Besponsa®
inotuzumabe ozogamicina

I - IDENTIFICAÇÃO DO MEDICAMENTO

Nome comercial: Besponsa®
Nome genérico: inotuzumabe ozogamicina

APRESENTAÇÕES
Besponsa® 1 mg de inotuzumabe ozogamicina na forma de pó liofilizado para solução injetável em embalagem contendo 1 frasco-ampola.

VIA DE ADMINISTRAÇÃO: VIA INTRAVENOSA

USO ADULTO

COMPOSIÇÃO
Cada frasco-ampola de dose única contém o equivalente a 1 mg de inotuzumabe ozogamicina. Após reconstituição com 4 mL de água estéril, a concentração final é de 0,25 mg/mL de inotuzumabe ozogamicina. O volume extraível de cada frasco-ampola é de no mínimo 3,6 mL, correspondente à 0,9 mg de inotuzumabe ozogamicina.
Excipientes: sacarose, polissorbato 80, cloreto de sódio, trometamina (trometamol).

ADVERTÊNCIA: HEPATOTOXICIDADE, INCLUINDO A DOENÇA VENOOCLUSIVA HEPÁTICA (VOD) (TAMBÉM CONHECIDA COMO SÍNDROME DE OBSTRUÇÃO SINUSOIDAL) E AUMENTO DO RISCO DE MORTALIDADE PÓS TRANSPLANTE DE CÉLULAS-TRONCO HEMATOPOIÉTICAS (TCTH) NÃO-RELACIONADA À RECIDIVA DA DOENÇA.

HEPATOTOXICIDADE, INCLUINDO VOD

• Hepatotoxicidade, incluindo VOD fatal e com risco de vida, ocorreu em pacientes com leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante ou refratária que receberam Besponsa®. O risco de VOD foi maior nos pacientes submetidos ao TCTH após o tratamento com Besponsa®; uso de esquemas de condicionamento de TCTH contendo 2 agentes alquilantes e o último nível de bilirrubina total ≥ limite superior do normal (ULN) antes do TCTH estar significativamente associado a um risco aumentado de VOD.

• Outros fatores de risco para VOD em pacientes tratados com Besponsa® incluíram doença hepática prévia ou atual, TCTH prévio, idade avançada, linhas de resgate tardias e um maior número de ciclos de tratamento com Besponsa®.

• A elevação das enzimas hepáticas pode requerer interrupção da dose, redução da dose ou descontinuação permanente do Besponsa®. Interrompa permanentemente o tratamento se ocorrer VOD. Se ocorrer um VOD grave, trate de acordo com a prática médica padrão [ver 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES e 8. POSOLOGIA E MODO DE USAR].

AUMENTO DO RISCO DE MORTALIDADE PÓS-TCTH NÃO-RELACIONADA À RECIDIVA DA DOENÇA

Pacientes que receberam Besponsa® apresentaram no Dia 100 pós-TCTH uma maior taxa de mortalidade pós TCTH não relacionada à recidiva da doença [ver 5. ADVERTÊNCIA E PRECAUÇÕES].

II - INFORMAÇÕES TÉCNICAS AOS PROFISSIONAIS DE SAÚDE

1. INDICAÇÕES

Besponsa® (inotuzumabe ozogamicina) está indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras, recidivada ou refratária, CD22 positivo. O tratamento de pacientes adultos com LLA de células B precursoras, recidivada ou refratária, positivo para cromossomo Filadélfia (Ph+) só é indicado após falha do tratamento com pelo menos um inibidor de tirosina quinase.

2. RESULTADOS DE EFICÁCIA

Eficácia e segurança clínica

Pacientes com LLA recidivada ou refratária que receberam um ou dois regimes de tratamento prévios para LLA - estudo 1

A segurança e a eficácia do inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária foram avaliadas em um estudo randomizado, aberto, internacional, multicêntrico de fase 3 (estudo 1). Os pacientes elegíveis tinham ≥18 anos de idade e apresentavam LLA precursora de células B recidivada ou refratária cromossomo Filadélfia negativo ou cromossomo Filadélfia positivo. Todos os pacientes tinham que ter ≥5% de blastos na medula e ter recebido um ou dois regimes prévios de quimioterapia de indução para LLA. Os pacientes com LLA precursora de células B cromossomo Filadélfia positivo tinham que ter uma doença cujo tratamento tivesse falhado, com, pelo menos, um inibidor de tirosina quinase e quimioterapia padrão. A tabela 2 mostra o regime de administração utilizado para tratar os pacientes.

No total, 326 pacientes foram randomizados para o estudo.

Entre os 326 pacientes que foram randomizados para receber inotuzumabe ozogamicina (N = 164) ou a quimioterapia de escolha do investigador (N = 162), 215 (66%) pacientes tinham recebido um regime prévio de tratamento para LLA e 108 (33%) pacientes tinham recebido dois regimes prévios de tratamento para LLA. A idade mediana foi de 47 anos (faixa de variação: 18-79 anos), 276 (85%) pacientes apresentavam LLA

cromossomo Filadélfia negativo, 206 (63%) pacientes tiveram uma duração da primeira remissão <12 meses e 55 (18%) pacientes foram submetidos a um TCTH (transplante de células tronco hematopoiéticas) antes de receber inotuzumabe ozogamicina ou a quimioterapia de escolha do investigador. Os dois grupos de tratamento eram geralmente equilibrados em relação aos dados demográficos da avaliação inicial e às características da doença.

Todos os pacientes avaliáveis apresentavam LLA precursora de células B com expressão de CD22, com >90% dos pacientes avaliáveis apresentando ≥70% de blastos leucêmicos positivos para CD22 antes do tratamento, conforme avaliado por citometria de fluxo em um laboratório central.

Os *endpoints* primários foram sobrevida global (SG) e RC/RCi, avaliados por um EAC (comitê de avaliação de *endpoint*) cego e independente. Os *endpoints* secundários incluíram negatividade da DRM, duração da remissão (DoR), taxa de TCTH e sobrevida livre de progressão (PFS). RC/RCi, DRM e DoR foram analisados nos 218 pacientes inicialmente randomizados e SG, PFS e TCTH foram analisados em todos os 326 pacientes randomizados.

A tabela 1 mostra os resultados de eficácia desse estudo.

Tabela 1. Resultados de Eficácia em Pacientes com LLA Precursora de Células B Recidivada ou Refratária que Receberam Inotuzumabe Ozogamicina ou a Quimioterapia de Escolha do Investigador (FLAG, MXN/Ara-C ou HIDAC)

	RC[a]		**RCi[b]**		**RC/RCi[a,b]**	
	Inotuzumabe Ozogamicina (N = 109)	**HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N = 109)**	**Inotuzumabe Ozogamicina (N = 109)**	**HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N = 109)**	**Inotuzumabe Ozogamicina (N = 109)**	**HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N = 109)**
Pacientes respondedores (RC/RCi)						
n (%) [IC de 95%]	39 (35,8) [26,8-45,5]	19 (17,4) [10,8-25,9]	49 (45,0) [35,4-54,8]	13 (11,9) [6,5-19,5]	88 (80,7) [72,1-87,7]	32 (29,4) [21,0-38,8]
Valor p[c]	0,0011		<0,0001		<0,0001	
Negatividade da DRM[d]						
n	35	6	34	3	69	9
Taxa[e] (%) [IC de 95%]	35/39 (89,7) [75,8-97,1]	6/19 (31,6) [12,6-56,6]	34/49 (69,4) [54,6-81,7]	3/13 (23,1) [5,0-53,8]	69/88 (78,4) [68,4-86,5]	9/32 (28,1) [13,7-46,7]
Valor p[c]	<0,0001		0,0034		<0,0001	
DoR						
n	39	18	45	14	84	32
Mediana (meses) [IC de 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 de 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	

	Inotuzumabe ozogamicina (N = 164)	**HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N = 162)**
OS		
Mediana (meses) [IC de 95%]	7,7 [6,0-9,2]	6,2 [4,7-8,3]
HR[g] [IC de 97,5%]	0,751 [0,568-0,993]	
Valor p[h]	0,0105	
PFS		
Mediana (meses) [IC de 95%]	5,0 [3,7-5,6]	1,8 [1,5-2,2]
HR[g] [IC de 97,5%]	0,452 [0,336-0,609]	
Valor p[h]	<0,0001	
Taxa de TCTH		
n (%) [IC de 95%]	79 (48,2) [40,3-56,1]	35 (21,6) [15,5-28,7]
Valor p[c]	<0,0001	

Abreviações: LLA = leucemia linfoblástica aguda; IC = intervalo de confiança; RC = remissão completa; RCi = remissão completa com recuperação hematológica incompleta; DoR = duração da remissão; EAC = Comitê de Avaliação de *Endpoint*; FLAG = fludarabina + citarabina + fator estimulante de colônias de granulócitos; HIDAC = citarabina em alta dose; HR = razão de riscos; TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas; DRM = doença residual mínima; MXN/Ara-C = mitoxantrona + citarabina; N/n = número de pacientes; SG = sobrevida global; PFS = sobrevida livre de progressão.

