infección vírica (7%), infección gastrointestinal (4%), infección cutánea (4%) e infección bacteriana (1%). Se han notificado infecciones mortales, incluida neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis por pseudomonas en 8 (5%) pacientes.

Para el tratamiento clínico de las infecciones, ver sección 4.4.

Sangrado/hemorragia

En el estudio clínico pivotal (N = 164), se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorrágicos, en su mayoría de gravedad leve, en 54 (33%) pacientes. Las frecuencias de los acontecimientos específicos de sangrado/hemorrágicos fueron: epistaxis (15%), hemorragia gastrointestinal alta (6%), hemorragia gastrointestinal baja (4%) y hemorragia en el sistema nervioso central (1%). Se han notificado acontecimientos de sangrado/hemorrágicos de grado 3/4 en 8/164 (5%) pacientes. Se notificó un acontecimiento de sangrado/hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal).

Para el tratamiento clínico de acontecimientos de sangrado/hemorrágicos, ver sección 4.4.

Reacciones relacionadas con la perfusión

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron reacciones relacionadas con la perfusión en 17 (10%) pacientes. Todos los acontecimientos fueron de una gravedad de grado ≤ 2 . Las reacciones relacionadas con la perfusión se produjeron generalmente en el ciclo 1 y poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina, y remitieron de manera espontánea o con tratamiento médico.

Para el tratamiento clínico de las reacciones relacionadas con la perfusión, ver sección 4.4.

Síndrome de lisis tumoral

En el estudio pivotal (N = 164), se notificó síndrome de lisis tumoral, que puede ser potencialmente mortal o mortal, en 4/164 (2%) pacientes. Se notificó síndrome de lisis tumoral de grado 3/4 en 3 (2%) pacientes. El síndrome de lisis tumoral se produjo poco después del final de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y remitió con tratamiento médico.

Para el tratamiento clínico del síndrome de lisis tumoral, ver sección 4.4.

Prolongación del intervalo QT

En el estudio pivotal (N = 164), se detectaron incrementos máximos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca usando la fórmula de Fridericia ($QTcF \geq 30$ msec y ≥ 60 msec respecto a los valores iniciales en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Se observó un incremento en el intervalo $QTcF > 450$ msec en 26/162 (16%) pacientes. Ningún paciente tuvo un incremento en el intervalo $QTcF > 500$ msec. Se notificó prolongación del intervalo QT de grado 2 en 2/164 (1%) pacientes. No se notificaron prolongaciones del intervalo QT de grado ≥ 3 o acontecimientos de Torsades de Pointes.

Para el control periódico del ECG y los niveles de electrolitos, ver sección 4.4.

Amilasa y lipasa elevadas

En el estudio pivotal (N = 164), se notificaron amilasa y lipasa elevadas en 8 (5%) y 15 (9%) pacientes, respectivamente. Se notificaron amilasa y lipasa elevadas de grado ≥ 3 en 3 (2%) y 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Para el control periódico del aumento de amilasa y lipasa, ver sección 4.4.

Inmunogenicidad

En los estudios clínicos de inotuzumab ozogamicina en pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos frente a inotuzumab ozogamicina (ADA, por sus siglas en inglés). Ningún paciente dio positivo para ADA neutralizantes. En los pacientes que dieron positivo para ADA, no se detectó ningún efecto sobre el aclaramiento de BESPONSA según el análisis de farmacocinética poblacional. El número de pacientes con ADA positivo fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de ADA sobre la eficacia y la seguridad.

En el estudio clínico ITCC-059 de inotuzumab ozogamicina en pacientes pediátricos con LLA recidivante o refractaria (N = 51), la incidencia de ADA frente a inotuzumab ozogamicina fue del 0 %.

Población pediátrica

BESPONSA se ha evaluado en 53 pacientes pediátricos ≥ 1 y < 18 años de edad con LLA de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria en el estudio ITCC-059 (ver sección 5.1).

Las reacciones adversas más frecuentes (> 30 %) en el estudio pediátrico ITCC-059 fueron trombocitopenia (60 %), pirexia (52 %), anemia (48 %), vómitos (48 %), neutropenia (44 %), infección (44 %), hemorragia (40 %), neutropenia febril (32 %), náuseas (32 %) y dolor abdominal (32 %) en el subgrupo de la fase 1, y pirexia (46 %), trombocitopenia (43 %), anemia (43 %), vómitos (43 %), neutropenia (36 %), leucopenia (36 %), náuseas (32 %), infección (32 %), transaminasas elevadas (32 %) y hemorragia (32 %) en el subgrupo de la fase 2.

En el subgrupo de la fase 1, 2/25 (8,0 %) pacientes padecieron EVO (ninguno recibió trasplante) y 6/28 (21,4 %) pacientes en el subgrupo de la fase 2 padecieron EVO, con una tasa de EVO tras un TCMH de 5/18 (27,8 % [IC del 95 %: 9,69 - 53,48]). En el subgrupo de la fase 1, 8/25 pacientes (32 %) y 18/28 (64 %) en el subgrupo de la fase 2 tuvieron un TCMH posterior. La tasa de mortalidad sin recaída posterior al TCMH fue de 2/8 (25 %) y 5/18 (28 %) en el subgrupo de la fase 1 y el subgrupo de la fase 2, respectivamente.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V.

4.9 Sobredosis

En los estudios clínicos en pacientes con LLA recidivante o refractaria, las dosis máximas únicas y múltiples de inotuzumab ozogamicina fueron de 0,8 mg/m² y 1,8 mg/m², respectivamente, por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) (ver sección 4.2). Las sobredosis pueden producir reacciones adversas que son consistentes con las reacciones observadas a la dosis terapéutica recomendada (ver sección 4.8).

En caso de sobredosis, se debe interrumpir temporalmente la perfusión y se debe controlar a los pacientes en busca de toxicidad hepática y hematológica (ver sección 4.2). Se debe considerar el

reinicio del tratamiento con BESPONSA a la dosis terapéutica correcta cuando hayan remitido todas las toxicidades.

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos e inmunomoduladores, anticuerpos monoclonales y anticuerpos conjugados con fármacos, inhibidores de CD22 (Grupos de Diferenciación 22), código ATC: L01FB01.

Mecanismo de acción

Inotuzumab ozogamicina es un CAF compuesto de un anticuerpo monoclonal dirigido contra CD22 que está unido covalentemente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida. Inotuzumab es un anticuerpo humanizado de inmunoglobulina de clase G subtipo 4 (IgG4) que reconoce específicamente CD22 humano. La molécula pequeña, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida, es un producto citotóxico.

N-acetil-gamma-calicheamicina está unida covalentemente al anticuerpo a través de un enlace escindible con ácido. Los datos no clínicos sugieren que la actividad anticancerígena de BESPONSA se debe a la unión del CAF a las células tumorales que expresan CD22, seguido por la internalización del complejo CAF-CD22 y la liberación intracelular de N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida mediante la hidrólisis del enlace. La activación de N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida induce roturas de la doble cadena de ADN, provocando *a posteriori* la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis.

Eficacia clínica y seguridad

Pacientes con LLA recidivante o refractaria que han recibido 1 o 2 pautas de tratamientos previos para la LLA - Estudio 1

Se evaluó la seguridad y la eficacia de BESPONSA en pacientes con LLA positiva para CD22 recidivante o refractaria en un estudio de fase 3 abierto, internacional y multicéntrico (Estudio 1) en el que los pacientes fueron aleatorizados a recibir BESPONSA (N = 164 [164 recibieron tratamiento]) o la quimioterapia elegida por el investigador (N = 162 [143 recibieron tratamiento]), concretamente fludarabina y citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos (FLAG, por sus siglas en inglés), (N = 102 [93 recibieron tratamiento]), mitoxantrona/citarabina (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 recibieron tratamiento]) o dosis altas de citarabina (HiDAC) (N = 22 [17 recibieron tratamiento]).

Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de linfocitos B positivos para CD22 con cromosoma Filadelfia negativo (Ph-) o Ph+ recidivante o refractaria.

La expresión de CD22 se determinó mediante citometría de flujo usando aspirado medular. En pacientes con una muestra inadecuada de aspirado medular, se analizó una muestra de sangre periférica. De manera alternativa, la expresión de CD22 se determinó mediante inmunohistoquímica en pacientes con un aspirado medular inadecuado e insuficiencia de linfoblastos circulantes.

En el estudio clínico, la sensibilidad de algunos análisis locales fue inferior a los análisis del laboratorio central. Por lo tanto, solo se deben usar análisis validados con alta sensibilidad demostrada.

Se requirió que todos los pacientes presentaran $\geq 5\%$ de linfoblastos en la médula ósea y que hubieran recibido 1 o 2 pautas de quimioterapia de inducción previos para la LLA. Se requirió que los pacientes con LLA de precursores de linfocitos B Ph+ hubieran tenido un fracaso terapéutico con al menos 1 ITQ de segunda o tercera generación y quimioterapia estándar. La Tabla 1 (ver sección 4.2) muestra la pauta posológica utilizada para tratar a los pacientes.

Las co-variables de eficacia principales fueron la RC/RCi, evaluadas por un comité ciego independiente de adjudicación de variables de eficacia (EAC, por sus siglas en inglés), y la supervivencia global (SG). Las variables de eficacia secundarias incluyeron la negatividad de EMR, la duración de la remisión (DR), la tasa de TCMH y la supervivencia libre de progresión (SLP). El análisis primario de RC/RCi y negatividad de EMR se realizó en los primeros 218 pacientes aleatorizados, y el análisis de SG, SLP, DR y tasa de TCMH se realizó en la totalidad de los 326 pacientes aleatorizados.

De los 326 pacientes aleatorizados (población con intención de tratar, ITT por sus siglas en inglés), 215 (66%) pacientes habían recibido 1 tratamiento previo y 108 (33%) pacientes habían recibido 2 tratamientos previos para LLA. La edad media fue de 47 años (intervalo: 18-79 años), 206 (63%) pacientes tuvieron una duración de la primera remisión < 12 meses, y 55 (17%) pacientes se habían sometido a un TCMH previo al tratamiento con BESPONSA o la quimioterapia elegida por el investigador. Los 2 grupos de tratamiento generalmente estaban equilibrados con respecto a los datos demográficos y las características de la enfermedad en el momento inicial. Un total de 276 (85%) pacientes tenían LLA Ph⁻. De los 49 (15%) pacientes con LLA Ph⁺, 4 pacientes no habían recibido previamente un ITQ, 28 pacientes habían recibido 1 ITQ previo y 17 pacientes habían recibido 2 ITQ previamente. El ITQ que se había administrado con mayor frecuencia era dasatinib (42 pacientes), seguido por imatinib (24 pacientes).

Las características en el momento inicial eran similares en los primeros 218 pacientes aleatorizados.

De los 326 pacientes (población con intención de tratar), 253 pacientes tenían muestras que eran evaluables para el análisis CD22, tanto por el laboratorio local como central. De los análisis de los laboratorios central y local se obtuvo que 231/253 (91,3%) pacientes y 130/253 (51,4%) pacientes respectivamente, tenían ≥ 70% linfoblastos leucémicos positivos para CD22 en el momento inicial.

La Tabla 6 muestra los resultados de eficacia de este estudio.

Tabla 6. Estudio 1: resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron 1 o 2 pautas de tratamiento previos para la LLA

	BESPONSA (N = 109)	HiDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N = 109)
RC ^a /RCi ^b ; n (%) [IC del 95%]	88 (80,7%) [72,1% - 87,7%]	32 (29,4%) [21,0% - 38,8%]
Valor p bilateral < 0,0001		
RC ^a ; n (%) [IC del 95%]	39 (35,8%) [26,8% - 45,5%]	19 (17,4%) [10,8% - 25,9%]
Valor p bilateral = 0,0022		
RCi ^b ; n (%) [IC del 95%]	49 (45,0%) [35,4% - 54,8%]	13 (11,9%) [6,5% - 19,5%]
Valor p bilateral < 0,0001		
Negatividad de EMR ^c en pacientes que alcanzaron una RC/RCi; tasa ^d (%) [IC del 95%]	69/88 (78,4%) [68,4% - 86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7% - 46,7%]
Valor p bilateral < 0,0001		

	BESPONSA (N = 164)	HiDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N = 162)
Mediana de la SG; meses [IC del 95%]	7,7 [6,0 - 9,2]	6,2 [4,7 - 8,3]
	Cociente de riesgo [IC del 95%] = 0,751 [0,588 - 0,959] Valor p bilateral = 0,0210	
Mediana de la SLP ^{e, f} ; meses [IC del 95%]	5,0 [3,9 - 5,8]	1,7 [1,4 - 2,1]
	Cociente de riesgo [IC del 95%] = 0,450 [0,348 - 0,581] Valor p bilateral < 0,0001	
Mediana de la DR ^g ; meses [IC del 95%]	3,7 [2,8 - 4,6]	0,0 [-,-]
	Cociente de riesgo [IC del 95%] = 0,471 [0,366 - 0,606] Valor p bilateral < 0,0001	

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; RAN = recuento absoluto de neutrófilos; Ara-C = citarabina; IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta; DR = duración de la remisión; EAC = Comité de Adjudicación de variables de Eficacia; FLAG = fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos; HiDAC = dosis altas de citarabina; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; IDT = intención de tratar; EMR = enfermedad mínima residual; MXN = mitoxantrona; N/n = número de pacientes; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.

- ^a RC, según el EAC, se definió como < 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1 \times 10^9/l$) y remisión de cualquier enfermedad extramedular .
- ^b RCi, según el EAC, se definió como < 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/l$) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular .
- ^c La negatividad de EMR se definió mediante citometría de flujo como el número de células leucémicas que comprenden $< 1 \times 10^{-4}$ ($< 0,01\%$) de células nucleadas de la médula ósea.
- ^d La tasa se definió como el número de pacientes que alcanzaron la negatividad de EMR dividida por el número total de pacientes que alcanzaron RC/RCi según el ECA.
- ^e La SLP se definió como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha más temprana de los siguientes acontecimientos: muerte, progresión de la enfermedad (incluida la progresión objetiva, recaída de la RC/RCi, interrupción del tratamiento debido al deterioro global del estado de salud) y el comienzo de una nueva terapia de inducción o TCTH posterior a la terapia sin alcanzar la RC/RCi.
- ^f En la definición estándar de SLP, definida como el tiempo desde la fecha de aleatorización hasta la fecha más temprana de los siguientes acontecimientos: muerte, progresión de la enfermedad (incluida la progresión objetiva y recaída de la RC/RCi), el cociente de riesgo (HR) fue 0,568 (valor p bilateral = 0,0002) y la mediana de SLP fueron 5,6 meses y 3,7 meses en el grupo de BESPONSA y en el grupo de quimioterapia elegida por el investigador, respectivamente.
- ^g La duración de la remisión se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC^a o RCi^b evaluada por el investigador hasta la fecha de un acontecimiento de SLP o la fecha de finalización si no se documentó ningún acontecimiento de SLP. El análisis se basó en la población por IDT con pacientes sin remisión a los que se les asignó un acontecimiento con una duración de cero.

Entre los primeros 218 pacientes aleatorizados, 64/88 (73%) y 21/88 (24%) de los pacientes que respondieron a la terapia según el EAC alcanzaron la RC/RCi en los ciclos 1 y 2, respectivamente, en el grupo de BESPONSA. Ningún paciente adicional alcanzó la RC/RCi después del ciclo 3 en el grupo de BESPONSA.

