

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL
BESPONSA® Liofilizado para concentrado para Perfusión 1 mg
(Inotuzumab Ozogamicina)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

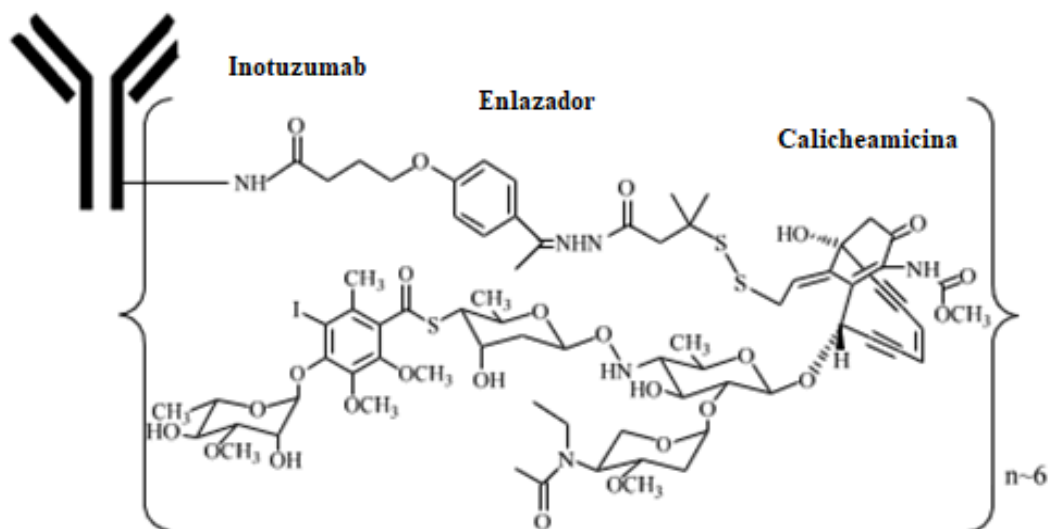
BESPONSA® Liofilizado para concentrado para Perfusión 1 mg.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina.

Después de la reconstitución (consultar la Sección 6.6), 1 mL de la solución contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.

Para conocer la lista completa de los excipientes, consultar la Sección 6.1. Estructura química:



Inotuzumab ozogamicina es un conjugado medicamento-anticuerpo (ADC, por sus siglas en ingles [Antibody-Drug Conjugate]) contra el CD22 que consta de 3 componentes: 1) el anticuerpo kappa inmunoglobulina de clase G, subtipo 4 (IgG4), humanizado recombinante inotuzumab, específico para el CD22 humano, 2) N-acetil-gamma-calicheamicina que provoca rupturas de ADN bicatenario y 3) un enlazador escindible en ácido compuesto del producto de condensación de ácido 4-(4'-acetilfenoxi)-butírico (AcBut) y 3-metil-3-mercaptobutano-hidrazida (conocida también como dimetilhidrazida) que une de manera covalente la N-acetil-gamma-calicheamicina a inotuzumab.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado de solución para perfusión.

LLD_CDSv7.0_23May2023_Chi_v1.0

Pasta o polvo liofilizado de color blanco a blanquecino.

4. PARTICULARIDADES CLINICAS

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 tirosinaquinasa (ITQ).

4.2 Dosis y método 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 (consultar la sección 5.1).

En el caso de los pacientes con linfoblastos circulantes, antes de la administración de la primera dosis, se recomienda la realización de una citorreducción con una combinación de hidroxiaurea, esteroides y/o vincristina hasta llegar a un recuento de linfoblastos en la sangre periférica de $\leq 10.000/\text{mm}^3$.

Se recomienda la medicación previa con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación (consultar la 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 (consultar la sección 4.4).

Se debe observar a los pacientes durante y por un período mínimo de 1 hora después de la finalización de la perfusión, a fin de detectar la presencia de síntomas de reacciones relacionadas con la perfusión (consultar la Sección 4.4).

Posología

Administre inotuzumab ozogamicina en ciclos de 3 a 4 semanas.

En el caso de los pacientes que se someterán a un trasplante de células precursoras hematopoyéticas (HSCT, por sus siglas en inglés [Hematopoietic stem cell transplant]) la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos. Se debe considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una remisión completa (CR, por sus siglas en inglés [Complete remission]) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi, por sus siglas en inglés [Complete remission with incomplete hematology recovery]) y negatividad para enfermedad mínima residual (MRD, por sus siglas en inglés [Minimal residual disease]) después de 2 ciclos (consultar la Sección 4.4).

En el caso de los pacientes que no se someterán a una HSCT, se pueden administrar ciclos adicionales de tratamientos, hasta un máximo de 6 ciclos.

Todo paciente que no alcance una CR o una CRi en el plazo de 3 ciclos debe interrumpir el tratamiento.

En la Tabla 1, se muestran las pautas posológicas recomendadas.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²). Si bien el Ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, puede extenderse a 4 semanas si el paciente alcanza una CR o una CRi y/o para recuperarse de la toxicidad.

Para los ciclos subsiguientes, la dosis total recomendada de inotuzumab ozogamicina es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrados en 3 dosis divididas los Días 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) para los pacientes que alcancen una CR o una CRi, o bien de 1,8 mg/m² por ciclo administrado en 3 dosis divididas los Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) en el caso de los pacientes que no alcancen una CR o una CRi. Los ciclos subsiguientes tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 1. Régimen de dosificación para el Ciclo 1 y los ciclos subsiguientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8 ^a	Día 15 ^a
Régimen de dosificación para el Ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	21 días ^c		
Régimen de dosificación para los ciclos subsiguientes de acuerdo con la respuesta al tratamiento			
Pacientes que alcanzan una CR^d o una CRi^e:			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,5	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^f		
Pacientes que no alcanzaron una CR^c o una CRi^d:			
Dosis (mg/m ²) ^b	0,8	0,5	0,5
Duración del ciclo	28 días ^f		

Abreviaturas: CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.

- a +/- 2 días (debe mantenerse un mínimo de 6 días entre las dosis).
- b La dosis se determina en función del área de superficie corporal del paciente (m^2).
- c En el caso de los pacientes que alcancen una CR o una CRi y/o para que se recuperen de la toxicidad, la duración del ciclo puede extenderse hasta un máximo de 28 días (es decir, un intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21).
- d La CR se define como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación total de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y recuentos absolutos de neutrófilos [Absolute neutrophil counts, ANC] $\geq 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extramedular.
- e La CRi se define como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación incompleta de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y/o ANC $< 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extramedular.
- f Intervalo sin tratamiento de 7 días a partir del Día 21.

Modificaciones de la dosis

Es posible que se deba modificar la dosis de inotuzumab ozogamicina según la seguridad y tolerabilidad individual de los pacientes (consultar la Sección 4.4). Es posible que el manejo terapéutico de algunas reacciones adversas al fármaco requiera de interrupciones de la dosificación y/o reducciones de la dosis, o bien de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina (consultar las Secciones 4.4 y 4.8). Si se reduce la dosis debido a la toxicidad relacionada con inotuzumab ozogamicina, no se debe volver a aumentar la dosis.

En las Tablas 2 y 3, se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis en el caso de presencia de toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. Si bien no es necesario interrumpir las dosis de inotuzumab ozogamicina en el plazo de un ciclo de tratamiento (es decir, Días 8 y/o 15) debido a la presencia de neutropenia o trombocitopenia, se recomienda hacerlo en el caso de toxicidades no hematológicas.

Tabla 2. Modificaciones de la dosis por presencia de toxicidades hematológicas

Toxicidad hematológica	Modificación(es) de la dosis
Si antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina:	
ANC fue $\geq 1 \times 10^9/L$	Si el ANC disminuye, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que el ANC alcance un valor $\geq 1 \times 10^9/L$.
El recuento de plaquetas fue $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que el recuento alcance un valor $\geq 50 \times 10^9/L^a$.

El ANC fue $<1 \times 10^9/L$ y/o el recuento de plaquetas fue $<50 \times 10^9/L^a$	Si el ANC y/o el recuento de plaquetas disminuyen, se debe interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta que se produzca, al menos, una de las siguientes situaciones: - El ANC y el recuento de plaquetas alcanzan, al menos, los niveles iniciales del ciclo anterior. - El ANC alcanza $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas alcanza $\geq 50 \times 10^9/L^a$, o - Mejora o estabilización de la enfermedad (basada en la evaluación de médula ósea más reciente) y se considera que la disminución del ANC y del recuento de plaquetas se debe a la enfermedad subyacente (no se considera que la toxicidad esté relacionada con inotuzumab ozogamicina).
--	--

Abreviatura: ANC = recuento absoluto de neutrófilos.

a El recuento de plaquetas empleado para fines de dosificación debe ser independiente de la transfusión de sangre.