[a] A RC, de acordo com o EAC, foi definida como sendo <5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucêmicos no sangue periférico, recuperação completa da contagem de sangue periférico (plaquetas ≥100 x 10^9/L e da contagem de neutrófilos absolutos [ANC] ≥1 x 10^9/L) e resolução de qualquer doença extramedular.[8]

[b] A RCi, de acordo com o EAC, foi definida como <5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucêmicos no sangue periférico, recuperação parcial da contagem de sangue periférico (plaquetas <100 x 10^9/L e/ou ANC <1 x 10^9/L) e resolução de qualquer doença extramedular.[8]

[c] Valor p unilateral usando o teste qui-quadrado.

[d] A negatividade da DRM foi definida por citometria de fluxo como células leucêmicas que consistem em <1 x 10^{-4} (<0,01%) de células nucleadas da medula óssea.

[e] A taxa foi definida como sendo o número de pacientes que obtiveram negatividade da DRM dividida pelo número total de pacientes que obtiveram RC/RCi de acordo com o EAC.

[f] A DoR, com base em uma data de corte posterior à de RC/RCi, foi definida para os pacientes que obtiveram RC/RCi, de acordo com a avaliação do investigador, como sendo o tempo desde a primeira resposta de RC[a] ou RCi[b], de acordo com a avaliação do investigador, até a data de um evento de PFS ou a data de censura caso nenhum evento de PFS tivesse sido documentado.

[g] Estimado usando regressão estratificada de Cox.

[h] Valor p unilateral usando o teste log-rank estratificado.

Entre os 218 pacientes inicialmente randomizados, segundo avaliação do EAC, 64/88 (73%) e 21/88 (24%) dos pacientes respondedores obtiveram RC/RCi nos ciclos 1 e 2, respectivamente, no braço de inotuzumabe ozogamicina, e 29/32 (91%) e 1/32 (3%) dos pacientes respondedores obtiveram RC/RCi nos ciclos 1 e 2, respectivamente, no braço da quimioterapia de escolha do investigador.

Os resultados de RC/RCi, DRM e DoR nos 218 pacientes iniciais randomizados foram consistentes com aqueles observados nos 326 pacientes randomizados.

Entre os 326 pacientes randomizados, a probabilidade de sobrevida aos 24 meses foi de 22,8% no braço de inotuzumabe ozogamicina e de 10,0% no braço da quimioterapia de escolha do investigador. Apesar da maior frequência de mortes prematuras após o TCTH no braço de inotuzumabe ozogamicina, foi observada uma melhora na sobrevida para inotuzumabe ozogamicina em comparação com a quimioterapia de escolha do investigador em pacientes submetidos à TCTH.

Em geral, 79/164 (48,2%) dos pacientes do braço de inotuzumabe ozogamicina e 35/162 (21,6%) dos pacientes do braço da quimioterapia de escolha do investigador foram submetidos à TCTH de acompanhamento. Isso incluiu 71 e 18 pacientes do braço de inotuzumabe ozogamicina e do braço da quimioterapia de escolha do investigador, respectivamente, que foram diretamente submetidos à TCTH. Nestes pacientes diretamente submetidos à TCTH, houve um intervalo mediano de 4,9 semanas (faixa de variação: 1-19 semanas) entre a dose final de inotuzumabe ozogamicina e o TCTH. No braço de inotuzumabe ozogamicina, as causas mais comuns de mortalidade não relacionada à recidiva após o TCTH incluem VOD e infecções (vide item 5. Advertências e Precauções). Cinco dos 18 eventos de VOD/SOS ocorridos após o TCTH foram fatais (vide item 5. Advertências e Precauções). Seis pacientes apresentaram VOD persistente no momento da morte e morreram devido à falência de múltiplos órgãos (MOF) ou infecção (três pacientes morreram devido a MOF, dois pacientes morreram por infecção e um paciente morreu devido a MOF e infecção). Em pacientes submetidos a um TCTH de acompanhamento, a SG mediana foi de 11,9 meses (IC de 95%: 9,2, 20,6) *versus* 18,6 meses (IC de 95%: 14,6, 27,8) e a probabilidade de sobrevida no mês 24 foi de 37,8% (IC de 95%: 27,2, 48,4) *versus* 36,2% (IC de 95%: 20,3, 52,3) para inotuzumabe ozogamicina *versus* quimioterapia de escolha do investigador, respectivamente.

Os resultados relatados pelos pacientes foram medidos com o uso do Questionário de Qualidade de Vida da Organização Europeia para Pesquisa e Tratamento do Câncer (EORTC QLQ-C30). O inotuzumabe ozogamicina resultou em escores médios significativamente melhores após a avaliação inicial (inotuzumabe ozogamicina e quimioterapia de escolha do investigador, respectivamente) no funcionamento físico (75,0 *versus* 68,1; p =

0,0139), capacidade funcional (64,7 *versus* 53,4; p = 0,0065), funcionamento social (68,1 *versus* 59,8; p = 0,0336) e perda de apetite (17,6 *versus* 26,3; p = 0,0193) em comparação com a quimioterapia de escolha do investigador.

Pacientes com LLA recidivada ou refratária que receberam dois ou mais regimes de tratamento prévios para LLA - estudo 2
A segurança e a eficácia do inotuzumabe ozogamicina foram avaliadas em um estudo multicêntrico, aberto, de braço único e de fase 1/2 (estudo 2). Os pacientes elegíveis tinham ≥18 anos de idade e apresentavam LLA precursora de células B recidivada ou refratária.

Na parte da fase 1 do estudo, 37 pacientes receberam Besponsa® com uma dose total de 1,2 mg/m^2 (n = 3), 1,6 mg/m^2 (n = 12) ou 1,8 mg/m^2 (n = 22). A dose recomendada de inotuzumabe ozogamicina foi de 1,8 mg/m^2/ciclo administrada a uma dose de 0,8 mg/m^2 no dia 1 e 0,5 mg/m^2 nos dias 8 e 15 de um ciclo de 28 dias com redução da dose quando da obtenção de RC/RCi.

Entre os 35 pacientes na parte da fase 2 que receberam inotuzumabe ozogamicina na dose recomendada, 15 (43%) e 17 (49%) pacientes receberam dois ou >2 regimes de tratamento prévios para LLA, respectivamente. A idade mediana foi de 34 anos (faixa de variação: 20-79 anos) e seis (17%) pacientes tiveram duração da primeira remissão <12 meses. Desses 35 pacientes, 24/35 (69% e 95% de intervalo de confiança [IC]: 50,7-83,2) pacientes obtiveram RC/RCi. Dos 24 pacientes que obtiveram RC/RCi, 18/24 (75%) dos pacientes também obtiveram negatividade da DRM. A DoR mediana foi de 3,8 meses (IC de 95%: 2,2-5,8), a PFS mediana foi de 3,7 meses (IC de 95%: 2,6-4,7) e a SG mediana foi de 6,4 meses (IC de 95%: 4,5-7,9).

Pacientes pediátricos
A segurança e eficácia de Besponsa® na população pediátrica (<18 anos) não foram estabelecidas (vide item 8. Posologia e Modo de usar).

O estudo ITCC-059 foi um estudo aberto de Fase 1/2, multicêntrico, de braço único, conduzido em 53 pacientes pediátricos ≥1 e <18 anos de idade com LLA precursora de células B CD22 positiva recidivante ou refratária para identificar uma recomendada Fase 2 Dose (Fase 1) e para avaliar ainda mais a eficácia, segurança e tolerabilidade da dose de Besponsa® selecionada como um agente de monoterapia (Fase 2). O estudo também avaliou a farmacocinética e a farmacodinâmica de Besponsa® como monoterapia (vide item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

Na Coorte de Fase 1 (N=25), foram examinados dois níveis de dose (dose inicial de 1,4 mg/m^2 por ciclo e uma dose inicial de 1,8 mg/m^2 por ciclo). Na Coorte de Fase 2 (N=28), os pacientes foram tratados com a dose inicial de 1,8 mg/m^2 por ciclo (0,8 mg/m^2 no Dia 1, 0,5 mg/m^2 nos Dias 8 e 15) seguida de uma redução da dose para 1,5 mg/m^2 por ciclo para pacientes em remissão. Em ambas as Coortes, os pacientes receberam uma mediana de 2 ciclos de terapia (intervalo: 1 a 4 ciclos). Na Coorte de Fase 1, a idade média foi de 11 anos (intervalo: 1-16 anos), e 52% dos pacientes tiveram uma segunda ou mais LLA precursora de células B recidivante. Na Coorte de Fase 2, a idade mediana foi de 7,5 anos (intervalo: 1-17 anos) e 57% dos pacientes tiveram uma segunda ou mais LLA precursora de células B recidivante.