Los resultados de RC/RCi y negatividad de EMR en los primeros 218 pacientes aleatorizados fueron consistentes con los observados en la totalidad de los 326 pacientes aleatorizados.

Entre los 326 pacientes aleatorizados, la probabilidad de supervivencia a los 24 meses fue del 22,8% en el grupo de BESPONSA y del 10% en el grupo de quimioterapia elegida por el investigador.

Un total de 79/164 (48,2%) pacientes en el grupo de BESPONSA y 36/162 (22,2%) pacientes en el grupo de quimioterapia elegida por el investigador tuvieron un TCMH posterior. Se incluyeron a 70 y 18 pacientes en el grupo de BESPONSA y en el grupo de quimioterapia elegida por el investigador,

respectivamente, que se sometieron directamente a TCMH. En aquellos pacientes que se sometieron directamente a TCMH, hubo una mediana de tiempo de espera de 4,8 semanas (intervalo: 1-19 semanas) entre la dosis final de inotuzumab ozogamicina y el TCMH. Se observó una mejora de la SG para BESPONSA frente al grupo de quimioterapia elegida por el investigador en pacientes que se sometieron a un TCMH. Aunque hubo una frecuencia superior de muertes prematuras post-TCMH (en el día 100) en el grupo de BESPONSA, hubo indicios de un beneficio en la supervivencia a largo plazo para BESPONSA. En pacientes que se sometieron a un TCMH posterior, la mediana de la SG fue de 11,9 meses (IC del 95%: 9,2 – 20,6) para BESPONSA *versus* 19,8 meses (IC del 95%: 14,6 – 26,7) para la quimioterapia elegida por el investigador. La probabilidad de supervivencia en el mes 24 fue de 38,0% (IC del 95%: 27,4 – 48,5) *versus* 35,5% (IC del 95%: 20,1 – 51,3) para BESPONSA y la quimioterapia elegida por el investigador, respectivamente. Además, la probabilidad de supervivencia en el mes 24 en el grupo de BESPONSA fue de 38,0% (IC del 95%: 27,4 – 48,5) para los pacientes que se sometieron a un TCMH posterior en comparación con el 8,0% (IC del 95%: 3,3 – 15,3) para los pacientes que no se sometieron a un TCMH posterior.

BESPONSA mejoró la SG frente a la quimioterapia elegida por el investigador para todos los factores de estratificación como, por ejemplo, duración de la primera remisión ≥ 12 meses, situación de rescate 1 y edad en la fecha de aleatorización < 55 años. También hubo una tendencia de mejora en la SG con BESPONSA para los pacientes con otros factores pronósticos (Ph-, no TCMH previo, $\geq 90\%$ de linfoblastos leucémicos CD22 positivos al inicio, ausencia de linfoblastos periféricos, hemoglobina inicial ≥ 10 g/dl, de acuerdo con los análisis exploratorios). Los pacientes con reordenamiento de genes de leucemia de linaje mixto (LLM), incluida la t(4;11), que generalmente tienen menor expresión de CD22 antes del tratamiento, tuvieron un peor resultado en la SG después del tratamiento con BESPONSA o con la quimioterapia elegida por el investigador.

Respecto a los resultados notificados por los pacientes, la mayoría de las puntuaciones en las funciones y los síntomas fueron favorables a BESPONSA comparados con la quimioterapia elegida por el investigador. Los resultados notificados por los pacientes utilizando el Cuestionario de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30 de la EORTC, por sus siglas en inglés) fueron significativamente mejores para BESPONSA según las puntuaciones posbasales medias estimadas (BESPONSA y la quimioterapia elegida por el investigador, respectivamente) para el desempeño de actividades de la vida cotidiana (64,7 frente a 53,4; grado de mejora bajo), la función física (75,0 frente a 68,1; grado de mejora bajo), la función social (68,1 frente a 59,8; grado de mejora medio) y la pérdida del apetito (17,6 frente a 26,3; grado de mejora bajo) comparado con la quimioterapia elegida por el investigador. Hubo una tendencia a favor de BESPONSA, grado de mejora bajo, en las puntuaciones posbasales medias estimadas (BESPONSA y la elección del investigador, respectivamente) en el estado de salud global/calidad de vida (CdV) (62,1 frente a 57,8), función cognitiva (85,3 frente a 82,5), disnea (14,7 frente a 19,4), diarrea (5,9 frente a 8,9), fatiga (35,0 frente a 39,4). Hubo una tendencia a favor de BESPONSA en las puntuaciones posbasales medias estimadas del cuestionario EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D), (BESPONSA y la quimioterapia elegida por el investigador, respectivamente) para el índice EQ-5D (0,80 frente a 0,76, diferencia mínimamente importante para el cáncer = 0,06).

Pacientes con LLA recidivante o refractaria que han recibido 2 o más regímenes de tratamiento previos para la LLA - Estudio 2

Se evaluó la seguridad y la eficacia de BESPONSA en un estudio de fase 1/2 multicéntrico, abierto y de un solo grupo (Estudio 2). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria.

De los 93 pacientes cribados, a 72 pacientes se les asignó el medicamento en estudio y se les administró BESPONSA. La mediana de edad fue de 45 años (rango: 20 - 79 años); 76,4 % tenían situación de rescate ≥ 2 ; 31,9 % se habían sometido a un TCMH previo y el 22,2 % eran Ph⁺. Las razones más frecuentes para la interrupción del tratamiento fueron: progresión de la enfermedad/recaída (30 [41,7 %]), enfermedad resistente (4 [5,6 %]); TCMH (18 [25,0 %]) y reacciones adversas (13 [18,1 %]).

En la fase 1 del estudio, 37 pacientes recibieron BESPONSA a una dosis total de 1,2 mg/m² (N = 3), 1,6 mg/m² (N = 12) o 1,8 mg/m² (N = 22). Se determinó que la dosis recomendada de BESPONSA es de 1,8 mg/m²/ciclo administrados a dosis de 0,8 mg/m² el día 1 y de 0,5 mg/m² en los días 8 y 15 de un ciclo de 28 días con una reducción de dosis al alcanzar la RC/RCi.

En la fase 2 del estudio, los pacientes tenían que haber recibido al menos 2 tratamientos previos para la LLA, y los pacientes con LLA de linfocitos B Ph⁺ tenían que haber fracasado al tratamiento con al menos 1 ITQ. De los 9 pacientes con LLA de linfocitos B Ph⁺, 1 paciente había recibido 1 ITQ previo y 1 paciente no había recibido ITQ con anterioridad.

La Tabla 7 muestra los resultados de eficacia de este estudio.

Tabla 7. Estudio 2: resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de linfocitos B recidivante o refractaria que recibieron 2 o más regímenes de tratamiento previos para la LLA

	BESPONSA (N = 35)
RC ^a /RCi ^b ; n (%) [IC del 95%]	24 (68,6%) [50,7% - 83,2%]
RC ^a ; n (%) [IC del 95%]	10 (28,6%) [14,6% - 46,3%]
RCi ^b ; n (%) [IC del 95%]	14 (40,0%) [23,9% - 57,9%]
Mediana de la DR ^f ; meses [IC del 95%]	2,2 [1,0 - 3,8]
Negatividad de EMR ^c en pacientes que alcanzaron una RC/RCi; tasa ^d (%) [IC del 95%]	18/24 (75%) [53,3% - 90,2%]
Mediana de la SLP ^e ; meses [IC del 95%]	3,7 [2,6 - 4,7]
Mediana de la SG; meses [IC del 95%]	6,4 [4,5 - 7,9]

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; RAN = recuento absoluto de neutrófilos; IC = intervalo de confianza; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta; DR = duración de la remisión; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; EMR = enfermedad mínima residual; N/n = número de pacientes; SG = supervivencia global; SLP = supervivencia libre de progresión.