Tabla 3. Modificaciones de la dosis por presencia de toxicidades no hematológicas

Toxicidad no hematológica	Modificación(es) de la dosis
EVO/SOS u otra toxicidad hepática severa	Interrupción permanente del tratamiento (consultar la Sección 4.4).
Bilirrubina total $>1,5 \times LSN$ y AST/ALT $>2,5 \times LSN$	Se debe interrumpir la dosificación hasta que se alcance un valor de bilirrubina total $\leq 1,5 \times LSN$ y de AST/ALT $\leq 2,5 \times LSN$ antes de cada dosis, salvo que se deba al síndrome de Gilbert o a la presencia de hemólisis. Se debe interrumpir el tratamiento permanentemente si la bilirrubina total alcanza un valor $\leq 1,5 \times LSN$ o si AST/ALT no alcanza un valor $\leq 2,5 \times LSN$ (consultar la Sección 4.4).
Reacción relacionada con la perfusión	Se debe interrumpir la perfusión e iniciar el manejo terapéutico médico correspondiente. Según la severidad de la reacción relacionada con la perfusión se debe tener en cuenta la opción de interrumpir la perfusión o de administrar corticosteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la perfusión severas o potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente (consultar la Sección 4.4).
Toxicidad no hematológica de grado $\geq 2^a$ (relacionada con la administración de inotuzumab ozogamicina)	Se debe interrumpir el tratamiento hasta alcanzar el grado 1 o el grado previo al tratamiento antes de cada dosis.

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

a Grado de severidad de acuerdo con la versión 3.0 de los Criterios Comunes de Terminología para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI CTCAE) de Estados Unidos.

En la Tabla 4, se muestran los lineamientos para la modificación de la dosis según la duración de las interrupciones de la dosificación debido a la presencia de toxicidad.

Tabla 4. Modificaciones de la dosis según la duración de la interrupción de la dosificación debido a la presencia de toxicidad

Duración de la interrupción de la dosificación debido a la presencia de toxicidad	Modificación(es) de la dosis
<7 días (en el plazo de un ciclo)	Se debe interrumpir la próxima dosis (debe mantenerse un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥7 días	Se debe omitir la próxima dosis dentro del ciclo.
≥14 días	Una vez que se alcance la recuperación adecuada, se debe disminuir la dosis total en un 25% para el ciclo subsiguiente. Si deben realizarse otras modificaciones a la dosis, se debe reducir la cantidad de dosis a 2 por ciclo para los ciclos subsiguientes. Si no se tolera la disminución del 25% en la dosis total seguida de la disminución a 2 dosis por ciclo, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.
>28 días	Se debe tener en cuenta la opción de interrumpir el tratamiento de manera permanente.

Poblaciones Especiales

Pacientes adultos mayores

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial en función de la edad (consultar la Sección 5.2).

Deterioro hepático

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial en pacientes con deterioro hepático definido por un valor de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ el límite superior normal (LSN) y un valor de aspartato aminotransferasa (AST)/alanina aminotransferasa (ALT) $\leq 2,5 \times$ LSN (consultar la Sección 5.2). La información disponible sobre la seguridad en pacientes con una bilirrubina total $> 1,5 \times$ LSN y un valor de AST/ALT $> 2,5 \times$ LSN antes de la dosificación es limitada. Se debe interrumpir la dosificación hasta que se alcance un valor de bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ LSN y de AST/ALT $\leq 2,5 \times$ LSN antes de cada dosis, salvo que se deba al síndrome de Gilbert o a la presencia de hemólisis. Se debe interrumpir el tratamiento permanentemente si la bilirrubina total no alcanza un valor $\leq 1,5 \times$ LSN o si AST/ALT no alcanza un valor $\leq 2,5 \times$ LSN (consultar la Tabla 3 y la Sección 4.4).

Deterioro renal

No es necesario realizar ningún ajuste a la dosis inicial en pacientes con deterioro renal leve, moderado o grave (depuración de creatinina [CLcr] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min o 15-29 mL/min,

respectivamente) (consultar la Sección 5.2). No se han estudiado la seguridad ni la eficacia de inotuzumab ozogamicina en pacientes con nefropatía terminal.

Población pediátrica

Todavía no se han establecido la seguridad y la eficacia de inotuzumab ozogamicina en la población pediátrica (<18 años). Los datos actualmente disponibles se describen en las secciones 5.1 y 5.2, pero no se puede hacer ninguna recomendación sobre la posología.

Método de administración

Inotuzumab ozogamicina es para la administración intravenosa. La perfusión debe administrarse durante 1 hora.

No se debe administrar inotuzumab ozogamicina como una inyección en bolo o rápida por vía intravenosa.

Inotuzumab ozogamicina se debe reconstituir y diluir antes de la administración.

Para obtener instrucciones sobre la reconstitución y dilución de inotuzumab ozogamicina antes de su administración, consultar la 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 uso

Hepatotoxicidad, incluidos enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal (EVO/SOS)

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se informó la presencia de hepatotoxicidad, incluidos casos de EVO/SOS severos, potencialmente mortales y, a veces, mortales, además de aumentos en las pruebas hepáticas (consultar la Sección 4.8).

Se informó EVO/SOS en 23/164 (14%) pacientes durante o después del tratamiento, o después de un HSCT después de completarse el tratamiento. Se produjeron resultados anómalos en las pruebas hepáticas de AST, ALT y bilirrubina total de grados 3 y 4 en 7/160 (4%), 7/161 (4%) y 8/161 (5%) pacientes, respectivamente.

Entre los 164 pacientes sometidos a tratamiento, se informó EVO/SOS en 5/164 (3%) pacientes durante la terapia del estudio o en el seguimiento sin un HSCT interviniente. Entre los 79 pacientes

que se sometieron a un HSCT subsiguiente (8 de los cuales recibieron tratamiento de rescate adicional después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina antes de someterse al HSCT), se informó EVO/SOS en 18/79 (23%) pacientes. Cinco de los 18 eventos de EVO/SOS que ocurrieron posterior al HSCT fueron mortales (consultar la Sección 5.1).

Se informó EVO/SOS hasta 56 días después de la dosis final durante el tratamiento o durante el seguimiento sin un HSCT interviniente. La mediana de tiempo desde el HSCT hasta la aparición de EVO/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días).

Algunos pacientes pueden estar en mayor riesgo de desarrollar EVO/SOS.

Los pacientes que han presentado EVO/SOS anteriormente o que presentan una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa) pueden correr un mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática, incluido el desarrollo de EVO/SOS después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Es posible que exista una relación entre HSCT previo y un mayor riesgo de EVO/SOS. De los 5 pacientes que presentaron EVO/SOS durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina pero sin un HSCT interviniente, 2 pacientes también se habían sometido a un HSCT antes del tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Entre los pacientes que se sometieron al HSCT, se informó EVO/SOS después del HSCT que siguió al tratamiento con inotuzumab ozogamicina en 5/11 (46%) pacientes que se sometieron a un HSCT tanto antes como después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina y 13/68 (19%) pacientes que solo recibieron un HSCT después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina.

Entre los pacientes que se someten a un HSCT, el uso de regímenes de acondicionamiento de HSCT que contienen 2 agentes alquilantes y el último nivel de bilirrubina total \geq LSN antes del HSCT de seguimiento se relacionan significativamente con un mayor riesgo de EVO/SOS después del HSCT. Entre otros factores que también pueden tener relación con un mayor riesgo de EVO/SOS después del HSCT se encuentran edad avanzada, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, líneas posteriores de rescate y una mayor cantidad de ciclos de tratamiento.

Debido al riesgo de EVO/SOS, en especial después de un HSCT, se debe monitorear detenidamente a los pacientes para detectar la presencia de signos y síntomas de EVO/SOS. Estos pueden incluir elevaciones en la bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido del peso y ascitis. Es posible que monitorear solamente la bilirrubina total no permita identificar a todos los pacientes con riesgo de EVO/SOS. En todos los pacientes, se deben monitorear las pruebas hepáticas, donde se incluyen ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de inotuzumab ozogamicina. En el caso de los pacientes con alteraciones en los resultados de las pruebas hepáticas, se recomienda un monitoreo más frecuente de las pruebas hepáticas y de los signos y síntomas clínicos de hepatotoxicidad. En el caso de los pacientes que se someten a un HSCT, se deben monitorear detenidamente las pruebas hepáticas durante el primer mes luego del HSCT y, en lo sucesivo, con menos frecuencia de acuerdo con la práctica médica estándar.