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta objetiva (ORR), definida como a taxa de pacientes com RC+RCp+RCi. Na Coorte de Fase 1, 20/25 (80%) pacientes tiveram RC, o ORR foi de 80% (IC de 95%: 59,3-93,2) e a duração mediana da resposta (DoR) foi de 8,0 meses (IC de 95%: 3,9-13,9). Na Coorte de Fase 2, 18/28 (64%) pacientes tiveram RC, o ORR foi de 79% (IC de 95%: 59,0-91,7) e o DoR foi de 7,6 meses (IC de 95%: 3,3-NE).

As reações adversas mais comuns (>30%) no estudo pediátrico ITCC-059 foram trombocitopenia (60%), pirexia (52%), anemia (48%), vômito (48%), neutropenia (44%), infecção (44%), hemorragia (40%), neutropenia febril (32%), náusea (32%), dor abdominal (32%) na Coorte de Fase 1 e pirexia (46%), trombocitopenia (43%), anemia (43%), vômito (43%), neutropenia (36%), leucopenia (36%), náusea (32%), infecção (32%), transaminase aumentada (32%) e hemorragia (32%) na Coorte de Fase 2.

Na Coorte de Fase 1, 2/25 (8,0%) pacientes tiveram VOD (nenhum recebeu transplante) e 6/28 (21,4%) pacientes na Coorte de Fase 2 tiveram VOD, com uma taxa de VOD pós-TCTH de 5/18 [27,8% (IC de 95%: 9,69-53,48)]. Na Coorte de Fase 1, 8/25 pacientes (32%) e 18/28 (64%) na Coorte de Fase 2 tiveram um TCTH de

acompanhamento. A taxa de mortalidade pós-TCTH sem recaída foi de 2/8 (25%) e 5/18 (28%) na Coorte de Fase 1 e na Coorte de Fase 2, respectivamente.

Referências

1. Kantarjian HM, DeAngelo DJ, Stelljes M, et al. Inotuzumab Ozogamicin *versus* Standard Therapy for Acute Lymphoblastic Leukemia. N Engl J Med 2016; 375:740-53
2. Kantarjian, H. M., Su, Y., Jabbour, E. J., Bhattacharyya, H., Yan, E., Cappelleri, J. C. and Marks, D. I., Patient-reported outcomes from a phase 3 randomized controlled trial of inotuzumab ozogamicin *versus* standard therapy for relapsed/refractory acute lymphoblastic leukemia. Cancer 2018, 124: 2151-2160.
3. DeAngelo DJ, Stock W, Stein AS, et al. Inotuzumab ozogamicin in adults with relapsed or refractory CD22-positive acute lymphoblastic leukemia: a phase 1/2 study. Blood Advances. 2017;1(15):1167-1180.
4. O'Brien MM, Ji L, Shah NN, et al. Phase II trial of inotuzumab ozogamicin in children and adolescents with relapsed or refractory B-cell acute lymphoblastic leukemia: Children's Oncology Group Protocol AALL1621. J Clin Oncol. 2022;40(9):956–967.

3. CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Propriedades farmacodinâmicas

- **Mecanismo de ação**

O inotuzumabe ozogamicina é um conjugado de anticorpo-medicamento (CAM) cujo alvo é o CD22. O inotuzumabe é um anticorpo IgG4 humanizado que reconhece especificamente o CD22 humano. A molécula pequena, N-acetil-gama-caliqueamicina, é um produto natural citotóxico semissintético. A N-acetil-gama-caliqueamicina é covalentemente ligada ao anticorpo por meio de um ligante. Dados não clínicos sugerem que a atividade anticancerígena do inotuzumabe ozogamicina se deve à ligação do CAM a células tumorais com expressão de CD22, seguida da internalização do complexo CAM-CD22 e da liberação intracelular de N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida por meio da clivagem hidrolítica do ligante. A ativação de N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida induz quebras da dupla fita de DNA, subsequentemente induzindo uma parada do ciclo celular e morte celular programada (apoptose).

- **Efeitos farmacodinâmicos**

Durante o período de tratamento, a resposta farmacodinâmica ao inotuzumabe ozogamicina foi caracterizada pela depleção de blastos leucêmicos positivos para CD22.

Propriedades Farmacocinéticas

Em pacientes com LLA recidivada ou refratária, a exposição no estado de equilíbrio foi alcançada no ciclo 4. A concentração máxima média observada ($C_{máx}$) do inotuzumabe ozogamicina foi de 308 ng/mL. A área total média simulada sob a curva de concentração *versus* tempo (ASC) por ciclo foi de 100.000 ng•h/mL.

- **Distribuição**

In vitro, a ligação de N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida a proteínas plasmáticas humanas é de, aproximadamente, 97%. *In vitro*, N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida é um substrato da P-glicoproteína (Pgp). Em humanos, o volume total de distribuição do inotuzumabe ozogamicina foi de, aproximadamente, 12 L.

- **Metabolismo**

In vitro, N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida foi principalmente metabolizada por redução não enzimática. Em humanos, os níveis séricos de N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida estavam normalmente abaixo do limite de quantificação.

- **Eliminação**

A farmacocinética do inotuzumabe ozogamicina foi bem caracterizada por um modelo de dois compartimentos com componentes de depuração lineares e dependentes do tempo. Em 234 pacientes com LLA recidivada ou refratária, a depuração do inotuzumabe ozogamicina no estado de equilíbrio foi de 0,0333 L/h, e a meia vida terminal ($t_{½}$) foi de 12,3 dias. Após a administração de doses múltiplas, foi previsto um acúmulo de 5,3 vezes de inotuzumabe ozogamicina até o ciclo 4.

Com base em uma análise farmacocinética populacional em 765 pacientes, a área da superfície corporal demonstrou afetar significativamente a disposição do inotuzumabe ozogamicina. A dose de inotuzumabe ozogamicina é administrada com base na área de superfície corporal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Farmacocinética em grupos específicos de participantes ou pacientes

- **Idade, raça e sexo**

Com base em uma análise farmacocinética populacional, idade, raça e sexo não afetaram significativamente a disposição do inotuzumabe ozogamicina.

- **Insuficiência hepática**

Não foi conduzido nenhum estudo farmacocinético formal de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com insuficiência hepática.

Com base em uma análise farmacocinética populacional em 765 pacientes, a depuração do inotuzumabe ozogamicina em pacientes com insuficiência hepática definida pelo Grupo de Trabalho de Disfunção de Órgãos do Instituto Nacional do Câncer (NCI ODWG) categoria B1 (bilirrubina total ≤ LSN e AST > LSN; n = 133) ou B2 (bilirrubina total >1,0-1,5 × LSN e AST em qualquer nível; n = 17) foi semelhante aos pacientes com função hepática normal (bilirrubina total/AST ≤ LSN; n = 611) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em três pacientes com insuficiência hepática definida pelo NCI ODWG categoria C (bilirrubina total >1,5-3 × LSN e AST em qualquer nível) e um paciente com NCI ODWG categoria D (bilirrubina total >3 × LSN e AST em qualquer nível), não pareceu que a depuração do inotuzumabe ozogamicina foi reduzida.

- **Insuficiência renal**

Nenhum estudo farmacocinético formal de inotuzumabe ozogamicina foi conduzido em pacientes com insuficiência renal.

Com base na análise farmacocinética populacional em 765 pacientes, a depuração do inotuzumabe ozogamicina em pacientes com insuficiência renal leve (CL_{cr} 60-89 mL/min; n = 237), insuficiência renal moderada (CL_{cr} 30-59 mL/min; n = 122) ou insuficiência renal grave (CL_{cr} 15-29 mL/min; n = 4) foi similar para pacientes com função renal normal (CL_{cr} ≥90 mL/min; n = 402) (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). A segurança e a eficácia do inotuzumabe ozogamicina não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal terminal (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

- **Pacientes pediátricos**

Com base na análise farmacocinética da população em 824 pacientes, a faixa etária do paciente [pediátrico (≥1 e <18 anos de idade) *versus* adulto] não é considerada como tendo um efeito significativo na disposição de inotuzumabe ozogamicina durante a duração do tratamento.