^{a, b, c, d, e, f} Ver en Tabla 6 las definiciones (con la excepción de que RC/RCi no fue según el EAC para el Estudio 2)

En la fase 2 del estudio, 8/35 (22,9%) pacientes se sometieron a un TCMH posterior.

Población pediátrica

El estudio ITCC-059 se realizó de conformidad con el plan de investigación pediátrica acordado (ver sección 4.2 para consultar la información sobre el uso en la población pediátrica).

El estudio ITCC-059 fue un estudio de fase 1/2, abierto, multicéntrico y de un solo grupo que se llevó a cabo en 53 pacientes pediátricos ≥ 1 y < 18 años de edad con LLA de precursores de linfocitos B positivos para CD22 recidivante o refractaria para identificar una dosis recomendada para la fase 2 (fase 1) y para evaluar además la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la dosis seleccionada de BESPONSA en monoterapia (fase 2). El estudio también evaluó la farmacocinética y farmacodinamia de BESPONSA en monoterapia (ver sección 5.2).

En el subgrupo de la fase 1 (N = 25), se examinaron dos niveles de dosis (una dosis inicial de 1,4 mg/m² por ciclo y otra dosis inicial de 1,8 mg/m² por ciclo). En el subgrupo de la fase 2 (N = 28), los pacientes recibieron la dosis inicial de 1,8 mg/m² por ciclo (0,8 mg/m² el día 1, 0,5 mg/m² los

días 8 y 15) seguida de una reducción de la dosis a 1,5 mg/m² por ciclo para los pacientes en remisión. En ambos subgrupos, los pacientes recibieron una mediana de 2 ciclos de tratamiento (rango: 1 - 4 ciclos). En el subgrupo de la fase 1, la mediana de edad fue de 11 años (rango: 1 - 16 años) y el 52 % de los pacientes padecieron una segunda o mayor recaída de LLA de precursores de linfocitos B. En el subgrupo de la fase 2, la mediana de edad fue de 7,5 años (rango: 1 - 17 años) y el 57 % de los pacientes padecieron una segunda o mayor recaída de LLA de precursores de linfocitos B.

La eficacia se evaluó basándose en la tasa de respuesta objetiva (TRO), definida como la tasa de pacientes con RC+RCp+RCi. En el subgrupo de la fase 1, 20/25 (80 %) pacientes tuvieron una RC, la TRO fue del 80 % (IC del 95 %: 59,3 - 93,2) y la mediana de la duración de la respuesta (DR) fue de 8,0 meses (IC del 95 %: 3,9 - 13,9). En el subgrupo de la fase 2, 18/28 (64 %) pacientes tuvieron una RC, la TRO fue del 79 % (IC del 95 %: 59,0 - 91,7) y la DR fue de 7,6 meses (IC del 95 %: 3,3 - NE). En el subgrupo de la fase 1, 8/25 pacientes (32 %) y 18/28 (64 %) en la cohorte de la fase 2 tuvieron un TCMH posterior.

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En los pacientes con LLA recidivante o refractaria tratados con inotuzumab ozogamicina a la dosis de inicio recomendada de 1,8 mg/m²/ciclo (ver sección 4.2), la exposición en el estado estacionario se alcanzó en el ciclo 4. La media de la concentración plasmática máxima (C_{max}) de inotuzumab ozogamicina fue de 308 ng/ml (362). La media simulada del área total bajo la curva concentración-tiempo (AUC) por ciclo en el estado estacionario fue de 100 mcg•h/ml (32,9).

Distribución

In vitro, la unión de N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida a proteínas plasmáticas humanas es aproximadamente del 97%. *In vitro*, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). En humanos, el volumen total de distribución de inotuzumab ozogamicina es de aproximadamente 12 l.

Biotransformación

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida se metaboliza principalmente mediante reducción no enzimática. En humanos, la concentración sérica de N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida está normalmente por debajo del límite de cuantificación (50 pg/ml), pero en algunos pacientes se produjeron niveles cuantificables esporádicos de calicheamicina sin conjugar de hasta 276 pg/ml.

Eliminación

La farmacocinética de inotuzumab ozogamicina está bien caracterizada mediante un modelo bicompartimental con componentes de aclaramiento lineales y dependientes del tiempo. En 234 pacientes con LLA recidivante o refractaria, el aclaramiento de inotuzumab ozogamicina en el estado estacionario fue de 0,0333 l/h y la semivida de eliminación terminal (t_{1/2}) al final del ciclo 4 fue de aproximadamente 12,3 días. Tras la administración de dosis múltiples, se observó una acumulación de inotuzumab ozogamicina de 5,3 veces entre los ciclos 1 y 4.

Basado en un análisis farmacocinético poblacional en 765 pacientes, se encontró que el área de la superficie corporal afecta significativamente a la disposición de inotuzumab ozogamicina. La dosis de inotuzumab ozogamicina se administra en función del área de la superficie corporal (ver sección 4.2).

Farmacocinética en grupos específicos de personas o pacientes

Edad, raza y sexo

Basado en un análisis farmacocinético poblacional, la edad, la raza y el sexo no afectan significativamente a la disposición de inotuzumab ozogamicina.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de inotuzumab ozogamicina en pacientes con insuficiencia hepática.

Según un análisis farmacocinético poblacional en 765 pacientes, el aclaramiento de inotuzumab ozogamicina en pacientes con insuficiencia hepática según se define por el *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG, por sus siglas en inglés) como categoría B1 (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN; N = 133) o B2 (bilirrubina total $>$ 1,0 - 1,5 \times LSN y AST a cualquier nivel, N = 17) fue similar al de los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total/AST \leq LSN; N = 611) (ver sección 4.2). En 3 pacientes con insuficiencia hepática definida por el NCI ODWG como categoría C (bilirrubina total $>$ 1,5 - 3 \times LSN y AST de cualquier nivel) y en 1 paciente con insuficiencia hepática definida por el NCI ODWG como categoría D (bilirrubina total $>$ 3 \times LSN y AST a cualquier nivel), no se observó una reducción en el aclaramiento de inotuzumab ozogamicina.

Insuficiencia renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de inotuzumab ozogamicina en pacientes con insuficiencia renal.

Según un análisis farmacocinético poblacional en 765 pacientes, el aclaramiento de inotuzumab ozogamicina en pacientes con insuficiencia renal leve (Cl_{cr} 60 - 89 ml/min; N = 237), insuficiencia renal moderada (Cl_{cr} 30 - 59 ml/min; N = 122) o insuficiencia renal grave (Cl_{cr} 15 - 29 ml/min; N = 4) fue similar al de los pacientes con función renal normal ($Cl_{cr} \geq$ 90 ml/min; N = 402) (ver sección 4.2). Inotuzumab ozogamicina no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal terminal (ver sección 4.2).

Población pediátrica

A la dosis recomendada para adultos, la exposición media en pacientes pediátricos con LLA (edad \geq 1 y $<$ 18 años) fue un 25 % mayor que la de los adultos. Se desconoce la relevancia clínica del incremento en la exposición.

Electrofisiología cardíaca

La evaluación farmacocinética/farmacodinámica poblacional sugirió una correlación entre el aumento de las concentraciones séricas de inotuzumab ozogamicina y la prolongación de los intervalos QTc en pacientes con LLA y linfoma no hodgkiniano (LNH). La mediana (límite superior del IC del 95%) del cambio en el QTcF a una concentración C_{max} supratrapéutica fue de 3,87 mseg (7,54 mseg).

En un estudio clínico aleatorizado en pacientes con LLA recidivante o refractaria (Estudio 1), se determinaron incrementos máximos en el intervalo QTcF \geq 30 mseg y \geq 60 mseg respecto al valor inicial en 30/162 (19%) y 4/162 (3%) pacientes del grupo de inotuzumab ozogamicina, respectivamente, frente a 18/124 (15%) y 3/124 (2%) pacientes del grupo de la quimioterapia elegida por el investigador, respectivamente. Se observaron incrementos en el intervalo QTcF $>$ 450 mseg y $>$ 500 mseg en 26/162 (16%) pacientes y en ninguno de los pacientes del grupo de inotuzumab ozogamicina frente a 12/124 (10%) y 1/124 (1%) pacientes en el grupo de la quimioterapia elegida por el investigador, respectivamente (ver sección 4.8).