El aumento de las pruebas hepáticas puede requerir la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina (consultar la Sección 4.2).

Se recomienda considerar cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes que han presentado EVO/SOS anteriormente o a pacientes con una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa). Si se trata a estos pacientes con inotuzumab ozogamicina, se recomienda monitorear cuidadosamente los signos y síntomas de EVO/SOS y suspender permanentemente el tratamiento si se produce EVO/SOS (consultar la Sección 4.2).

Debe prestarse especial atención al administrar inotuzumab ozogamicina a pacientes mayores, que se han realizado un HSCT anterior y que están en líneas posteriores de rescate o que tienen antecedentes anteriores de enfermedad hepática y/o hepatitis. Debido al riesgo de EVO, en los pacientes que se someterán a un HSCT, la duración recomendada del tratamiento con inotuzumab ozogamicina es de 2 ciclos; se debe considerar realizar un tercer ciclo en los pacientes que no alcancen una CR o una CRi y negatividad para MRD después de 2 ciclos (consultar la Sección 4.2). Se debe evitar la administración de regímenes de acondicionamiento para HSCT con 2 agentes alquilantes.

Debe interrumpirse permanentemente el tratamiento si se produce EVO/SOS (consultar la Sección 4.2). Si se presenta EVO/SOS severos, se debe tratar a los pacientes según la práctica médica estándar.

Mielosupresión/citopenias

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se informó neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales (consultar la Sección 4.8).

Se informó trombocitopenia y neutropenia en 83/164 (51%) y 81/164 (49%) pacientes, respectivamente. Se informaron trombocitopenia y neutropenia de grado 3 en 23/164 (14%) pacientes y 33/164 (20%) pacientes, respectivamente. Se informaron trombocitopenia y neutropenia de grado 4 en 46/164 (28%) pacientes y 45/164 (27%) pacientes, respectivamente. Se informó neutropenia febril, que es potencialmente mortal en 43/164 (26%) pacientes.

Se informaron complicaciones asociadas a la neutropenia y a la trombocitopenia (incluidas infecciones y eventos de sangrado/hemorrágicos, respectivamente) en algunos pacientes (consultar la Sección 4.8).

Se informaron infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales o mortales, en 79/164 (48%) pacientes. Se informaron infecciones mortales, incluidas neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico y sepsis por pseudomona en 8/164 (5%) pacientes. Se informaron infecciones bacterianas, virales y micóticas.

Se informaron eventos de sangrado/hemorrágicos, mayoritariamente de gravedad leve, en 54/164 (33%) pacientes. Se informaron eventos de sangrado/hemorrágicos de grados 3 y 4 en 8/164 (5%) pacientes. Se informó un evento de sangrado/hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal) en 1/164 (1%) paciente. El evento de sangrado más frecuente fue la epistaxis, que se informó en 24/164 (15%) pacientes.

Se deben monitorear los hemogramas antes de cada dosis de inotuzumab ozogamicina y a los pacientes para detectar signos y síntomas de infección durante el tratamiento y después del HSCT (consultar la Sección 5.1), sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Según corresponda, se deben administrar antiinfecciosos preventivos y realizar pruebas de vigilancia durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y después de este. Es posible que el manejo terapéutico de los pacientes con infecciones, sangrado/hemorragias u otros efectos de mielosupresión severos, incluidas la neutropenia o la trombocitopenia severas, requieran de la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis, o bien de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina (consultar la Sección 4.2).

Reacciones relacionadas con la perfusión

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), las reacciones relacionadas con la perfusión, todas las cuales tuvieron una severidad de grado 2, se informaron en 4/164 (2%) pacientes (consultar la Sección 4.8). Las reacciones relacionadas con la perfusión se presentaron, por lo general, en el Ciclo 1 poco tiempo después de la finalización de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y se resolvieron de manera espontánea o mediante un manejo terapéutico médico.

Se recomienda la medicación previa con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación (consultar la Sección 4.2).

Se debe monitorear detenidamente a los pacientes durante y por, al menos, 1 hora después de la finalización de la perfusión para detectar la posible aparición de reacciones relacionadas con la perfusión, incluidos síntomas como hipotensión, sofocos, erupción o problemas respiratorios. En caso de que se produzca una reacción relacionada con la perfusión, se debe interrumpir la perfusión e iniciar el manejo terapéutico médico adecuado. Según la severidad de la reacción relacionada con la perfusión se debe tener en cuenta la opción de interrumpir la perfusión o de administrar corticosteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la perfusión severas o potencialmente mortales, se debe interrumpir el tratamiento con inotuzumab ozogamicina de manera permanente (consultar la Sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se informaron casos de síndrome de lisis tumoral (SLT), que podrían ser potencialmente mortales o mortales, en 4/164 (2%) pacientes (consultar la Sección 4.8). Se informaron casos de SLT de grados 3 y 4 en 3/164 (2%) pacientes. El SLT se presentó poco tiempo después de la finalización de la perfusión de inotuzumab ozogamicina y se resolvió con manejo terapéutico médico.

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

Se debe monitorear al paciente para detectar signos y síntomas de SLT y tratarlo de acuerdo con la práctica médica estándar.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se midieron incrementos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia ($QTcF \geq 60$ ms desde el inicio en 4/162 (3%) pacientes. Ningún paciente tuvo valores de $QTcF > 500$ ms. Se informó prolongación QT de grado 2 en 2/164 (1%) paciente. No se informaron prolongaciones QT de grado ≥ 3 ni eventos de Torsade de Pointes (consultar las Secciones 4.8 y 5.1).

Inotuzumab ozogamicina se debe administrar con precaución en los pacientes con antecedentes de prolongación del intervalo QT o con predisposición a esta, que se encuentren en tratamiento con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT y en pacientes que presenten alteraciones electrolíticas (consultar la Sección 4.5). Antes de iniciar el tratamiento se deben obtener electrocardiogramas (ECG) y niveles de electrolitos, y estos se deben monitorear periódicamente durante el tratamiento.

Amilasa y lipasa elevadas.

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

Se debe vigilar elevaciones de amilasa y lipasa. Se debe evaluar la posible enfermedad hepatobiliar 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 BESPONSA. La vacunación con vacunas de virus vivos no está recomendada en al menos las 2 semanas previas al inicio del tratamiento con BESPONSA, durante el tratamiento y hasta la recuperación de los linfocitos B después del último ciclo de tratamiento.

4.5 Interacciones con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios clínicos sobre interacciones medicamentosas con inotuzumab ozogamicina (consultar la Sección 5.2).

En un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se observó la prolongación del intervalo QT con inotuzumab ozogamicina (consultar las Secciones 4.4 y 5.1). Por tanto, debe considerarse cuidadosamente el uso concomitante de inotuzumab ozogamicina con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT o con la capacidad de inducir Torsade de Pointes. Se debe monitorear el intervalo QT en caso de que se administren combinaciones de dichos medicamentos (consultar la Sección 4.4).

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

Mujeres con capacidad reproductiva/Anticoncepción en hombres y mujeres

Las mujeres con capacidad reproductiva deben evitar el embarazo durante la administración de inotuzumab ozogamicina.

Se debe recomendar a las mujeres que utilicen un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y durante, al menos, 8 meses después de la dosis final. Los hombres que tengan parejas de sexo femenino en edad fértil deben utilizar un método anticonceptivo eficaz durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y durante, al menos, 5 meses después de la dosis final.

Embarazo

No existen datos sobre mujeres embarazadas que reciban inotuzumab ozogamicina. En función de los hallazgos preclínicos de seguridad, inotuzumab ozogamicina puede provocar un daño al embrión/feto cuando se administra a mujeres embarazadas. Los estudios realizados en animales demostraron toxicidad reproductiva (consultar la Sección 5.3).

No debe administrarse inotuzumab ozogamicina durante el embarazo salvo que los posibles beneficios para la madre superen a los posibles riesgos para el feto. Se debe advertir a las mujeres embarazadas o pacientes que quedan embarazadas mientras reciben tratamiento con inotuzumab ozogamicina, o bien a los pacientes masculinos que sean pareja de mujeres embarazadas, de los posibles riesgos para el feto.

Lactancia

No existen datos sobre la presencia de inotuzumab ozogamicina o sus metabolitos en la leche humana, sobre los efectos en el lactante ni sobre los efectos en la producción de leche. No se puede excluir un riesgo para los recién nacidos/lactantes. Debido al desarrollo potencial de reacciones adversas en lactantes, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina y durante, al menos, 2 meses después de la dosis final (consultar la Sección 5.3).