- **Eletrofisiologia cardíaca**

Com base em uma análise farmacocinética de exposição-resposta em 250 pacientes com LLA recidivada ou refratária ou outras malignidades hematológicas que receberam 1,8 mg/m^2/ciclo de inotuzumabe ozogamicina, administrado em três doses divididas nos dias 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) e 15 (0,5 mg/m^2) de um ciclo de 21 a 28 dias ou 1,8 mg/m^2/ciclo, administrado uma vez a cada quatro semanas, respectivamente, o intervalo de QTcF mediano aumentou em 2,53 milissegundos (ms) em relação à avaliação inicial (97,5º percentil: 4,92 ms) na $C_{máx}$ média estimada para pacientes com LLA recidivada ou refratária (371 ng/mL) e em 3,87 ms em relação à avaliação inicial (97,5º percentil: 7,54 ms) na $C_{máx}$ média 1,5 vez maior (569 ng/mL).

Em um estudo clínico randomizado em pacientes com LLA recidivada ou refratária (Estudo 1), os aumentos máximos do intervalo QTcF de ≥ 30 mseg e ≥ 60 msec do valor basal foram medidos em 30/162 (19%) e 4/162 (3%) pacientes no braço de ozogamicina inotuzumabe, respectivamente, *versus* 18/124 (15%) e 3/124 (2%) no braço de quimioterapia de escolha do investigador, respectivamente. Aumentos no intervalo QTcF> 450 mseg e > 500 mseg foram observados em 26/162 (16%) e nenhum dos pacientes no braço de inotuzumabe ozogamicina *versus* 12/124 (10%) e 1/124 (1%) pacientes no braço de quimioterapia de escolha do investigador, respectivamente (ver seção 9. REAÇÕES ADVERSAS). As alterações máximas médias (IC de 90%) em QTcF a partir da avaliação inicial foram de 16,5 ms (14,3-18,7) no braço de inotuzumabe ozogamicina e de 10,8 ms (8,0-13,6) no braço da quimioterapia de escolha do investigador. A análise da tendência central das alterações no intervalo de QTcF em relação à avaliação inicial demonstrou que o limite máximo superior do IC de 90% bilateral

de QTcF foi de 21,1 ms (observado no ciclo 4/Dia 1/uma hora) no braço de inotuzumabe ozogamicina e de 21,2 ms (observado no ciclo 2/Dia 1/uma hora) no braço da quimioterapia de escolha do investigador (vide item 5. Advertências e Precauções).

Dados de Segurança Pré-clínicos

- **Toxicidade de dose repetida**

Nos animais, os principais órgãos-alvo incluíram fígado, medula óssea e os órgãos linfoides com alterações hematológicas associadas e alterações no sistema nervoso e renal. Outras alterações observadas incluíram efeitos de órgãos reprodutivos masculinos e femininos (consulte abaixo). A maioria dos efeitos foi reversível a parcialmente reversível, exceto os efeitos no fígado e no sistema nervoso. A relevância dos achados irreversíveis de animais para humanos é incerta.

- **Genotoxicidade**

O inotuzumabe ozogamicina foi clastogênico *in vivo* na medula óssea de camundongos machos. Isso é consistente com a indução conhecida de quebras de DNA por caliqueamicina. N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida (o agente citotóxico liberado do inotuzumabe ozogamicina) foi mutagênico em um ensaio de mutação reversa bacteriana *in vitro* (Ames).

- **Carcinogenicidade**

Não foram conduzidos estudos formais de carcinogenicidade com inotuzumabe ozogamicina. Em estudos de toxicidade, os ratos desenvolveram hiperplasia de células ovais, focos hepatocelulares alterados e adenomas hepatocelulares no fígado em, aproximadamente, 0,3 vezes a exposição clínica humana com base na ASC. Em um macaco, um foco de alteração hepatocelular foi detectado em, aproximadamente, 3,1 vezes a exposição clínica humana com base na ASC no final do período de administração de 26 semanas. A relevância desses achados em animais para humanos é incerta.

- **Toxicidade reprodutiva**

A administração de inotuzumabe ozogamicina a ratas na dose maternalmente tóxica (aproximadamente 2,3 vezes a exposição clínica humana com base na ASC) antes do acasalamento e durante a primeira semana de gestação resultou em toxicidade embrio fetal, incluindo aumento de reabsorção e diminuição de embriões viáveis. A dose maternalmente tóxica (aproximadamente 2,3 vezes a exposição clínica humana com base na ASC) também resultou em retardo do crescimento fetal, incluindo diminuição do peso fetal e atraso da ossificação esquelética. Também ocorreu um leve retardo do crescimento fetal em ratos em, aproximadamente, 0,4 vezes a exposição clínica humana com base na ASC (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade, gravidez e lactação).

Considera-se que o inotuzumabe ozogamicina tem potencial para prejudicar a função reprodutiva e a fertilidade em homens e mulheres com base em achados não clínicos. Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos e macacos, os achados reprodutivos em fêmeas incluíram atrofia dos ovários, útero, vagina e glândula mamária. O nível de efeito adverso não observado (NOAEL) para os efeitos sobre os órgãos reprodutivos de fêmeas foi de, aproximadamente, 2,2 e 3,1 vezes a exposição clínica humana com base na ASC, respectivamente. Em estudos de toxicidade de doses repetidas em ratos, os achados reprodutivos em machos incluíram degeneração testicular associada à hipospermia e atrofia da vesícula prostática e seminal. O NOAEL não foi identificado para os efeitos nos órgãos reprodutores de machos, que foram observados em, aproximadamente, 0,3 vezes a exposição clínica humana com base na ASC. (vide item 5. Advertências e Precauções – Fertilidade, gravidez e lactação).

4. CONTRAINDICAÇÕES

Besponsa® é contraindicado nas seguintes situações: pacientes com hipersensibilidade conhecida a inotuzumabe ozogamicina e a outros componentes da fórmula.

Uso contraindicado no aleitamento ou na doação de leite humano.
Este medicamento é contraindicado durante o aleitamento ou doação de leite, pois pode ser excretado no leite humano e pode causar reações indesejáveis no bebê. Seu médico ou cirurgião-dentista deve apresentar alternativas para o seu tratamento ou para a alimentação do bebê.

5. ADVERTÊNCIAS E PRECAUÇÕES

Hepatotoxicidade, incluindo doença veno-oclusiva hepática/síndrome da obstrução sinusoidal (VOD/SOS)

Em um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), foi relatada hepatotoxicidade, incluindo VOD/SOS hepática grave, com risco de vida e, às vezes, fatal e aumentos nos testes hepáticos (vide item 9. Reações Adversas).

VOD/SOS foi relatada em 23/164 (14%) dos pacientes durante ou após o tratamento, ou depois de um TCTH após a conclusão do tratamento. Testes hepáticos com resultados anormais de AST, ALT e de bilirrubina total de grau 3/4 ocorreram em 7/160 (4%), 7/161 (4%) e 8/161 (5%) dos pacientes, respectivamente.

Dos 164 pacientes tratados, foi relatada VOD/SOS em 5/164 (3%) dos pacientes durante a terapia do estudo ou no acompanhamento sem um TCTH interveniente. Dos 79 pacientes que receberam TCTH subsequente (8 dos quais receberam terapia adicional de resgate após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina antes de receberem TCTH), foi relatada VOD/SOS em 18/79 (23%) dos pacientes. Cinco dos 18 eventos de VOD/SOS ocorridos após o TCTH foram fatais (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

VOD/SOS foi relatada até 56 dias após a dose final durante o tratamento ou durante o acompanhamento sem TCTH interveniente. O tempo médio para o TCTH a partir início da VOD/SOS foi de 15 dias (faixa de variação: 3-57 dias).

Alguns pacientes podem ter um maior risco de desenvolvimento de VOD/SOS.

Os pacientes que tiveram VOD/SOS prévia ou que têm doença hepática grave e persistente (por exemplo, cirrose, hiperplasia regenerativa nodular, hepatite ativa) podem ter um maior risco de piora da doença hepática, incluindo o desenvolvimento de VOD/SOS, após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina.

O TCTH prévio pode estar associado a um maior risco de VOD/SOS. Dos 5 pacientes que apresentaram VOD/SOS durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina, mas sem TCTH interveniente, dois pacientes também receberam TCTH antes do tratamento com inotuzumabe ozogamicina. Entre os pacientes que receberam TCTH, foi relatada VOD/SOS após o TCTH subsequente ao tratamento com inotuzumabe ozogamicina em 5/11 (46%) dos pacientes que receberam TCTH antes e após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina e em 13/68 (19%) dos pacientes que receberam TCTH somente após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina.