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Toxicidad a dosis repetidas

En animales, los principales órganos diana incluyeron hígado, médula ósea y órganos linfoides con cambios hematológicos relacionados, riñones y sistema nervioso. Otros cambios observados incluidos

efectos sobre los órganos reproductores masculinos y femeninos (ver a continuación) y lesiones preneoplásicas y neoplásicas del hígado (ver a continuación). La mayoría de los efectos fueron reversibles o parcialmente reversibles, excepto los efectos en el hígado y el sistema nervioso. Se desconoce la relevancia de los hallazgos irreversibles en animales para los seres humanos.

Genotoxicidad

Inotuzumab ozogamicina fue clastogénico *in vivo* en la médula ósea de ratones macho. Esto es consistente con la conocida inducción de roturas en el ADN producidas por la calicheamicina. N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida (el agente citotóxico liberado de inotuzumab ozogamicina) fue mutagénico en un ensayo de mutación bacteriana inversa (Ames) *in vitro*.

Potencial carcinogénico

No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con inotuzumab ozogamicina. En los estudios de toxicidad, las ratas desarrollaron hiperplasia de células ovales, focos hepatocelulares alterados y adenomas hepatocelulares en el hígado a aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica en humanos según el AUC. En 1 mono, se detectó un foco de alteración hepatocelular a aproximadamente 3,1 veces la exposición clínica en humanos según el AUC al final del período de administración de 26 semanas. Se desconoce la relevancia de estos hallazgos en animales para los seres humanos.

Toxicidad para la reproducción

La administración de inotuzumab ozogamicina a ratas hembra a la dosis tóxica maternal (aproximadamente, 2,3 veces la exposición clínica en humanos según el AUC) antes del apareamiento y durante la primera semana de gestación, dio como resultado toxicidad embriofetal, incluido el aumento de reabsorciones y la disminución de embriones viables. La dosis tóxica maternal (aproximadamente, 2,3 veces la exposición clínica en humanos según el AUC) también dio lugar a un retraso del crecimiento fetal, incluida la disminución de los pesos fetales y la osificación esquelética retardada. También se produjo un ligero retraso del crecimiento fetal en ratas a, aproximadamente, 0,4 veces la exposición clínica en humanos según el AUC (ver sección 4.6).

Según los datos no clínicos, se considera que inotuzumab ozogamicina tiene el potencial de dañar la función reproductiva y la fertilidad en hombres y mujeres (ver sección 4.6). En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas y monos, los hallazgos en los órganos reproductores femeninos incluyeron atrofia de ovarios, útero, vagina y glándulas mamarias. La concentración sin efecto adverso observado (NOAEL, por sus siglas en inglés) para los efectos en los órganos reproductores femeninos en ratas y monos fue de, aproximadamente, 2,2 y 3,1 veces la exposición clínica en humanos según el AUC, respectivamente. En estudios de toxicidad a dosis repetidas en ratas, los hallazgos en los órganos reproductores masculinos incluyeron degeneración testicular relacionada con hipospermia y atrofia prostática y vesicular seminal. No se ha identificado la NOAEL para los efectos en los órganos reproductores masculinos, que se observaron a, aproximadamente, 0,3 veces la exposición clínica en humanos según el AUC.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Sacarosa
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Trometamol

6.2 Incompatibilidades

En ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Periodo de validez

Vial sin abrir

5 años.

Solución reconstituida

BESPONSA no contiene conservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida se debe utilizar de forma inmediata. Si la solución reconstituida no se puede utilizar de forma inmediata, se puede conservar en nevera hasta 4 horas (entre 2 °C y 8 °C). Proteger de la luz y no congelar.

Solución diluida

La solución diluida se debe utilizar inmediatamente o conservar a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Proteger de la luz y no congelar.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio tipo I, ámbar, con tapón de goma de clorobutilo y cápsula de aluminio con tapa de cierre de tipo *flip-off* con 1 mg de polvo.

Cada envase contiene 1 vial.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Instrucciones para la reconstitución, dilución y administración

Utilizar una técnica aséptica adecuada para procedimientos de reconstitución y dilución. Inotuzumab ozogamicina (que tiene una densidad de 1,02 g/ml a 20 °C) es sensible a la luz y se debe proteger de la luz ultravioleta durante la reconstitución, dilución y administración.

El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución.

Reconstitución

- Calcular la dosis (mg) y el número de viales de BESPONSA requeridos.
- Reconstituir cada vial de 1 mg con 4 ml de agua para preparaciones inyectables, para obtener una solución de un solo uso de 0,25 mg/ml de BESPONSA.
- Mover el vial suavemente en círculos para ayudar a la disolución. No agitar.

- Inspeccionar la solución reconstituida en busca de partículas o decoloración. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente turbia, incolora y prácticamente libre de cuerpos extraños visibles. No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración.
- BESPONSA no contiene conservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente. Si la solución reconstituida no se puede utilizar inmediatamente, se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta un máximo de 4 horas. Proteger de la luz y no congelar.

Dilución

- Calcular el volumen requerido de la solución reconstituida necesaria para obtener la dosis adecuada en función de la superficie corporal del paciente. Extraer esta cantidad del (de los) vial(es) con una jeringa. Proteger de la luz. Desechar cualquier solución reconstituida no utilizada que quede en el vial.
- Añadir la solución reconstituida a un recipiente de perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%), hasta un volumen nominal total de 50 ml. La concentración final debe estar entre 0,01 y 0,1 mg/ml. Proteger de la luz. Se recomienda un recipiente de perfusión de policloruro de vinilo (PVC, por sus siglas en inglés) (con o sin di(2-etilhexil)ftalato [DEHP]), poliolefina (polipropileno y/o polietileno) o acetato de etilenvinilo (EVA, por sus siglas en inglés).
- Invertir suavemente el recipiente de perfusión para mezclar la solución diluida. No agitar.
- La solución diluida se debe utilizar inmediatamente, conservar a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Proteger de la luz y no congelar.

Administración

- Si la solución diluida se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), se debe dejar que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante aproximadamente 1 hora antes de la administración.
- No se requiere la filtración de la solución diluida. Sin embargo, si se filtra la solución diluida, se recomiendan los filtros a base de polietersulfona (PES), polifluoruro de vinilideno (PVDF) o polisulfona hidrofílica (HPS). No utilice filtros hechos de nylon o de mezcla de ésteres de celulosa (MEC).
- Proteger la bolsa intravenosa de la luz utilizando una cubierta que bloquee la luz ultravioleta (es decir, bolsas de color ámbar, marrón oscuro o verde, o papel de aluminio) durante la perfusión. La vía de perfusión no necesita estar protegida de la luz.
- Perfundir la solución diluida durante 1 hora a una velocidad de 50 ml/h a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Proteger de la luz. Se recomiendan vías de perfusión hechas de PVC (con o sin DEHP), poliolefina (polipropileno y/o polietileno) o polibutadieno.

No mezcle BESPONSA ni lo administre en perfusión con otros medicamentos.

La Tabla 8 muestra los tiempos y las condiciones de conservación para la reconstitución, dilución y administración de BESPONSA.