Fertilidad

En base a los hallazgos preclínicos, es posible que la fertilidad masculina y femenina se vea afectada por el tratamiento con inotuzumab ozogamicina (consultar la Sección 5.3). Tanto hombres como mujeres deben buscar asesoramiento para la preservación de la fertilidad antes del tratamiento.

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

Inotuzumab ozogamicina puede afectar la capacidad de conducir y operar máquinas. Es posible que los pacientes presenten fatiga durante el tratamiento con inotuzumab ozogamicina (consultar la Sección 4.8). Por lo tanto, se debe recomendar tener cuidado al conducir o utilizar máquinas.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas que se describen en esta sección reflejan la exposición a inotuzumab

ozogamicina en 164 pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento que participaron en un estudio clínico aleatorizado de inotuzumab ozogamicina frente a la quimioterapia de elección del investigador (fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos [FLAG], mitoxantrona + citarabina [MXN/Ara-C] o citarabina de dosis alta [HIDAC]) (Estudio 1) (consultar la Sección 5.1).

De los 164 pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, con una edad mediana de 47 años (rango: 18-78 años), el 56% eran hombres, el 68% había recibido 1 régimen de tratamiento previo para la LLA, el 31% había recibido 2 regímenes de tratamiento previo para la LLA, el 68% eran blancos, el 19% eran asiáticos y el 2% eran negros.

En los pacientes que recibieron tratamiento con inotuzumab ozogamicina, la duración mediana de tratamiento fue de 8,9 semanas (rango: 0,1-26,4 semanas), con una mediana de 3 ciclos de tratamiento iniciados en cada paciente.

En la Sección 4.4, se analizan las siguientes reacciones adversas, incluidas las recomendaciones para el manejo terapéutico: hepatotoxicidad (incluidos EVO/SOS), mielosupresión/citopenias (incluidos las complicaciones de infecciones y los eventos de sangrado/hemorrágicos), reacciones relacionadas con la perfusión, SLT y prolongación del intervalo QT.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron trombocitopenia, neutropenia, infección, anemia, leucopenia, fatiga, hemorragia, pirexia, náuseas, dolor de cabeza, neutropenia febril, aumento de las transaminasas, dolor abdominal, aumento de la gamma-glutamilttransferasa e hiperbilirrubinemia.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas serias más frecuentes ($\geq 2\%$) fueron infección, neutropenia febril, hemorragia, dolor abdominal, pirexia, EVO/SOS y fatiga.

En los pacientes que recibieron inotuzumab ozogamicina, las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 2\%$) que se informaron como la causa de la interrupción permanente del tratamiento con inotuzumab ozogamicina fueron infección (6%), trombocitopenia (2%), hiperbilirrubinemia (2%), aumento de las transaminasas (2%) y hemorragia (2%). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 5\%$) que se informaron como la causa de la interrupción de la dosificación fueron neutropenia (17%), infección (10%), trombocitopenia (10%), aumento de las transaminasas (6%) y neutropenia febril (5%). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 1\%$) que se informaron como la causa de la reducción de la dosis fueron neutropenia(1%), trombocitopenia (1%) y aumento de las transaminasas (1%).

Lista tabulada de reacciones adversas

En la Tabla 5, se muestran las reacciones adversas informadas en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento que recibieron inotuzumab ozogamicina.

Las reacciones adversas se presentan conforme a la clasificación por órganos y sistemas (System organ class, SOC, por sus siglas en inglés). Dentro de cada SOC, se presentan las reacciones adversas en orden de gravedad decreciente.

Tabla 5. RAM y frecuencias numéricas detalladas en orden de frecuencia descendente dentro de cada SOC

Clasificación por órganos y sistemas	Término de RAM	Frecuencia %
Infecciones e infestaciones	Infección ^a	48
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Trombocitopenia ^b	51
	Neutropenia ^c	49
	Anemia ^d	36
	Leucopenia ^e	35
	Neutropenia febril	26
	Linfopenia ^f	18
	Pancitopenia ^g	2
Trastornos del metabolismo y la nutrición	Disminución del apetito	12
	Hiperuricemia	4
	Síndrome de lisis tumoral	2
Trastornos del sistema nervioso	Dolor de cabeza ^h	28
Trastornos vasculares	Hemorragia ⁱ	33
Trastornos gastrointestinales	Náuseas	31
	Dolor abdominal ^j	23
	Diarrea	17
	Estreñimiento	17
	Vómitos	15
	Estomatitis ^k	13
	Distensión abdominal	6
	Ascitis	4
Trastornos hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia	21
	Enfermedad venooclusiva hepática (síndrome de obstrucción sinusoidal)	3 ^l
Trastornos generales y afecciones en el lugar de la administración	Fatiga ^m	35
	Pirexia	32
	Escalofríos	11
Investigaciones	Aumento de las transaminasas ⁿ	26
	Aumento de la gamma-glutamyltransferasa	21
	Aumento de fosfatasa alcalina	13
	Aumento de la lipasa	9
	Aumento de la amilasa	5
	QT prolongado de electrocardiograma	1
Lesiones, intoxicaciones y	Reacción relacionada con la perfusión ^o	2

complicaciones del procedimiento		
----------------------------------	--	--

Las reacciones adversas incluyeron los eventos de todas las causas emergentes del tratamiento que comenzaron a partir del Día 1 del Ciclo 1, inclusive, dentro de los 42 días después de la dosis final de inotuzumab ozogamicina, pero antes del comienzo de un nuevo tratamiento contra el cáncer (incluido el HSCT).

Los términos preferidos se obtuvieron aplicando el Diccionario Médico para Actividades Regulatorias (MedDRA, por sus siglas en inglés) versión 18.1.

Abreviaturas: RAM: reacción adversa al medicamento; HSCT: trasplante de células madre hematopoyéticas; SOC: Clasificación por órganos y sistemas; SOS: síndrome de obstrucción sinusoidal; EVO: enfermedad venooclusiva hepática/síndrome de obstrucción sinusoidal.

^a Las infecciones incluyen los términos preferentes informados para el tratamiento con inotuzumab ozogamicina obtenidos de la clasificación por órganos y sistemas Infecciones e infestaciones.

^b Los casos de trombocitopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

^c Los casos de neutropenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

^d Los casos de anemia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Anemia y disminución de la hemoglobina.

^e Los casos de leucopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: disminución del recuento de linfocitos B, linfopenia y disminución del recuento de linfocitos.

^f Los casos de linfopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Leucopenia, monocitopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

^g Los casos de pancitopenia incluyen los siguientes términos preferentes informados: Aplasia, aplasia febril medular y pancitopenia.

^h Los casos de dolor de cabeza incluyen los siguientes términos preferentes informados: Dolor de cabeza, migraña, dolor de cabeza sinusal.

ⁱ Los casos de hemorragia incluyen los términos preferentes informados para el tratamiento con inotuzumab ozogamicina obtenidos de la consulta estandarizada de MedDRA (estrecha) para los términos hemorrágicos (con exclusión de los términos de laboratorio) de la versión 17.1 del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), lo que da lugar a los siguientes términos preferentes: Hemorragia conjuntival, contusión, epistaxis, equimosis, sangrado de párpado, hemorragia gastrointestinal, sangrado gingival, gastritis hemorrágica, hematuria, hemorragia hemorroidal, hematemesia, hematoma, hematotímpano, hemorragia subcutánea, hemorragia labial, hemorragia digestiva baja, metrorragia, hemorragia bucal, hemorragia muscular, hematoma de mucosa oral, petequias, hematoma posterior al procedimiento, hemorragia rectal, hematoma subdural, hemorragia gastrointestinal alta y hemorragia vaginal.

^j El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferentes informados: Dolor abdominal, dolor en la zona inferior del abdomen, dolor en la zona superior del abdomen, dolor a la palpación abdominal, dolor hepático y dolor esofágico.

^k Los casos de estomatitis incluyen los siguientes términos preferentes informados: Estomatitis aftosa, inflamación de mucosa, ulceración de la boca, dolor bucal, dolor orofaríngeo y estomatitis.

^l Incluye 1 paciente adicional con enfermedad venooclusiva hepática que se presentó el Día 56 sin HSCT interviniente. También se informaron casos de EVO/SOS en 18 pacientes después de un HSCT subsiguiente (consultar la Sección 4.4).

^m Los casos de fatiga incluyen los siguientes términos preferentes informados: Astenia y fatiga.

ⁿ Los casos de aumento de las transaminasas incluyen los siguientes términos preferentes informados: Aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la alanina aminotransferasa, lesión hepatocelular e hipertransaminasemia.