Entre os pacientes que recebem TCTH, o uso de regimes de condicionamento do TCTH contendo dois agentes alquilantes e o último nível de bilirrubina total ≥LSN antes do TCTH de acompanhamento estão significativamente associados a um maior risco de VOD/SOS após o TCTH. Outros fatores que também podem estar associados a um maior risco de VOD/SOS após o TCTH incluem idade avançada, histórico de doença hepática e/ou hepatite antes do tratamento, linhas de resgate mais tardias e maior número de ciclos de tratamento.

Devido ao risco de VOD/SOS, especialmente após o TCTH, deve-se monitorar de perto os sinais e os sintomas de VOD/SOS, os quais podem incluir elevações na bilirrubina total, hepatomegalia (que pode ser dolorosa), aumento rápido de peso e ascite. Monitorar apenas a bilirrubina total pode não identificar todos os pacientes com risco de VOD/SOS. Em todos os pacientes, deve-se monitorar os exames laboratoriais hepáticos, incluindo ALT, AST, bilirrubina total e fosfatase alcalina, antes e após cada dose de inotuzumabe ozogamicina. Para os pacientes que apresentarem exames hepáticos alterados, recomenda-se monitoramento mais frequente de testes laboratoriais, sinais clínicos e sintomas de hepatotoxicidade. Para pacientes que recebem TCTH, deve-se monitorar cuidadosamente os exames laboratoriais hepáticos durante o primeiro mês após o TCTH, com menos frequência a partir de então, de acordo com a prática clínica padrão.

A elevação dos testes hepáticos pode exigir a interrupção do tratamento, redução da dose ou interrupção permanente do inotuzumabe ozogamicina (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Considere cuidadosamente a relação benefício/risco antes de administrar inotuzumabe ozogamicina em pacientes com experiência prévia de VOD/SOS ou em pacientes com doença hepática grave e persistente (por exemplo, cirrose, hiperplasia nodular regenerativa, hepatite ativa). Se esses pacientes forem tratados com inotuzumabe ozogamicina, monitore de perto os sinais e os sintomas de VOD/SOS e interrompa permanentemente o tratamento em caso de VOD/SOS (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Deve-se ter especial atenção quando administrar inotuzumabe ozogamicina em pacientes mais velhos, que tiveram TCTH anterior e estão em linhas de resgate posteriores ou com histórico de doença hepática e/ou hepatite. Devido

ao risco de VOD, para os pacientes que receberão TCTH, a duração recomendada do tratamento com inotuzumabe ozogamicina é de dois ciclos; um terceiro ciclo deve ser considerado para pacientes que não atingem RC ou RCi e negatividade da DRM após dois ciclos (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Evite o uso de regimes de condicionamento do TCTH contendo dois agentes alquilantes.

Interrompa permanentemente o tratamento em caso de VOD/SOS (vide item 8. Posologia e Modo de Usar). Em caso de VOD/SOS grave, os pacientes deverão ser tratados de acordo com a prática clínica padrão.

Este medicamento pode causar hepatotoxicidade. Por isso, requer uso cuidadoso, sob vigilância médica estrita e acompanhado por controles periódicos da função hepática.

Risco aumentado de mortalidade pós-transplante não relacionada à recidiva

Num estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), observou-se uma taxa de mortalidade pós-TCTH não relacionada à recidiva mais elevada em pacientes que receberam Besponsa® comparativamente ao braço da quimioterapia escolhida pelo investigador, resultando em uma taxa de mortalidade pós-TCTH mais elevada no Dia 100.

No geral 79/164 pacientes (48%) no braço de Besponsa® e 35/162 pacientes (22%) no braço da quimioterapia escolhida pelo investigador foram submetidos a um TCTH no seguimento. A taxa de mortalidade *pós-TCTH não relacionada à recidiva* foi de 31/79 (39%) e 8/35 (23%) no braço de Besponsa®, em comparação com o braço da quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente.

No braço Besponsa® as causas mais comuns de mortalidade pós-TCTH não relacionada à recidiva incluíram VOD e infecções. Cinco dos 18 eventos VOD que ocorreram após o TCTH foram fatais. No braço do Besponsa®, entre pacientes com VOD em curso no momento do óbito, 6 pacientes morreram devido à falência de múltiplos órgãos (MOF) ou infecção (3 pacientes morreram devido a MOF, 2 pacientes morreram devido a infecção e 1 paciente morreu devido a MOF e infecção).

Em pacientes pediátricos no Estudo WI203581 (ITCC-059), 26/53 pacientes (49%) tiveram um TCTH de acompanhamento. A taxa de mortalidade sem recidiva pós-TCTH foi de 7/26 (27%).

Monitorar as toxicidades pós-TCTH, incluindo sinais e sintomas de infecção e VOD [ver item 5. Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade, incluindo doença veno-oclusiva hepática/síndrome da obstrução sinusoidal (VOD/SOS) e Mielossupressão/citopenia].

Mielossupressão/citopenia
Em um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), foram relatadas neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia e pancitopenia, algumas das quais com risco vida (vide item 9. Reações Adversas).

Trombocitopenia e neutropenia foram relatadas em 83/164 (51%) e 81/164 (49%) dos pacientes, respectivamente. Trombocitopenia e neutropenia de grau 3 foram relatadas em 23/164 pacientes (14%) e 33/164 pacientes (20%), respectivamente. Trombocitopenia e neutropenia de grau 4 foram relatadas em 46/164 pacientes (28%) e 45/164 pacientes (27%), respectivamente. Neutropenia febril, que pode ser fatal, foi relatada em 43/164 (26%) dos pacientes.

Foram relatadas complicações associadas à neutropenia e à trombocitopenia (incluindo infecções e eventos de sangramento/hemorrágicos, respectivamente) em alguns pacientes (vide item 9. Reações Adversas).

Infecções, incluindo infecções graves, algumas das quais com risco de vida ou fatais, foram relatadas em 79/164 (48%) dos pacientes. Infecções fatais, incluindo pneumonia, sepse neutropênica, sepse, choque séptico e sepse por pseudômonas foram relatadas em 8/164 (5%) dos pacientes. Foram relatadas infecções bacterianas, virais e fúngicas.

Eventos de sangramento/hemorrágicos, com gravidade leve na maior parte, foram relatados em 54/164 (33%) dos pacientes. Eventos de sangramento/hemorrágicos de grau 3/4 foram relatados em 8/164 (5%) dos pacientes. Um

evento de sangramento/hemorrágico de grau 5 (hemorragia intra-abdominal) foi relatado em 1/164 (1%) pacientes. O evento hemorrágico mais comum foi epistaxe, a qual foi relatada em 24/164 (15%) dos pacientes.

Monitore a contagem de sangue total antes de cada dose de inotuzumabe ozogamicina e controle sinais e sintomas de infecção durante o tratamento e após o TCTH (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas), sangramento/hemorragia ou outros efeitos da mielossupressão durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina. Administre anti-infecciosos profiláticos de maneira adequada e realize testes de vigilância durante e após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina. O tratamento de pacientes com infecção grave, sangramento/hemorragia ou outros efeitos da mielossupressão, incluindo neutropenia grave ou trombocitopenia, pode exigir interrupção da administração, redução da dose ou interrupção permanente de inotuzumabe ozogamicina (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Monitore hemograma completo antes de cada dose de inotuzumabe ozogamicina, bem como os sinais e sintomas de infecção, sangramento/hemorragia ou outros efeitos de mielossupressão durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina. Conforme apropriado, administrar agentes anti-infecciosos profiláticos e empregar testes de monitoramento durante e após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina. Com base na gravidade da mielossupressão, reduzir a dose, suspender temporariamente ou descontinuar permanentemente inotuzumabe ozogamicina (Ver seção 8. Posologia e Modo de Uso).

Reações relacionadas à infusão
Em um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), reações relacionadas à infusão, todas com gravidade de grau 2, foram relatadas em 4/164 (2%) dos pacientes (vide item 9. Reações Adversas). As reações relacionadas à infusão geralmente ocorreram no ciclo 1 logo após o final da infusão de inotuzumabe ozogamicina, sendo resolvidas de forma espontânea ou com tratamento médico.
É recomendada a pré-medicação com um corticosteroide, antipirético e anti-histamínico antes da administração *(*vide item 8. Posologia e Modo de Usar*).*

Monitore os pacientes de perto durante a infusão e durante, pelo menos, uma hora após o término da infusão para um possível início de reações relacionadas à infusão, incluindo sintomas como hipotensão, ondas de calor, erupções cutâneas ou problemas respiratórios. Caso ocorra uma reação relacionada à infusão, interrompa a infusão e institua o tratamento médico adequado. Dependendo da gravidade da reação relacionada à infusão, considere a interrupção da infusão ou a administração de esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou com risco de vida, interrompa permanentemente o inotuzumabe ozogamicina (vide item 8. Posologia e Modo de Usar).