Tabla 8. Tiempos y condiciones de conservación para la solución reconstituida y diluida de BESPONSA

← Tiempo máximo desde la reconstitución hasta el final de la administración ≤ 8 horas ^a →		
Solución reconstituida	Solución diluida	
	Después del inicio de la dilución	Administración
Utilizar la solución reconstituida inmediatamente o después de conservarla en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 4 horas. Proteger de la luz. No congelar.	Utilizar la solución diluida inmediatamente o después de conservarla a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Proteger de la luz. No congelar.	Si la solución diluida se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), llevarla a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante aproximadamente 1 hora antes de la administración. Administrar la solución diluida en perfusión de 1 hora a una velocidad de 50 ml/h a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Proteger de la luz.

^a Con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución.

Eliminación

BESPONSA es para un solo uso.

La eliminación del medicamento no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1200/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 29/junio/2017
Fecha de la última renovación: 16/febrero/2022

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTE RESPONSABLE DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección del fabricante del principio activo biológico

Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC,
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York (NY) 10965
Estados Unidos (USA)

Nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación de los lotes

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

• Informes periódicos de seguridad (IPs)

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos.
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

ENVASE EXTERIOR

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BESPONSA 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión
inotuzumab ozogamicina

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Cada vial contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina.
Tras la reconstitución, cada vial contiene 0,25 mg/ml de inotuzumab ozogamicina.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Sacarosa
Polisorbato 80
Cloruro de sodio
Trometamol

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado para solución para perfusión
1 vial
1 mg

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa tras reconstitución y dilución.
Para un solo uso.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

8. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar en nevera.

No congelar.

Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/17/1200/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lot

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA DE ADMINISTRACIÓN

BESPONSA 1 mg polvo para concentrado
inotuzumab ozogamicina
Vía intravenosa tras reconstitución y dilución.

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

Para un solo uso.

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el usuario

BESPONSA 1 mg polvo para concentrado para solución para perfusión inotuzumab ozogamicina

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es BESPONSA y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de que le administren BESPONSA
3. Cómo se administra BESPONSA
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BESPONSA
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BESPONSA y para qué se utiliza

El principio activo de BESPONSA es inotuzumab ozogamicina. Pertenece a un grupo de medicamentos cuya diana son las células cancerosas. Estos medicamentos se llaman agentes antineoplásicos.

BESPONSA se utiliza para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda. La leucemia linfoblástica aguda es un cáncer de la sangre en el que se tienen demasiados glóbulos blancos. BESPONSA está diseñado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda en pacientes adultos que han utilizado previamente otros tratamientos que han fracasado.

BESPONSA actúa uniéndose a las células con una proteína llamada CD22. Las células de la leucemia linfoblástica tienen esta proteína. Una vez unido a las células de la leucemia linfoblástica, el medicamento libera una sustancia dentro de las células, que interfiere con el ADN de las células y las destruye.

2. Qué necesita saber antes de que le administren BESPONSA

No use BESPONSA

- si es alérgico a inotuzumab ozogamicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si ha padecido anteriormente enfermedad venoclusiva grave confirmada (una afección en la cual los vasos sanguíneos del hígado se dañan y se bloquean por coágulos sanguíneos) o padece enfermedad venoclusiva en la actualidad.
- si padece una enfermedad del hígado grave, por ejemplo, cirrosis (una afección en la cual el hígado no funciona de manera correcta debido a una lesión prolongada), hiperplasia nodular regenerativa (una afección con signos y síntomas de hipertensión portal que puede ser causada por el uso de medicamentos de forma crónica) o hepatitis activa (una enfermedad caracterizada por la inflamación del hígado).

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a recibir BESPONSA si:

- tiene antecedentes de problemas o enfermedades del hígado, o si tiene signos y síntomas de una enfermedad grave llamada enfermedad venoclusiva hepática, una afección en la que los vasos sanguíneos del hígado se dañan y se bloquean por coágulos de sangre. La enfermedad venoclusiva puede ser mortal y está relacionada con un rápido aumento de peso, dolor en el lado superior derecho del abdomen (tripa), aumento del tamaño del hígado, acumulación de líquido que causa hinchazón en el abdomen y análisis de sangre con bilirrubina y/o enzimas del hígado elevadas (que pueden dar lugar a un color amarillento de la piel y los ojos). Esta afección se puede producir durante el tratamiento con BESPONSA o tras el tratamiento posterior de trasplante de células madre. El trasplante de células madre es una operación para trasplantar las células madre (células que se convierten en nuevas células sanguíneas) de otra persona en su torrente sanguíneo. Esta operación se puede realizar si su enfermedad responde completamente al tratamiento
- tiene signos o síntomas de un número bajo de células sanguíneas conocidas como neutrófilos (a veces acompañados de fiebre), glóbulos rojos, glóbulos blancos, linfocitos o un número bajo de componentes sanguíneos conocidos como plaquetas; estos signos y síntomas incluyen el desarrollo de una infección o fiebre, hematomas con facilidad o hemorragias frecuentes en la nariz
- experimenta signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, como fiebre y escalofríos o problemas para respirar durante o poco después de la perfusión de BESPONSA
- experimenta signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral, que puede estar relacionado con síntomas en el estómago e intestino (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), corazón (por ejemplo, cambios en el ritmo cardíaco), riñones (por ejemplo, disminución de la orina, sangre en la orina) y nervios y músculos (por ejemplo, espasmos musculares, debilidad, calambres) durante o poco después de la perfusión de BESPONSA
- tiene antecedentes o tendencia a la prolongación del intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir ritmos cardíacos irregulares graves), está tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o tiene niveles anormales de electrolitos (por ejemplo, calcio, magnesio, potasio)
- tiene elevaciones de las enzimas amilasa o lipasa que pueden ser un signo de problemas con su páncreas o hígado, y la vesícula biliar o las vías biliares.

Informe inmediatamente a su médico, farmacéutico o enfermero si se queda embarazada durante el periodo de tratamiento con BESPONSA y hasta 8 meses después de finalizar el tratamiento.

Su médico realizará análisis de sangre periódicos para controlar su recuento sanguíneo durante el tratamiento con BESPONSA. Ver también sección 4.

Durante el tratamiento, especialmente en los primeros días después de comenzar el tratamiento, su recuento de leucocitos (glóbulos blancos) puede disminuir gravemente (neutropenia) y puede ir acompañado de fiebre (neutropenia febril).

Durante el tratamiento, especialmente en los primeros días después de comenzar el tratamiento, puede tener elevadas las enzimas del hígado. Su médico realizará análisis de sangre periódicos para controlar sus enzimas del hígado durante el tratamiento con BESPONSA.

El tratamiento con BESPONSA puede prolongar el intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede provocar ritmos cardíacos irregulares graves). Su médico le hará un electrocardiograma (ECG) y análisis de sangre para medir los electrolitos (por ej., calcio, magnesio, potasio) antes de la primera dosis de BESPONSA, y los repetirá durante el tratamiento. Ver también sección 4.

Su médico también controlará los signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral tras la administración de BESPONSA. Ver también sección 4.

Niños y adolescentes

BESPONSA no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, ya que se dispone de datos limitados en esta población.

Otros medicamentos y BESPONSA

Informe a su médico o farmacéutico si está tomando, ha tomado recientemente o pudiera tener que tomar cualquier otro medicamento. Esto incluye los medicamentos obtenidos sin receta médica y fitoterapia (hierbas medicinales).

Embarazo, lactancia y fertilidad

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción

Evite quedarse embarazada o concebir un hijo. Las mujeres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 8 meses después de la dosis final. Los hombres deben usar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y durante al menos 5 meses después de la dosis final del tratamiento.

Embarazo

Se desconocen los efectos de BESPONSA en mujeres embarazadas, pero de acuerdo con su mecanismo de acción, BESPONSA puede dañar al feto. No use BESPONSA durante el embarazo salvo que su médico considere que es el mejor medicamento para usted.

Contacte con su médico de forma inmediata si usted o su pareja se queda embarazada durante el periodo de tratamiento con este medicamento.