^o Las reacciones relacionadas con la perfusión incluyen los siguientes términos preferentes informados: Reacciones relacionadas con la perfusión e hipersensibilidad.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento, se evaluó la inmunogenicidad de dicho medicamento mediante un inmunoensayo de electroquimioluminiscencia (ECL, por sus siglas en inglés [electrochemiluminescence]) para detectar la presencia de anticuerpos contra inotuzumab ozogamicina (ADA). En el caso de los pacientes con resultados positivos en la prueba sérica para detectar la presencia de ADA, se realizó un ensayo celular LLD_CDSv7.0_23May2023_Chi_v1.0

para detectar la presencia de anticuerpos neutralizantes (NAb).

En estudios clínicos de inotuzumab ozogamicina en pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria al tratamiento, 7/236 (3%) pacientes obtuvieron resultados positivos en la prueba de detección de ADA. Ningún paciente obtuvo resultados positivos en la prueba de detección de NAb. En los pacientes con resultados positivos en la presencia de ADA positivo, la formación de estos anticuerpos no afectó la depuración después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina. El número de pacientes con ADA positivo fue demasiado pequeño para evaluar el impacto de la 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%.

4.9 Sobredosis

En caso de sobredosis, se debe interrumpir temporalmente la perfusión y se debe controlar a los pacientes en busca de toxicidad hepática y hematológica (consultar la 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

Mecanismo de acción

Inotuzumab ozogamicina es un ADC contra el CD22. Inotuzumab es un anticuerpo IgG4 humanizado que reconoce específicamente el CD22 humano. La pequeña molécula N-acetil-gamma-calicheamicina es un producto natural semisintético citotóxico. N-acetil-gamma-calicheamicina se une de forma covalente al anticuerpo mediante un enlazador. Los datos no clínicos sugieren que la actividad de inotuzumab ozogamicina contra el cáncer se debe a la unión del ADC a las células tumorales que expresan el CD22, seguida de la internalización del complejo ADC-CD22 y de la liberación intracelular de N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida a través de la escisión hidrolítica del enlazador. La activación de N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida induce las rupturas de ADN bicatenario, lo que posteriormente induce el paro del ciclo celular y la muerte de las células apoptóticas.

Efectos farmacodinámicos

Durante el período de tratamiento, la respuesta farmacodinámica a inotuzumab ozogamicina se caracterizó por la disminución de blastos leucémicos positivos para CD22.

Eficacia y seguridad clínica

Pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento que recibieron 1 o 2 regímenes de tratamiento previos para la LLA - Estudio 1

Se evaluó la seguridad y la eficacia de inotuzumab ozogamicina en pacientes con LLA recidivante o

LLD_CDSv7.0_23May2023_Chi_v1.0

refractaria al tratamiento en un estudio aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, de fase 3 (Estudio 1). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años y presentaban LLA de precursores de células B recidivante o refractaria al tratamiento con resultado negativo o positivo para el cromosoma Filadelfia. Todos los pacientes debían tener $\geq 5\%$ de linfoblastos medulares y debían haber recibido 1 o 2 regímenes previos de quimioterapia de inducción para la LLA. Los pacientes con LLA de precursores de células B con resultado positivo para el cromosoma Filadelfia debían haber fracasado al tratamiento con, al menos, 1 inhibidor de la tirosina quinasa y con quimioterapia estándar. En la Tabla 1, se muestra el régimen de dosificación usado para tratar a los pacientes. Se aleatorizó un total de 326 pacientes en el estudio.

Entre los 326 pacientes que se aleatorizaron para recibir tratamiento con inotuzumab ozogamicina (N = 164) o quimioterapia de elección del investigador (N = 162), 215 (66%) pacientes habían recibido 1 régimen de tratamiento anterior para la LLA y 108 (33%) pacientes habían recibido 2 regímenes de tratamiento para la LLA. La edad mediana fue de 47 años (rango: 18-79 años), 276 (85%) pacientes tenían LLA con resultado negativo para el cromosoma Filadelfia, 206 (63%) pacientes tuvieron una duración de la primera remisión < 12 meses y 55 (18%) pacientes se habían sometido a un HSCT antes de recibir tratamiento con inotuzumab ozogamicina o quimioterapia de elección del investigador. Generalmente, los 2 grupos de tratamiento fueron similares con respecto a las características demográficas iniciales y las características de la enfermedad.

Todos los pacientes evaluables tenían LLA de precursores de células B que expresaba el CD22, y $> 90\%$ de los pacientes exhibía $\geq 70\%$ de blastos leucémicos con positividad para CD22 antes del tratamiento, según la evaluación por citometría de flujo realizada en un laboratorio central.

Los criterios de valoración primarios fueron CR/CRi, evaluados por un EAC independiente cegado y supervivencia general (Overall survival, OS, por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios incluyeron negatividad para MRD, duración de la remisión (DoR), tasa de HSCT y supervivencia libre de progresión (Progression-free survival, PFS, por sus siglas en inglés). Se analizaron la CR/CRi, la MRD y la DoR en los 218 pacientes aleatorizados iniciales, y se analizaron la OS, la PFS y la tasa de HSCT en los 326 pacientes aleatorizados.

En la Tabla 6, se muestran los resultados de eficacia obtenidos de este estudio.

Tabla 6. Resultados de eficacia en pacientes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria al tratamiento que recibieron inotuzumab ozogamicina o quimioterapia de elección del investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC) (CR/CRi), (DoR), (PFS), (MRD), (OS), (HSCT)

	CR ^a		CRi ^b		CR/CRi ^{a,b}	
	Inotuzumab Ozogamicina (N=109)	HIDAC, FLAG, o MXN/Ara-C (N=109)	Inotuzumab Ozogamicina (N=109)	HIDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N=109)	Inotuzumab Ozogamicina (N=109)	HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=109)
Pacientes que respondieron al tratamiento (CR/CRi)						
n (%)	39 (35,8)	19 (17,4)	49 (45,0)	13 (11,9)	88 (80,7)	32 (29,4)
[IC del 95%]	[26,8-45,5]	[10,8-25,9]	[35,4-54,8]	[6,5-19,5]	[72,1-87,7]	[21,0-38,8]
Valor-p ^c	0,0011		$< 0,0001$		$< 0,0001$	
Negatividad para MRD^d						
n	35	6	34	3	69	9
Tasa ^e (%)	35/39 (89,7)	6/19 (31,6)	34/49 (69,4)	3/13 (23,1)	69/88 (78,4)	9/32 (28,1)
[IC del 95%]	[75,8-97,1]	[12,6-56,6]	[54,6-81,7]	[5,0-53,8]	[68,4-86,5]	[13,7-46,7]

Tabla 6. Resultados de eficacia en pacientes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria al tratamiento que recibieron inotuzumab ozogamicina o quimioterapia de elección del investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC) (CR/CRi), (DoR), (PFS), (MRD), (OS), (HSCT)

Valor-p ^c	<0,0001		0,0034		<0,0001	
DoR^f						
n	39	18	45	14	84	32
Mediana (m) [IC del 95%]	8,0 [4,9-10,4]	4,9 [2,9-7,2]	4,6 [3,7-5,7]	2,9 [0,6-5,7]	5,4 [4,2-8,0]	3,5 [2,9-6,6]
HR ^g [IC del 95%]	0,352 [0,152-0,813]		0,401 [0,181-0,887]		0,502 [0,303-0,832]	
Valor-p ^h	0,0058		0,0104		0,0031	
	Inotuzumab ozogamicina (N=164)			HIDAC, FLAG, o MXN/Ara-C (N=162)		
OS						
Mediana (m) [IC del 95%]	7,7 [6,0-9,2]			6,2 [4,7-8,3]		
HR ^g [IC del 97,5%]	0,751 [0,568-0,993]					
Valor-p ^h	0,0105					
PFS						
Mediana (m) [IC del 95%]	5,0 [3,7-5,6]			1,8 [1,5-2,2]		
HR ^g [IC del 97,5%]	0,452 [0,336-0,609]					
Valor-p ^h	<0,0001					
Tasa HSCT						
n (%) [IC del 95%]	79 (48,2) [40,3-56,1]			35 (21,6) [15,5-28,7]		
Valor-p ^c	<0,0001					

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta; DoR = duración de la remisión; EAC = Comité de Adjudicación de los Criterios de Valoración; FLAG = fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos; HIDAC = citarabina de dosis altas; HR = tasa de riesgo; HSCT = trasplante de células precursoras hematopoyéticas; m = meses; MRD = enfermedad residual mínima; MXN/Ara-C = metoxantrona + citarabina; N/n = cantidad de pacientes; OS = supervivencia general; PFS = supervivencia libre de progresión.