Síndrome de lise tumoral
Em um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), foi relatada síndrome de lise tumoral (SLT), que pode ter risco de vida ou ser fatal, em 4/164 (2%) dos pacientes (vide item 9. Reações Adversas). SLT de grau 3/4 foi relatada em 3/164 (2%) dos pacientes. A SLT ocorreu logo após o final da infusão de inotuzumabe ozogamicina, sendo resolvida com tratamento médico.

Monitore os sinais e os sintomas de SLT, tratando-a de acordo com a prática clínica padrão.

Medicação prévia para reduzir os níveis de ácido úrico e hidratação é recomendada antes do início do tratamento para pacientes com uma alta carga de doença (Veja seção 8. Posologia e Modo de Usar).

Prolongamento do intervalo de QT
Em um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), aumentos no intervalo de QT corrigido para a frequência cardíaca utilizando a fórmula de Fridericia (QTcF) ≥60 ms na avaliação inicial foram medidos em 4/162 (3%) dos pacientes. Nenhum paciente tinha valores de QTcF >500 ms. Foi relatado um prolongamento no intervalo de QT de grau 2 em 2/164 (1%) dos pacientes. Não foi relatado nenhum prolongamento de QT de grau ≥3 ou eventos de Torsade de Pointes (vide itens 9. Reações Adversas e 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

O inotuzumabe ozogamicina deve ser administrado com precaução em pacientes com histórico ou predisposição para prolongamento do intervalo de QT, recebendo medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo de QT e em pacientes com transtornos eletrolíticos (vide item 6. Interações Medicamentosas). Eletrocardiogramas

(ECGs) e eletrólitos devem ser obtidos antes do início do tratamento, bem como periodicamente monitorados durante o tratamento.

Este medicamento pode potencializar o prolongamento do intervalo QT, o que aumenta o risco de arritmias ventriculares graves do tipo "Torsades de Pointes", que é potencialmente fatal (morte súbita).

Aumento da amilase e lipase
Nos pacientes que receberam inotuzumabe ozogamicina, foram relatados aumentos de amilase e lipase (ver item 9. Reações Adversas).

Os pacientes devem ser monitorados quanto ao aumento de amilase e lipase. A doença hepatobiliar potencial deve ser avaliada e tratada de acordo com a prática médica padrão.

Imunizações
A segurança da imunização com vacinas virais vivas durante ou após o tratamento com Besponsa® não foi estudada. A vacinação com vacinas virais vivas não é recomendada durante pelo menos 2 semanas antes do início do tratamento com Besponsa®, durante o tratamento e até a recuperação de linfócitos B após o último ciclo de tratamento.

Fertilidade, gravidez e lactação

- **Mulheres em idade fértil/contracepção em homens e mulheres**

Mulheres em idade fértil devem ser orientadas a evitar engravidar durante o uso de inotuzumabe ozogamicina.

As mulheres devem ser orientadas a usar contracepção eficaz durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina e durante, pelo menos, oito meses após a dose final. Homens com parceiras do sexo feminino em idade fértil devem usar anticoncepção eficaz durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina e durante, pelo menos, cinco meses após a dose final.

- **Gravidez**

Não há dados sobre mulheres grávidas usando inotuzumabe ozogamicina. Com base em achados de segurança não clínica, o inotuzumabe ozogamicina pode causar danos embrionários quando administrado a uma mulher grávida. Estudos em animais mostraram toxicidade reprodutiva (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

O inotuzumabe ozogamicina não deve ser usado durante a gravidez, a menos que o possível benefício para a mãe supere os riscos potenciais para o feto. Mulheres grávidas ou pacientes que engravidam enquanto recebem inotuzumabe ozogamicina ou pacientes do sexo masculino tratados como parceiros de mulheres grávidas devem ser informados do perigo potencial para o feto.

- **Amamentação**

Não há informações sobre a presença de inotuzumabe ozogamicina ou de seus metabólitos no leite humano, os efeitos sobre bebês amamentados ou os efeitos sobre a produção de leite. O risco a recém-nascidos/bebês não pode ser excluído. Devido à possibilidade de reações adversas em bebês amamentados, as mulheres não devem amamentar durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina e durante, pelo menos, dois meses após a dose final (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos).

- **Fertilidade**

Com base em achados não clínicos, a fertilidade masculina e feminina pode ser comprometida pelo tratamento com inotuzumabe ozogamicina (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Dados de segurança pré-clínicos). Homens e mulheres devem procurar orientação para a preservação da fertilidade antes do tratamento.

Besponsa® é um medicamento classificado na categoria D de risco de gravidez. Portanto, este medicamento não deve ser utilizado por mulheres grávidas sem orientação médica. A paciente deve informar imediatamente seu médico em caso de suspeita de gravidez.

Efeitos na capacidade de dirigir e operar máquinas

O inotuzumabe ozogamicina pode ter influência na capacidade de dirigir e operar máquinas. Os pacientes podem apresentar fadiga durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina (vide item 9. Reações Adversas). Portanto, deve ser recomendado cuidado ao dirigir ou operar máquinas.

Incompatibilidades
Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser administrado com outros medicamentos exceto aqueles mencionados no item 8. Posologia e Modo de Usar.

6. INTERAÇÕES MEDICAMENTOSAS
Nenhum estudo clínico de interações medicamentosas foi realizado com o inotuzumabe ozogamicina (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

*Em um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária (estudo 1), foi observado um intervalo de QT prolongado com inotuzumabe ozogamicina (*vide itens 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e vide item 5. Advertências e Precauções*). Portanto, o uso concomitante de inotuzumabe ozogamicina com medicamentos que sabidamente prolongam o intervalo de QT ou que sejam capazes de induzir Torsades de Pointes deve ser cuidadosamente considerado. Monitore o intervalo de QT no caso de combinações desses medicamentos (*vide item 5. Advertências e Precauções*).*

Efeito de outros medicamentos sobre o inotuzumabe ozogamicina
In vitro, N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida é principalmente metabolizada por redução não enzimática. Portanto, é improvável que a coadministração de inotuzumabe ozogamicina com inibidores ou indutores das enzimas metabolizadoras de fármacos do citocromo P450 (CYP) ou da uridina difosfato glucuronosiltransferase (UGT) altere a exposição a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida.

Com base na análise farmacocinética populacional em 736 pacientes, a administração concomitante de medicamentos citorredutores, incluindo hidroxiureia, fatores estimulantes de colônias de granulócitos, incluindo filgrastim, lenograstim e inibidores da P-gp, não tiveram efeito aparente sobre a depuração do inotuzumabe ozogamicina.

Efeito de inotuzumabe ozogamicina sobre outros medicamentos

Efeito sobre os substratos de CYP:
In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida e o inotuzumabe ozogamicina têm baixo potencial para inibir as atividades de CYP1A2, CYP2A6 (testado usando somente inotuzumabe ozogamicina), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 e CYP3A4/5 ou para induzir as atividades de CYP1A2, CYP2B6 e CYP3A4 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeito sobre os substratos de UGT:
In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida teve baixo potencial para inibir as atividades de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 e UGT2B7 em concentrações clinicamente relevantes.

Efeitos sobre os substratos do transportador de medicamento:
In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilidrazida teve baixo potencial para inibir as atividades de Pgp, a proteína de resistência ao câncer de mama (BCRP), o transportador de ânions orgânicos (OAT)1 e OAT3, o transportador de cátions orgânicos (OCT)2 e o polipeptídeo transportador de ânions orgânicos (OATP)1B1 e OATP1B3, em concentrações clinicamente relevantes.

7. CUIDADOS DE ARMAZENAMENTO DO MEDICAMENTO
Besponsa® deve ser armazenado em geladeira (de 2 ºC a 8 ºC). Proteger da luz. Não congelar. Pode ser utilizado por 60 meses a partir da data de fabricação.

Solução reconstituída (vide item 8. Posologia e Modo de Usar): Use a solução reconstituída imediatamente ou após o armazenamento em geladeira (de 2 °C a 8 °C) por até quatro horas antes da diluição. Proteger da luz. Não congelar.

Solução diluída (vide item 8. Posologia e Modo de Usar): Use a solução diluída imediatamente ou após o

armazenamento à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) ou em geladeira (de 2 °C a 8 °C). O tempo de armazenamento da solução diluída pode variar, mas o tempo total entre a reconstituição e o final da infusão não deve exceder 8 horas. Proteger da luz. Não congelar.