Fertilidad

Los hombres y las mujeres deben buscar información sobre la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

Lactancia

Si necesita tratamiento con BESPONSA, debe interrumpir la lactancia durante el tratamiento y durante al menos 2 meses después del tratamiento. Consulte a su médico.

Conducción y uso de máquinas

Si se siente anormalmente cansado (este es un efecto adverso muy frecuente de BESPONSA), no debe conducir ni utilizar máquinas.

BESPONSA contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 1 mg de inotuzumab ozogamicina; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo se administra BESPONSA

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cómo se administra BESPONSA

- Su médico decidirá la dosis correcta.
- Un médico o enfermero le administrará BESPONSA a través de un goteo en una vena (perfusión intravenosa) que tendrá una duración de 1 hora.
- Cada dosis se administra semanalmente y cada ciclo de tratamiento consta de 3 dosis.
- Si el medicamento funciona bien y va a recibir un trasplante de células madre (ver sección 2), puede recibir 2 ciclos o un máximo de 3 ciclos de tratamiento.
- Si el medicamento funciona bien, pero no va a recibir un trasplante de células madre (ver sección 2), puede recibir hasta un máximo de 6 ciclos de tratamiento.
- Si no responde al medicamento al cabo de 3 ciclos, se suspenderá el tratamiento.
- Su médico puede cambiar la dosis, interrumpir o suspender completamente el tratamiento con BESPONSA si sufre ciertos efectos adversos.
- Su médico puede reducir la dosis según su respuesta al tratamiento.
- Su médico le hará análisis de sangre durante el tratamiento para detectar efectos adversos y comprobar la respuesta al tratamiento.

Si tiene cualquier otra duda sobre el uso de este medicamento, pregunte a su médico, farmacéutico o enfermero.

Medicamentos administrados antes del tratamiento con BESPONSA

Antes del tratamiento con BESPONSA, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para reducir las reacciones a la perfusión y otros posibles efectos adversos. Estos medicamentos pueden ser corticosteroides (por ejemplo, dexametasona), antipiréticos (medicamentos para reducir la fiebre) y antihistamínicos (medicamentos para reducir las reacciones alérgicas).

Antes de su tratamiento con BESPONSA, se le pueden administrar medicamentos e hidratación para prevenir el síndrome de lisis tumoral. El síndrome de lisis tumoral está relacionado con una serie de síntomas en el estómago e intestino (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), corazón (por ejemplo, cambios en el ritmo cardíaco), riñón (por ejemplo, disminución de la orina, sangre en la orina), y nervios y músculos (por ejemplo, espasmos musculares, debilidad, calambres).

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser muy graves.

Informe a su médico de forma inmediata si tiene signos y síntomas de alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- reacciones relacionadas con la perfusión (ver sección 2); los signos y síntomas incluyen fiebre y escalofríos durante o poco después de la perfusión con BESPONSA.
- enfermedad venoclusiva hepática (ver sección 2); los signos y síntomas incluyen rápido aumento de peso, dolor en el lado superior derecho del abdomen, aumento del tamaño del hígado, acumulación de líquido que causa hinchazón en el abdomen y elevación de la bilirrubina y/o enzimas del hígado (que pueden dar lugar a un color amarillento de la piel y los ojos).
- un número bajo de células sanguíneas conocidas como neutrófilos (a veces acompañado de fiebre), glóbulos rojos, glóbulos blancos, linfocitos o un número bajo de componentes de la sangre conocidos como plaquetas (ver sección 2); los signos y síntomas incluyen el desarrollo de una infección o fiebre, hematomas con facilidad o hemorragias frecuentes en la nariz.
- síndrome de lisis tumoral (ver sección 2); que puede estar relacionado con síntomas en el estómago e intestino (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), corazón (por ejemplo, cambios en

el ritmo cardiaco), riñones (por ejemplo, disminución de la orina, sangre en la orina) y nervios y músculos (por ejemplo, espasmos musculares, debilidad, calambres).

- prolongación del intervalo QT (ver sección 2); los signos y síntomas incluyen un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir ritmos cardiacos irregulares graves. Informe a su médico si tiene síntomas tales como vértigos, mareo o desmayo.

Otros efectos adversos pueden incluir:

Muy frecuentes: pueden afectar a más de 1 de cada 10 personas

- infecciones
- número reducido de glóbulos blancos que puede dar lugar a debilidad general y favorecer el desarrollo de infecciones
- número reducido de linfocitos (un tipo de glóbulos blancos) que puede favorecer el desarrollo de infecciones
- número reducido de glóbulos rojos que puede dar lugar a fatiga y falta de aire
- apetito disminuido
- dolor de cabeza
- sangrado
- dolor en el abdomen
- vómitos
- diarrea
- náuseas
- inflamación de la boca
- estreñimiento
- nivel de bilirrubina aumentado que puede dar lugar a un color amarillento en la piel, ojos y otros tejidos
- fiebre
- escalofríos
- cansancio
- altos niveles en sangre de enzimas del hígado (que pueden indicar lesiones en el hígado)

Frecuentes: pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas

- reducción del número de varios tipos de células sanguíneas
- exceso de ácido úrico en sangre
- acumulación excesiva de líquido en el abdomen
- inflamación del abdomen
- cambios en el ritmo cardiaco (pueden aparecer en el electrocardiograma)
- niveles en sangre anormalmente altos de amilasa (una enzima necesaria para la digestión y la conversión del almidón en azúcares)
- niveles en sangre anormalmente altos de lipasa (una enzima necesaria para procesar la grasa en la dieta)
- hipersensibilidad

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BESPONSA

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta del vial y en el envase después de EXP. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Vial sin abrir

- Conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C).
- Conservar en el envase original para protegerlo de la luz.
- No congelar.

Solución reconstituida

- Utilizar inmediatamente o conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 4 horas.
- Proteger de la luz.
- No congelar.

Solución diluida

- Utilizar inmediatamente o conservar a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución.
- Proteger de la luz.
- No congelar.

Inspeccione este medicamento en busca de partículas o decoloración antes de la administración. No utilice este medicamento si observa partículas o decoloración.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BESPONSA

- El principio activo es inotuzumab ozogamicina. Cada vial contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina. Tras la reconstitución, 1 ml de solución contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.
- Los demás componentes son sacarosa, polisorbato 80, cloruro de sodio y trometamol (ver sección 2).

Aspecto del producto y contenido del envase

BESPONSA es un polvo para concentrado para solución para perfusión (polvo para concentrado).

Cada envase de BESPONSA contiene:

- Un vial de vidrio con pasta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

Titular de la autorización de comercialización

Pfizer Europe MA EEIG
Boulevard de la Plaine 17
1050 Bruxelles
Bélgica

Responsable de la fabricación

Pfizer Service Company BV
Hermeslaan 11
1932 Zaventem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

Belgique/België/Belgien
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer NV/SA
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000

България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон
България
Тел.: +359 2 970 4333

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00

Česká republika
Pfizer, spol. s r.o.
Tel: +420 283 004 111

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)800 63 34 636

Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500

Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0

Ελλάδα
Pfizer Ελλάς Α.Ε.
Τηλ: +30 210 6785 800

Polska
Pfizer Polska Sp. z o.o.
Tel: +48 22 335 61 00

España
Pfizer, S.L.
Tel: +34 91 490 99 00

Portugal
Laboratórios Pfizer, Lda.
Tel: +351 21 423 5500

France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40

România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

Hrvatska

Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Ireland

Pfizer Healthcare Ireland
Tel: 1800 633 363 (toll free)
+44 (0)1304 616161

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Italia

Pfizer S.r.l.
Tel: +39 06 33 18 21

Κύπρος

Pfizer Ελλάς A.E. (Cyprus Branch)
Τηλ: +357 22 817690

Latvija

Pfizer Luxembourg SARL filiāle Latvijā
Tel: + 371 670 35 775

Slovenija

Pfizer Luxembourg SARL
Pfizer, podružnica za svetovanje s področja
farmacevtske dejavnosti, Ljubljana
Tel: + 386 (0)1 52 11 400

Slovenská republika

Pfizer Luxembourg SARL, organizačná zložka
Tel: + 421 2 3355 5500

Suomi/Finland

Pfizer Oy
Puh/Tel: +358 (0)9 43 00 40

Sverige

Pfizer AB
Tel: +46 (0)8 550-520 00

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Fecha de la última revisión de este prospecto:**Otras fuentes de información**

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu/>. También existen enlaces a otras páginas web sobre enfermedades raras y medicamentos huérfanos.