^a Según el EAC, la CR se definió como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación total de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y recuentos absolutos de neutrófilos [ANC] $\geq 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extramedular.

^b Según el EAC, la CRi se definió como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, la recuperación parcial de los recuentos en la sangre periférica (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y/o ANC $< 1 \times 10^9/L$) y la resolución de cualquier enfermedad extramedular.

^c Valor p unilateral con la prueba chi-cuadrado.

^d La negatividad para MRD se definió mediante la citometría de flujo como la presencia de células leucémicas con $< 1 \times 10^{-4}$ (<0.01%) de células nucleadas de la médula ósea.

^e La tasa se definió como la cantidad de pacientes que alcanzaron la negatividad para MRD dividida entre la cantidad total de pacientes que alcanzaron la CR/CRi según el EAC.

^f La DoR, basada en una fecha de corte posterior a la de los datos de la CR/CRi, se definió para los pacientes que alcanzaron una CR/CRi de acuerdo con la evaluación del investigador como tiempo transcurrido desde la primera respuesta de CR^a o CRi^b de acuerdo con la evaluación del investigador, hasta la fecha del evento de PFS o la fecha de censura si no se documentó ningún evento de PFS.

^g Se calculó con la regresión de Cox estratificada.

^h Valor p unilateral con la prueba de rangos logarítmicos estratificada.

Entre los 218 pacientes aleatorizados iniciales, 64/88 (73%) y 21/88 (24%) de los pacientes que respondieron al tratamiento de acuerdo con el Comité de Adjudicación de Criterios de Valoración

(EAC, por sus siglas en inglés) alcanzaron una CR o una CRi en los ciclos 1 y 2, respectivamente, en el grupo de inotuzumab ozogamicina, y 29/32 (91%) y 1/32 (3%) de los pacientes que respondieron al tratamiento de acuerdo con el EAC alcanzaron una CR o una CRi en los ciclos 1 y 2, respectivamente, en el grupo de quimioterapia de elección del investigador.

Los resultados de CR/CRi, MRD y DoR en los 218 pacientes aleatorizados iniciales fueron consistentes con los observados en los 326 pacientes aleatorizados.

Entre los 326 pacientes aleatorizados, la probabilidad de supervivencia a 24 meses fue de 22,8% en el grupo de inotuzumab ozogamicina y de 10,0% en el grupo de quimioterapia de elección del investigador. A pesar de que hubo una frecuencia más alta de muertes prematuras posterior al HSCT en el grupo con inotuzumab ozogamicina, se observó una mejoría en la supervivencia para inotuzumab ozogamicina en comparación con la quimioterapia de elección del investigador en los pacientes que se sometieron a un HSCT.

En general, 79/164 (48,2%) de los pacientes en el grupo con inotuzumab ozogamicina y 35/162 (21,6%) pacientes en el grupo con la quimioterapia de elección del investigador tuvieron un HSCT de seguimiento. Esto incluyó 71 y 18 pacientes en el grupo con inotuzumab ozogamicina y en el grupo con la quimioterapia de elección del investigador, respectivamente, que procedieron directamente al HSCT. En aquellos pacientes que procedieron directamente al HSCT, se observó un intervalo mediano de 4,9 semanas (rango de 1 a 19 semanas) entre la dosis final de inotuzumab ozogamicina y el HSCT. En el grupo con inotuzumab ozogamicina, las causas más comunes de mortalidad sin recaída posterior al HSCT incluyeron EVO e infecciones (consultar la Sección 4.4). Cinco de los 18 eventos de EVO/SOS que se produjeron luego del HSCT fueron mortales (consultar la Sección 4.4). Seis pacientes tuvieron una EVO en curso en el momento de su muerte y fallecieron debido a una falla orgánica múltiple (MOF, por sus siglas en inglés) o infecciones (3 pacientes fallecieron debido a una MOF, 2 pacientes fallecieron debido a una infección y 1 paciente falleció debido a una MOF y un infección). En los pacientes que se sometieron a un HSCT de seguimiento, la OS mediana fue de 11,9 meses (IC del 95%: 9,2; 20,6) en comparación con 18,6 meses (IC del 95%: 14,6; 27,8) y la probabilidad de supervivencia en el mes 24 fue de 37,8% (IC del 95%: 27,2; 48,4) en comparación con 36,2% (IC del 95%: 20,3; 52,3) para inotuzumab ozogamicina frente a la quimioterapia de elección del investigador, respectivamente.

Los resultados comunicados por el paciente se midieron con el Cuestionario de calidad de vida de la Organización Europea para la Investigación y el Tratamiento del Cáncer (QLQ-C30 de EORTC, por sus siglas en inglés). Inotuzumab ozogamicina produjo puntajes estimados posteriores al inicio medios significativamente mejores (inotuzumab ozogamicina y quimioterapia de elección del investigador, respectivamente) en el funcionamiento físico (75,0 frente a 68,1; $p = 0,0139$), en el desempeño físico (64,7 frente a 53,4; $p = 0,0065$), en el desempeño social (68,1 frente a 59,8; $p = 0,0336$) y en la pérdida del apetito (17,6 frente a 26,3; $p = 0,0193$) en comparación con la quimioterapia de elección del investigador.

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

Se evaluaron la seguridad y la eficacia en un estudio de grupo único, abierto, multicéntrico, de fase 1/2 (Estudio 2). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años con LLA de precursores de células B

recidivante o refractaria al tratamiento. En la parte de la fase 1 del estudio, 37 pacientes recibieron BESPONSA en 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 inotuzumab ozogamicina era de 1,8 mg/m²/ciclo administrada a una dosis de 0,8 mg/m² el Día 1 y de 0,5 mg/m² los Días 8 y 15 de un ciclo de 28 días con reducción de la dosis tras alcanzar la CR/CRi. Entre los 35 pacientes en la parte de la fase 2 que recibieron inotuzumab ozogamicina a la dosis recomendada, 15 (43%) y 17 (49%) pacientes habían recibido 2 o >2 regímenes de tratamiento anterior para la LLA, respectivamente. La edad mediana fue de 34 años (rango: 20-79 años), y 6 (17%) pacientes tuvieron una duración de la primera remisión <12 meses. De estos 35 pacientes, 24/35 (69% e intervalo de confianza [IC] del 95%: 50,7-83,2) pacientes alcanzaron la CR/CRi. De los 24 pacientes que alcanzaron la CR/CRi, 18/24 (75%) pacientes también alcanzaron la negatividad para MRD. La DoR mediana fue de 3,8 meses (IC del 95%: 2,2-5,8), la PFS mediana fue de 3,7 meses (IC del 95%: 2,6-4,7) y la OS mediana fue de 6,4 meses (IC del 95%: 4,5-7,9).

Pacientes pediátricos

No se ha establecido la seguridad y eficacia de BESPONSA en la población pediátrica (<18 años) (consultar la sección 4.2).

El estudio ITCC-059 fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo y de fase 1/2 realizado en 53 pacientes pediátricos ≥1 y <18 años con LLA de precursores de células B CD22 positivas recidivante o refractaria para identificar una dosis recomendada de fase 2 (fase 1) y para evaluar más a fondo la eficacia, seguridad y tolerabilidad de la dosis de BESPONSA seleccionada como agente de monoterapia (fase 2). El estudio también evaluó la farmacocinética y farmacodinamia de BESPONSA como monoterapia (consultar la sección 5.2).

En la cohorte de fase 1 (N=25), se examinaron dos niveles de dosis (dosis inicial de 1,4 mg/m² por ciclo y una dosis inicial de 1,8 mg/m² por ciclo). En la cohorte de fase 2 (N=28), los pacientes fueron tratados con 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 pacientes en remisión. En ambas cohortes, los pacientes recibieron una mediana de 2 ciclos de terapia (rango: 1 a 4 ciclos). En la cohorte de fase 1, la mediana de edad fue de 11 años (rango: 1-16 años), y el 52% de los pacientes tuvieron una segunda o mayor recaída de LLA de precursores de células B. En la cohorte de fase 2, la mediana de edad fue de 7,5 años (rango: 1 a 17 años) y el 57% de los pacientes tenían una segunda o mayor recaída de LLA de precursores de células B.

La eficacia se evaluó sobre la base de la tasa de respuesta objetiva (ORR, por sus siglas en inglés), definida como la tasa de pacientes con CR+CRp+CRi. En la cohorte de fase 1, 20/25 (80%) pacientes tuvieron RC, la ORR fue del 80% (IC del 95%: 59,3-93,2) y la mediana de la duración de la respuesta (DoR, por sus siglas en inglés) fue de 8,0 meses (IC del 95%: 3,9-13,9). En la cohorte de fase 2, 18/28 (64%) pacientes tuvieron CR, la ORR fue del 79% (IC del 95%: 59,0-91,7) y la DoR fue de 7,6 meses (IC del 95%: 3,3-NE).