Infusão (vide item 8. Posologia e Modo de Usar): Se a solução diluída for armazenada em geladeira (de 2 °C a 8 °C), leve-a à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C) por aproximadamente uma hora antes da administração. Administrar a solução diluída por infusão de uma hora a uma taxa de 50 mL/h à temperatura ambiente (de 15 °C a 30 °C). Proteger da luz.

Número de lote e datas de fabricação e validade: vide embalagem.
Não use medicamento com o prazo de validade vencido.
Guarde-o em sua embalagem original.
Antes de usar, observe o aspecto do medicamento.
Todo medicamento deve ser mantido fora do alcance das crianças.
Características físicas e organolépticas: pó ou bolo liofilizado, branco a quase branco.

8. POSOLOGIA E MODO DE USAR

Para pacientes com linfoblastos circulantes, é recomendada citorredução com uma combinação de hidroxiureia, esteroides e/ou vincristina para uma contagem de blastos periféricos ≤10.000/mm^3 antes da primeira dose.

É recomendada a pré-medicação com um corticosteroide, antipirético e anti-histamínico antes da administração (vide item 5. Advertências e Precauções).

Os pacientes devem ser observados durante a infusão e durante, pelo menos, 1 hora após o término da infusão para sintomas de reações relacionadas à infusão (vide item 5. Advertências e Precauções).

Antes de iniciar o tratamento de inotuzumabe ozogamicina para a indicação de LLA de células B precursoras, recidivada ou refratária, é necessário testar quanto à positividade de CD22 basal (> 0%), utilizando um ensaio validado e sensível (vide item 3. Propriedades Farmacológicas).

Posologia
Administrar inotuzumabe ozogamicina em ciclos de três a quatro semanas.

Para pacientes que receberão transplante de células-tronco hematopoiéticas (TCTH), a duração recomendada do tratamento com inotuzumabe ozogamicina é de 2 ciclos. Um terceiro ciclo deve ser considerado para pacientes que não atingem uma remissão completa (RC) ou uma remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi) e negatividade da doença residual mínima (DRM) após 2 ciclos (vide item 5. Advertências e Precauções).

Para pacientes que não receberão TCTH, podem ser administrados no máximo 6 ciclos.

Os pacientes que não atingirem RC ou RCi em 3 ciclos devem interromper o tratamento.

A tabela 2 mostra os regimes de dosagem recomendados.

Para o primeiro ciclo, a dose total recomendada de inotuzumabe ozogamicina para todos os pacientes é de 1,8 mg/m^2 por ciclo, administrada como 3 doses divididas nos dias 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) e 15 (0,5 mg/m^2). O ciclo 1 tem duração de três semanas, mas pode ser prolongado para quatro semanas se o paciente atingir RC ou RCi e/ou permitir a recuperação da toxicidade.
Para os ciclos subsequentes, a dose total recomendada de inotuzumabe ozogamicina é de 1,5 mg/m^2 por ciclo, administrada como 3 doses divididas nos dias 1 (0,5 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) e 15 (0,5 mg/m^2) para pacientes que atingem RC ou RCi ou 1,8 mg/m^2 por ciclo, administradas como 3 doses divididas nos dias 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) e 15 (0,5 mg/m^2) para pacientes que não alcançam RC ou RCi. Os ciclos subsequentes têm duração de quatro semanas.

Tabela 2. Regime de Dosagem para o Ciclo 1 e os Ciclos Subsequentes Dependendo da Resposta ao Tratamento

	Dia 1	Dia 8[a]	Dia 15[a]
Regime de dosagem para o ciclo 1			
Todos os pacientes:			
Dose (mg/m^2)[b]	0,8	0,5	0,5
Duração do ciclo	21 dias[c]		
Regime de dosagem para ciclos subsequentes dependendo da resposta ao tratamento			
Pacientes que atingiram uma RC[d] ou RCi[e]:			
Dose (mg/m^2)[b]	0,5	0,5	0,5
Duração do ciclo	28 dias[f]		
Pacientes que não alcançaram uma RC[c] ou RCi[d]:			
Dose (mg/m^2)[b]	0,8	0,5	0,5
Duração do ciclo	28 dias[f]		

Abreviações: RC = remissão completa; RCi = remissão completa com recuperação hematológica incompleta.

[a] +/- dois dias (mantenha no mínimo seis dias entre as doses).

[b] A dose é baseada na área de superfície corporal do paciente (m^2).

[c] Para pacientes que atingem RC ou RCi e/ou para permitir a recuperação da toxicidade, a duração do ciclo pode ser prolongada por até 28 dias (ou seja, intervalo de sete dias sem tratamento a partir do Dia 21).

[d] A RC é definida como sendo <5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucêmicos no sangue periférico, recuperação total da contagem de sangue periférico (plaquetas $\geq 100 \times 10^9$/L e da contagem de neutrófilos absolutos [ANC] $\geq 1 \times 10^9$/L) e resolução de qualquer doença extramedular.

[e] A RCi é definida como sendo <5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucêmicos no sangue periférico, recuperação incompleta da contagem de sangue periférico (plaquetas $< 100 \times 10^9$/L e/ou ANC $< 1 \times 10^9$/L) e resolução de qualquer doença extramedular.

[f] Intervalo de sete dias sem tratamento começando no Dia 21.

Modificações da dose

A modificação da dose de inotuzumabe ozogamicina pode ser necessária com base na segurança e tolerabilidade individuais (vide item 5. Advertências e Precauções). O gerenciamento de algumas reações adversas ao medicamento pode exigir interrupções e/ou redução da dose, ou interrupção permanente do inotuzumabe ozogamicina (vide itens 5. Advertências e Precauções e 9. Reações Adversas). Se a dose for reduzida devido à toxicidade relacionada ao inotuzumabe ozogamicina, ela não deve ser re-escalada.

As tabelas 3 e 4 mostram as diretrizes de modificação da dose para toxicidades hematológicas e não hematológicas, respectivamente. As doses de inotuzumabe ozogamicina em um ciclo de tratamento (ou seja, dias 8 e/ou 15) não precisam ser interrompidas devido à neutropenia ou trombocitopenia, porém são recomendadas interrupções da administração em um ciclo para toxicidades não hematológicas.

Tabela 3. Modificações da Dose para Toxicidades Hematológicas

Toxicidade Hematológica	Modificação(ões) da Dose
Antes do tratamento com inotuzumabe ozogamicina:	
A ANC foi $\geq 1 \times 10^9$/L	Se a ANC diminuir, interrompa o próximo ciclo de tratamento até a recuperação da ANC para $\geq 1 \times 10^9$/L.
A contagem de plaquetas foi $\geq 50 \times 10^9$/L[a]	Se a contagem de plaquetas diminuir, interrompa o próximo ciclo de tratamento até a recuperação da contagem de plaquetas para $\geq 50 \times 10^9$/L.[a]
A ANC foi $< 1 \times 10^9$/L e/ou a contagem de plaquetas foi $< 50 \times 10^9$/L[a]	Se a ANC e/ou a contagem de plaquetas diminuírem, interrompa o próximo ciclo de tratamento até que ocorra pelo menos uma das seguintes situações: - a ANC e a contagem de plaquetas são recuperadas pelo menos até os níveis da avaliação inicial para o ciclo anterior, ou - a ANC é recuperada para $\geq 1 \times 10^9$/L e a contagem de plaquetas é recuperada para $\geq 50 \times 10^9$/L[a], ou - A doença estável ou melhorada (com base na avaliação mais recente da medula óssea) e a redução na ANC e na contagem

Tabela 3. Modificações da Dose para Toxicidades Hematológicas

Toxicidade Hematológica	Modificação(ões) da Dose
	de plaquetas são consideradas como sendo devidas à doença subjacente (e não como toxicidade relacionada ao inotuzumabe ozogamicina).

Abreviação: ANC = contagem absoluta de neutrófilos.
[a] A contagem de plaquetas utilizada para a administração deve ser independente da transfusão de sangue.

Tabela 4. Modificações da Dose para Toxicidades Não Hematológicas

Toxicidade não Hematológica	Modificação(ões) da Dose
VOD/SOS ou outra toxicidade hepática grave	Interrompa permanentemente o tratamento (vide item 5. Advertências e Precauções).
Bilirrubina total >1,5 × LSN e AST/ALT >2,5 × LSN	Interrompa a dosagem até a recuperação da bilirrubina total para ≤1,5 × LSN e AST/ALT para ≤2,5 × LSN antes de cada dose, a não ser devido à síndrome de Gilbert ou hemólise. Interrompa permanentemente o tratamento se a bilirrubina total não for recuperada para ≤1,5 × LSN ou se o AST/ALT não for recuperado para ≤2,5 × LSN (vide item 5. Advertências e Precauções).
Reação relacionada à infusão	Interrompa a infusão e institua um gerenciamento médico adequado. Dependendo da gravidade da reação relacionada à infusão, considere a interrupção da infusão ou a administração de esteroides e anti-histamínicos. Para reações à infusão graves ou com risco de vida, interrompa permanentemente o tratamento (vide item 5. Advertências e Precauções).
Toxicidade não hematológica de grau ≥2[a] (relacionada ao inotuzumabe ozogamicina)	Interrompa o tratamento até a recuperação para o grau 1 ou para os níveis de pré-tratamento antes de cada dose.