En la página web de la Agencia Europea de Medicamentos puede encontrarse este prospecto en todas las lenguas de la Unión Europea/Espacio Económico Europeo.

Esta información está destinada únicamente a profesionales sanitarios. Consulte la información completa sobre dosis y modificaciones de la dosis en la Ficha Técnica.

Forma de administración

BESPONSA se administra por vía intravenosa. La perfusión se debe administrar durante 1 hora.

No administre BESPONSA en inyección intravenosa rápida o en bolo.

BESPONSA se debe reconstituir y diluir antes de su administración.

BESPONSA se debe administrar en ciclos de 3 a 4 semanas.

Para los pacientes que se vayan a someter a un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una RC/RCi y negatividad de EMR después de 2 ciclos. Para los pacientes que no se vayan a someter a un TCMH, se pueden administrar hasta un máximo de 6 ciclos.

Los pacientes que no alcancen una RC/RCi al cabo de 3 ciclos deben interrumpir el tratamiento (ver sección 4.2 de la Ficha Técnica).

La tabla que aparece a continuación muestra las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero se puede extender hasta 4 semanas si el paciente alcanza una RC o RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada es de 1,5 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una RC/RCi o de 1,8 mg/m² por ciclo administrados en 3 dosis divididas entre los días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que no alcancen una RC/RCi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Pauta posológica para el ciclo 1 y los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8^a	Día 15^a
Pauta posológica para el ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^b		
Pauta posológica para los ciclos posteriores dependiendo de la respuesta al tratamiento			
Pacientes que han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		
Pacientes que no han alcanzado una RC^c o RCi^d:			
Dosis (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^e		

Abreviaturas: RAN = recuento absoluto de neutrófilos; RC = remisión completa; RCi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

^a +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis).

^b En pacientes que alcancen una RC/RCi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo se puede extender a 28 días (es decir, intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21).

^c RC se definió como < 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación completa de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ y RAN $\geq 1 \times 10^9/l$) y remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^d RCi se definió como < 5% de linfoblastos en la médula ósea y ausencia de linfoblastos leucémicos de sangre periférica, recuperación parcial de recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ y/o RAN $< 1 \times 10^9/l$) y la remisión de cualquier enfermedad extramedular.

^e Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del día 21.

Instrucciones para la reconstitución, dilución y administración

Utilizar una técnica aséptica adecuada para procedimientos de reconstitución y dilución. Inotuzumab ozogamicina (que tiene una densidad de 1,02 g/ml a 20 °C) es sensible a la luz y se debe proteger de la luz ultravioleta durante la reconstitución, dilución y administración.

El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución.

Reconstitución:

- Calcular la dosis (mg) y el número de viales de BESPONSA requeridos.
- Reconstituir cada vial de 1 mg con 4 ml de agua para preparaciones inyectables, para obtener una solución de un solo uso de 0,25 mg/ml de BESPONSA.

- Mover el vial suavemente en círculos para ayudar a la disolución. No agitar.
- Inspeccionar la solución reconstituida en busca de partículas o decoloración. La solución reconstituida debe ser transparente o ligeramente turbia, incolora y prácticamente libre de sustancias extrañas visibles. No usar si se observan partículas o decoloración.
- BESPONSA no contiene conservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida se debe utilizar de forma inmediata. Si la solución reconstituida no se puede utilizar inmediatamente, se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta un máximo de 4 horas. Proteger de la luz y no congelar.

Dilución:

- Calcular el volumen requerido de la solución reconstituida necesaria para obtener la dosis adecuada en función de la superficie corporal del paciente. Extraer esta cantidad del (de los) vial(es) con una jeringa. Proteger de la luz. Desechar cualquier solución reconstituida no utilizada que quede en el vial.
- Añadir la solución reconstituida a un recipiente de perfusión con solución inyectable de cloruro de sodio de 9 mg/ml (0,9%), hasta un volumen nominal total de 50 ml. La concentración final debe estar entre 0,01 y 0,1 mg/ml. Proteger de la luz. Se recomienda un recipiente de perfusión hecho de policloruro de vinilo (PVC, por sus siglas en inglés) (con o sin di(2-etilhexil)ftalato [DEHP]), poliolefina (polipropileno y/o polietileno) o acetato de etilvinilo (EVA, por sus siglas en inglés).
- Invertir suavemente el recipiente de perfusión para mezclar la solución diluida. No agitar.
- La solución diluida se debe utilizar inmediatamente, o conservar a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser de ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Proteger de la luz y no congelar.

Administración:

- Si la solución diluida se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), se debe dejar que alcance la temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante aproximadamente 1 hora antes de la administración.
- No se requiere la filtración de la solución diluida. Sin embargo, si se filtra la solución diluida, se recomiendan los filtros a base de polietersulfona (PES), polifluoruro de vinilideno (PVDF) o polisulfona hidrofílica (HPS, por sus siglas en inglés). No utilice filtros hechos de nylon o de mezcla de ésteres de celulosa (MEC).
- Proteger de la luz la bolsa para uso intravenoso con una cubierta que bloquee la luz ultravioleta (es decir, bolsas de color ámbar, marrón oscuro o verde, o papel de aluminio) durante la perfusión. La vía de perfusión no necesita estar protegida de la luz.
- Perfundir la solución diluida durante 1 hora a una velocidad de 50 ml/h a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Proteger de la luz. Se recomiendan vías de perfusión hechas de PVC (con o sin DEHP), poliolefina (polipropileno y/o polietileno) o polibutadieno.

No mezcle BESPONSA ni lo administre en perfusión con otros medicamentos.

A continuación, se muestran los tiempos y las condiciones de conservación para la reconstitución, dilución y administración de BESPONSA.

Tiempos y condiciones de almacenamiento para la solución reconstituida y diluida de BESPONSA

← Tiempo máximo desde la reconstitución hasta el final de la administración ≤ 8 horas ^a →		
Solución reconstituida	Solución diluida	
	Después del inicio de la dilución	Administración
Utilizar la solución reconstituida inmediatamente o después de conservarla en nevera (entre 2 °C y 8 °C) durante un máximo de 4 horas. Proteger de la luz. No congelar.	Utilizar la solución diluida inmediatamente o después de conservarla a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Proteger de la luz. No congelar.	Si la solución diluida se conserva en nevera (entre 2 °C y 8 °C), llevarla a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) durante aproximadamente 1 hora antes de la administración. Administrar la solución diluida en perfusión de 1 hora a una velocidad de 50 ml/h a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C). Proteger de la luz.

^a Con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución.

Condiciones de almacenamiento y periodo de validez

Viales sin abrir

5 años.

Solución reconstituida

BESPONSA no contiene conservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida se debe utilizar inmediatamente. Si la solución reconstituida no se puede utilizar inmediatamente, se puede conservar en nevera (entre 2 °C y 8 °C) hasta un máximo de 4 horas. Proteger de la luz y no congelar.

Solución diluida

La solución diluida se debe utilizar inmediatamente o conservar a temperatura ambiente (entre 20 °C y 25 °C) o en nevera (entre 2 °C y 8 °C). El tiempo máximo transcurrido desde la reconstitución hasta el final de la administración debe ser ≤ 8 horas, con ≤ 4 horas entre la reconstitución y la dilución. Proteger de la luz y no congelar.