Las reacciones adversas más comunes (>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%), dolor abdominal (32%) en la cohorte de fase 1 y pirexia (46%), trombocitopenia (43%), anemia (43%), vómitos (43%), neutropenia

(36%), leucopenia (36%), náuseas (32%), infección (32%), aumento de transaminasas (32%) y hemorragia (32%) en la cohorte de fase 2.

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

5.2 Propiedades farmacocinéticas

En pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento, la exposición en estado de equilibrio se alcanzó en el Ciclo 4. La concentración máxima ($C_{m\acute{a}x}$) media observada de inotuzumab ozogamicina fue de 308 ng/mL. El área total media simulada bajo la curva de concentración-tiempo (ABC) por ciclo fue de 100.000 ng·h/mL.

Distribución

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

Metabolismo

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida se metabolizó principalmente a través de reducción no enzimática. En los seres humanos, los niveles séricos de N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida estuvieron, por lo general, debajo del límite de cuantificación.

Eliminación

La farmacocinética de inotuzumab ozogamicina se caracterizó bien mediante un modelo de 2 compartimentos con componentes de depuración lineales y dependientes del tiempo. En 234 pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento, la depuración de inotuzumab ozogamicina en estado de equilibrio fue de 0,0333 L/h, y la vida media terminal ($t_{1/2}$) fue de 12,3 días. Después de la administración de dosis múltiples, se predijo una acumulación de inotuzumab ozogamicina 5,3 veces mayor para el ciclo 4.

En función de un análisis de farmacocinética poblacional realizado en 765 pacientes, se determinó que el área de superficie corporal afectó significativamente la disposición de inotuzumab ozogamicina. La dosis de inotuzumab ozogamicina se administra en función del área de superficie corporal (consultar la Sección 4.2).

Interacciones medicamentosas

Efecto de otros medicamentos sobre inotuzumab ozogamicina

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida se metaboliza principalmente a través de

la reducción no enzimática. Por lo tanto, es poco probable que la coadministración de inotuzumab ozogamicina con inhibidores o inductores de las enzimas metabolizadoras de medicamentos del citocromo P450 (CYP) o de la uridina-difosfato-glucuronosiltransferasa (UGT) modifiquen la exposición a N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida.

En función de un análisis de farmacocinética poblacional realizado en 736 pacientes, la administración concomitante de medicamentos citorreductores, incluida la hidroxiurea, de factores estimulantes de colonias de granulocitos, incluidos filgrastim o lenograstim, y de inhibidores de P-gp no tuvo efecto aparente en la depuración de inotuzumab ozogamicina.

Efecto de inotuzumab ozogamicina en otros medicamentos

Efecto en sustratos del CYP:

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida e inotuzumab ozogamicina tuvieron un potencial bajo de inhibición de las actividades de CYP1A2, CYP2A6 (evaluada utilizando inotuzumab ozogamicina solamente), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 o de inducción de las actividades de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 en concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto sobre los sustratos de UGT:

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida tuvo un potencial bajo de inhibición de las actividades de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto en sustratos transportadores de medicamentos:

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina-dimetilhidrazida tuvo un potencial bajo de inhibición de las actividades de la P-gp, la proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM), el transportador de aniones orgánicos (Organic anion transporter, OAT)1 y OAT3, el transportador de cationes orgánicos (Organic cation transporter, OCT)2, el polipéptido transportador de aniones orgánicos (Organic anion transporting polypeptide, OATP)1B1 y OATP1B3 en concentraciones clínicamente relevantes.

Farmacocinética en grupos específicos de sujetos o pacientes

Edad, raza y sexo

En función de un análisis de farmacocinética poblacional, la edad, la raza y el sexo no afectaron significativamente la disposición de inotuzumab ozogamicina.

Deterioro hepático

No se realizaron estudios farmacocinéticos formales de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro hepático.

En función de un análisis de farmacocinética poblacional realizado en 765 pacientes, la depuración

de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro hepático definido por el Grupo de Trabajo sobre Disfunciones Orgánicas del Instituto Nacional del Cáncer (ODWG de NCI, por sus siglas en inglés) como de categoría B1 (bilirrubina total \leq LSN y AST $>$ LSN; n = 133) o B2 (bilirrubina total $>1,0-1,5 \times$ LSN y AST de cualquier nivel; n = 17) fue similar a la de los pacientes con una función hepática normal (bilirrubina total/AST \leq LSN; n = 611) (consultar la Sección 4.2). En 3 pacientes con deterioro hepático definido por el ODWG de NCI como de categoría C (bilirrubina total $>1,5-3 \times$ LSN y AST de cualquier nivel) y 1 paciente con deterioro hepático definido por el ODWG de NCI como de categoría D (bilirrubina total $>3 \times$ LSN y AST de cualquier nivel), la depuración de inotuzumab ozogamicina no pareció reducirse.

Deterioro renal

No se realizaron estudios farmacocinéticos formales de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro renal.

En función del análisis de farmacocinética poblacional realizado en 765 pacientes, la depuración de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro renal leve (CL_{cr} 60-89 mL/min; n = 237), deterioro renal moderado (CL_{cr} 30-59 mL/min; n = 122) o deterioro renal grave (CL_{cr} 15-29 mL/min; n = 4) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CL_{cr} ≥ 90 mL/min; n = 402) (consultar la Sección 4.2). No se ha estudiado la seguridad y eficacia de inotuzumab ozogamicina en pacientes con nefropatía terminal (consultar la Sección 4.2).

Pacientes pediátricos

Según el análisis farmacocinético poblacional realizado en 824 pacientes, no se considera que el grupo etario de los pacientes (pediátricos ≥ 1 y < 18 años] frente adultos) tenga un efecto significativo sobre la disposición de inotuzumab ozogamicina durante la duración del tratamiento.

Electrofisiología cardiaca

En función de un análisis de exposición y reacción farmacocinética en 250 pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento u otras neoplasias hematológicas que recibieron 1,8 mg/m²/ciclo de inotuzumab ozogamicina administrado como 3 dosis divididas los Días 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) y 15 (0,5 mg/m²) de un ciclo de 21 a 28 días, o bien 1,8 mg/m²/ciclo administrado una vez cada 4 semanas, respectivamente, la mediana del intervalo QTcF aumentó en 2,53 milisegundos (ms) desde el inicio (percentil 97,5: 4,92 ms) a la C_{máx} promedio estimada para pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (371 ng/mL) y en 3,87 ms desde el inicio (percentil 97,5: 7,54 ms) en una C_{máx} promedio 1,5 veces mayor (569 ng/mL).

En un estudio clínico aleatorizado en pacientes con LLA recidivante o refractaria al tratamiento (Estudio 1), se midieron aumentos en el intervalo QTcF de ≥ 60 ms desde el inicio en 4/162 (3%) pacientes en el grupo de inotuzumab ozogamicina y en 3/124 (2%) pacientes en el grupo de quimioterapia de elección del investigador. No se observaron aumentos del QTcF de >500 ms en ninguno de los pacientes en el grupo de inotuzumab ozogamicina y se observó en 1/124 (1%) paciente en el grupo de quimioterapia de elección del investigador. Los cambios medios (IC del 90%) máximos en el QTcF desde el inicio fueron de 16,5 ms (14,3-18,7) en el grupo de inotuzumab ozogamicina y de 10,8 ms (8,0-13,6) en el grupo de quimioterapia de elección del investigador. El análisis de la

tendencia central de los cambios en el intervalo QTcF desde el inicio demostró que el límite superior más alto del IC del 90% bilateral para el QTcF fue de 21,1 ms (observado en el Ciclo 4/Día 1/1 hora) en el grupo de inotuzumab ozogamicina y de 21,2 ms (observado en el Ciclo 2/Día 1/1 hora) en el grupo de quimioterapia de elección del investigador (consultar la Sección 4.4).

5.3 Datos de seguridad preclínica

Toxicidad por dosis repetidas

En animales, los órganos principalmente afectados incluyeron el hígado, la médula ósea y los órganos linfoides con cambios hematológicos asociados y cambios en el sistema nervioso y renal. Otros cambios observados incluyeron efectos en los órganos reproductivos de machos y hembras (ver a continuación). La mayoría de los efectos fueron reversibles a parcialmente reversibles, excepto los efectos en el hígado y en el sistema nervioso. La relevancia de los hallazgos irreversibles en animales para los seres humanos es incierta.

Genotoxicidad

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

Carcinogenicidad

No se realizaron estudios de carcinogenicidad formales con inotuzumab ozogamicina. En estudios de toxicidad, las ratas desarrollaron hiperplasia celular ovárica, alteración de los focos hepatocelulares y adenomas hepatocelulares en el hígado con dosis aproximadamente, 0,3 veces la exposición clínica de seres humanos en función del ABC. En un mono, se detectó un foco de alteración hepatocelular con dosis aproximadamente 3,1 veces la exposición clínica en seres humanos en función del ABC al final del período de dosificación de 26 semanas. Se desconoce la importancia de estos hallazgos en animales para los seres humanos.

Toxicidad reproductiva

La administración de inotuzumab a ratas hembra con dosis tóxica materna (aproximadamente, 2,3 veces la exposición clínica en seres humanos en función del ABC) antes del apareamiento y durante la primera semana de gestación provocó toxicidad embriofetal, incluido el aumento de reabsorciones y la disminución de embriones viables. La dosis tóxica materna (aproximadamente, 2,3 veces la exposición clínica en seres humanos en función del ABC) también provocó retardo del crecimiento fetal, que incluyó disminución de los pesos fetales y retraso en la osificación del esqueleto. También se produjo un ligero retardo del crecimiento fetal en ratas con dosis de aproximadamente, 0,4 veces la exposición clínica en seres humanos en función del ABC (consultar la Sección 4.6).

En función de los hallazgos no clínicos, se considera que inotuzumab ozogamicina tiene el potencial para deteriorar la función reproductiva y la fertilidad en hombres y mujeres. En estudios de toxicidad con repetición de dosis en ratas y monos, los hallazgos en el sistema reproductivo de las hembras incluyeron atrofia de ovarios, útero, vagina y glándula mamaria. La dosis sin efecto

adverso observado (NOAEL) para los efectos en los órganos reproductivos de las hembras fue aproximadamente, 2,2 y 3,1 veces la exposición clínica en seres humanos en función del ABC, respectivamente. En estudios de toxicidad con repetición de dosis en ratas, los hallazgos en el sistema reproductivo de los machos incluyeron degeneración testicular asociada con hipospermia y atrofia prostática y en la vesícula seminal. No se identificó la NOAEL para los efectos en los órganos reproductivos de los machos, los que se observaron con dosis aproximadamente, 0,3 veces la exposición clínica en seres humanos en función del ABC (consultar la Sección 4.6).

6. PARTICULARIDADES FARMACÉUTICAS

6.1 Lista de excipientes

Ácido clorhídrico para ajuste de pH, Cloruro de sodio, Polisorbato 80, Sacarosa, Trometamol.

6.2 Incompatibilidades

Ante la ausencia de estudios de compatibilidad, este medicamento no se debe mezclar con otros medicamentos, excepto aquellos mencionados en la Sección 6.6.

6.3 Período de eficacia

Viales no abiertos

48 meses almacenado en refrigerador de (2 °C-8 °C).

Solución reconstituida

Inotuzumab ozogamicina no contiene conservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida debe administrarse de inmediato. Si la solución reconstituida no puede administrarse de inmediato, se puede conservar durante 4 horas como máximo en refrigerador (2 °C-8 °C). Proteger de la luz y no congelar.

6.4 Precauciones especiales de almacenamiento

Almacenar en refrigerador de (2 °C-8 °C). No congelar.

Almacenar en el empaque original, para protegerlo de la luz.

Para obtener información sobre las condiciones de almacenamiento después de la reconstitución y la dilución, consultar la Sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Vial de vidrio ámbar de tipo I con tapones de goma de clorobutilo y sello de engastado con tapa con cierre Flip-Off que contiene 1 mg de polvo.

Cada caja contiene un vial.

6.6 Precauciones especiales para la eliminación y manipulación

LLD_CDSv7.0_23May2023_Chi_v1.0

Instrucciones para la reconstitución, dilución y administración de BESPONSA

Utilizar una técnica aséptica adecuada para los procedimientos de reconstitución y dilución. Inotuzumab ozogamicina (que posee una densidad de 1,02 g/mL a una temperatura de 20 °C) es sensible a la luz y debe protegerse de la luz ultravioleta durante la reconstitución, dilución y administración.

Reconstitución

- Calcular la dosis (mg) y la cantidad de viales de inotuzumab ozogamicina que se requieren.
- Reconstituir cada vial de 1 mg con 4 mL de agua para inyección estéril para obtener una solución de uso único de 0,25 mg/mL de inotuzumab ozogamicina.
- Girar suavemente el vial para ayudar con la disolución. No agitar.
- Inspeccionar la solución reconstituida para detectar la presencia de partículas y decoloración. La solución reconstituida debe ser de transparente a ligeramente turbia, incolora y, particularmente, no debe tener partículas extrañas visibles.
- Inotuzumab ozogamicina no contiene conservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida debe administrarse de inmediato. Si la solución reconstituida no puede administrarse de inmediato, puede conservarse en refrigerador (2 °C-8 °C) durante un periodo máximo de 4 horas. Proteger de la luz y no congelar.

Dilución

- Calcular el volumen requerido de la solución reconstituida necesario para obtener la dosis adecuada de acuerdo con el área de superficie corporal del paciente. Retirar esta cantidad del (de los) vial(es) con una jeringa. Proteger de la luz. Desechar la solución reconstituida no utilizada que quedó en el vial.
- Agregue la solución reconstituida a un envase para perfusión con solución de cloruro de sodio de 9 mg/mL (al 0,9%) para inyección hasta llegar a un volumen nominal total de 50 mL. Proteger de la luz. La concentración final debe ser entre 0,01 mg/mL y 0,1 mg/mL. Se recomienda el uso de un envase de cloruro de polivinilo (PVC) (di(2-etilhexil)ftalato [DEHP] o que no contenga DEHP), poliolefina (polipropileno y/o polietileno) o etilenoacetato (EVA).
- Invierta suavemente el envase de la perfusión para mezclar la solución diluida. No agitar.
- La solución diluida debe administrarse de inmediato. Proteger de la luz y no congelar.

Administración

- La solución diluida, se debe dejar equilibrar a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) durante, aproximadamente, 1 hora antes de la administración.
 - No es necesario filtrar la solución diluida. Sin embargo, si se filtra la solución diluida, se recomienda el empleo de filtros a base de polietersulfona (PES), polifluoruro de vinilideno (PVDF) o polisulfona hidrofílica (HPS). No deben utilizarse filtros hechos con nylon ni ésteres mezclados de celulosa (Mixed cellulose ester, MCE).
 - 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 de papel aluminio) durante la perfusión. La vía de perfusión no necesita estar protegida de la luz.
 - Inyectar la solución diluida durante 1 hora a una velocidad de 50 mL/h a temperatura ambiente (20 °C-25 °C). Proteger de la luz. Se recomiendan las líneas de perfusión de PVC (que
- LLD_CDSv7.0_23May2023_Chi_v1.0

contengan o no DEHP), poliolefina (polipropileno y/o polietileno) o polibutadieno.

No se debe mezclar inotuzumab ozogamicina con otros medicamentos ni administrarse como perfusión con ellos.

En la Tabla 7, se muestran los tiempos y las condiciones de almacenamiento para la reconstitución, la dilución y la administración de inotuzumab ozogamicina.

Tabla 7. Tiempos y condiciones de almacenamiento de la solución de ozogamicina reconstituida y diluida

Tiempo máximo desde la reconstitución hasta la administración ≤4 horas		
Solución reconstituida	Solución diluida	
	Después del inicio de la dilución	Administración
Administrar la solución reconstituida de inmediato o después de conservarla en refrigerador (2 °C-8 °C) durante un tiempo máximo de 4 horas. Proteger de la luz. No congelar.	Administrar la solución diluida de inmediato o después de conservarla en refrigerador (2 °C-8 °C) durante un tiempo máximo de 4 horas después de la reconstitución con agua para inyectables en condiciones asépticas validadas. Proteger de la luz. No congelar.	La solución diluida, se debe llevar a temperatura ambiente (20 °C-25 °C) durante, aproximadamente, 1 hora antes de su administración. Administrar la solución diluida a modo de perfusión durante 1 hora a una velocidad de 50 mL/h a temperatura ambiente (20 °C-25 °C). Proteger de la luz.

Eliminación

Inotuzumab ozogamicina es de un solo uso.

Cualquier producto residual o que no se administre se debe eliminar de acuerdo con las normas locales.

Documento Referencia utilizado para la actualización: CDS v.7.0

Para más información, se puede contactar con:

Pfizer Chile S.A.
Departamento Médico
Teléfono: 2-22412035