Abreviações: ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; LSN = limite superior normal; VOD/SOS = doença veno-oclusiva hepática/síndrome da obstrução sinusoidal.
[a] Grau de gravidade de acordo com os Critérios de Terminologia Comum do National Cancer Institute para Eventos Adversos (NCA CTCAE) versão 3.0.

A tabela 5 mostra as diretrizes de modificação da dose dependendo da duração das interrupções da administração devido à toxicidade.

Tabela 5. Modificações da Dose Dependendo da Duração da Interrupção da Administração Devido à Toxicidade

Duração da Interrupção da Dose Devido à Toxicidade	Modificação(ões) da Dose
< 7 dias (em um ciclo)	Interrompa a próxima dose (mantenha no mínimo 6 dias entre as doses).
≥ 7 dias	Omita a próxima dose no ciclo.
≥ 14 dias	Uma vez alcançada a recuperação adequada, diminua a dose total em 25% para o ciclo subsequente. Se for necessário modificar a dose ainda mais, reduza o número de doses para duas por ciclo para os ciclos subsequentes. Se uma diminuição de 25% na dose total seguida de uma diminuição para duas doses por ciclo não for tolerada, interrompa permanentemente o tratamento.
> 28 dias	Considere a interrupção permanente do tratamento.

Populações especiais

- **Pacientes idosos**

Não é necessário ajustar a dose inicial de acordo com a idade (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas).

- **Insuficiência hepática**

Não é necessário ajustar a dose inicial em pacientes com insuficiência hepática definida pela bilirrubina total ≤1,5 × limite superior normal (LSN) e aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) ≤2,5 × LSN (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). Há disponíveis limitadas informações de segurança em pacientes com bilirrubina total >1,5 × LSN e AST/ALT >2,5 × LSN antes da administração. Interrompa a administração até a recuperação da bilirrubina total para ≤1,5 × LSN e do AST/ALT para ≤2,5 × LSN antes de cada dose, a não ser devido à síndrome de Gilbert ou hemólise. Interrompa permanentemente o tratamento se a bilirrubina total não for recuperada para ≤1,5 × LSN ou se o AST/ALT não for recuperado para ≤2,5 × LSN (consulte a tabela 4 e item 5. Advertências e Precauções).

- **Insuficiência renal**

Não é necessário ajustar a dose inicial em pacientes com insuficiência renal leve, moderada ou grave (depuração da creatinina [CL_{cr}] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min ou 15-29 mL/min, respectivamente) (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacocinéticas). A segurança e a eficácia de inotuzumabe ozogamicina não foram estudadas em pacientes com insuficiência renal terminal.

- **População pediátrica**

A segurança e a eficácia do inotuzumabe ozogamicina na população pediátrica (<18 anos) não foi estabelecida. Os dados atualmente disponíveis são descritos no item 3. Características Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas e Propriedades Farmacocinéticas, mas nenhuma recomendação posológica pode ser feita.

- **Método de administração**

O inotuzumabe ozogamicina é para uso intravenoso. A infusão deve ser administrada durante uma hora.

Não administrar o inotuzumabe ozogamicina por impulso intravenoso ou *bolus*.

O inotuzumabe ozogamicina deve ser reconstituído e diluído antes da administração. Para obter instruções sobre a reconstituição e diluição de inotuzumabe ozogamicina antes da administração, vide subitem Precauções especiais para manuseio e descarte.

Precauções especiais para manuseio e descarte

Instruções para reconstituição, diluição e administração

Use uma técnica asséptica adequada para os procedimentos de reconstituição e diluição. O inotuzumabe ozogamicina (cuja densidade é de 1,02 g/mL a 20 °C) é sensível à luz e deve ser protegido da luz ultravioleta durante a reconstituição, a diluição e a administração.

O tempo máximo entre a reconstituição e o final da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição.

Reconstituição

- Calcule a dose (mg) e a quantidade de frascos de inotuzumabe ozogamicina necessárias.
- Reconstitua cada frasco de 1 mg com 4 mL de água estéril para injetáveis para obter uma concentração de 0,25 mg/mL de inotuzumabe ozogamicina que disponibiliza 3,6 mL (0,9 mg).
- Gire levemente o frasco para facilitar a dissolução. Não agitar.
- Inspecione a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída deve ser transparente a levemente turva, incolor e essencialmente livre de matéria visível.
- O inotuzumabe ozogamicina não contém conservantes bacteriostáticos. A solução reconstituída deve ser utilizada imediatamente. Se a solução reconstituída não puder ser utilizada imediatamente, é possível armazená-la em um refrigerador (2 a 8 °C) por até 4 horas. Proteja da luz e não congele.

Diluição

- Calcule o volume de solução reconstituída necessário para obter a dose adequada de acordo com a área de superfície corporal do paciente. Retire essa quantidade do(s) frasco(s) com o uso de uma seringa. Proteja da luz. Descarte toda solução reconstituída não utilizada deixada no frasco.
- Adicione a solução reconstituída a um recipiente de infusão com uma solução de 9 mg/mL (0,9%) de cloreto de sódio para injetáveis até um volume nominal total de 50 mL. A concentração final deve estar entre 0,01 e 0,1 mg/mL. Proteja da luz. É recomendado o uso de um recipiente de infusão de cloreto de polivinila (PVC) (ftalato de di(2-etilhexil) contendo ou não DEHP), poliolefina (polipropileno e/ou polietileno), ou etileno-acetato de vinila (EVA).

- Inverta levemente o recipiente de infusão para misturar a solução diluída. Não agitar.
- A solução diluída deve ser utilizada imediatamente ou após armazenamento à temperatura ambiente (15 a 30 °C) ou em um refrigerador (2 a 8 °C). O tempo máximo de reconstituição até o final da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteja da luz e não congele.

Administração
- Se a solução diluída for armazenada em um refrigerador (2 a 8 °C), ela deve ser equilibrada à temperatura ambiente (15 a 30 °C) por, aproximadamente, uma hora antes da administração.
- Não é necessário filtrar a solução diluída. No entanto, se a solução diluída for filtrada, é recomendado o uso de filtros à base de polietersulfona (PES), fluoreto de polivinilideno (PVDF) ou polissulfona hidrofílica (HPS). Não use filtros feitos de nylon ou de ésteres mistos de celulose (MCE).
- Proteja a bolsa intravenosa da luz com o uso de uma cobertura para bloquear a luz ultravioleta (ou seja, uma bolsa na cor âmbar, marrom escuro ou verde, ou uma folha de alumínio) durante a infusão. A linha de infusão não precisa ser protegida da luz.
- Infunda a solução diluída durante uma hora a uma taxa de 50 mL/h à temperatura ambiente (15 a 30 °C). Proteja da luz. São recomendadas linhas de infusão de PVC (contendo ou não DEHP), poliolefina (polipropileno e/ou polietileno) ou polibutadieno.

Não misture o inotuzumabe ozogamicina ou administre por infusão com outros medicamentos.

Descarte
O Besponsa® inotuzumabe ozogamicina é apenas para uso único.

Qualquer produto não utilizado ou material residual deve ser descartado de acordo com as exigências locais.

9. REAÇÕES ADVERSAS
Resumo do perfil de segurança

As reações adversas descritas nesta seção refletem a exposição ao inotuzumabe ozogamicina em 164 pacientes com LLA recidivada ou refratária que participaram de um estudo clínico randomizado de inotuzumabe ozogamicina *versus* a quimioterapia de escolha do investigador (fludarabina + citarabina + fator estimulante de colônias de granulócitos [FLAG], mitoxantrona + citarabina [MXN/Ara-C], ou alta dose de citarabina [HIDAC]) (estudo 1) (vide item 3. Propriedades Farmacológicas – Propriedades Farmacodinâmicas).

A idade média dos 164 pacientes que receberam inotuzumabe ozogamicina era de 47 anos (faixa de variação: 18-78 anos), 56% eram do sexo masculino, 68% receberam um regime de tratamento prévio para LLA, 31% receberam dois regimes de tratamento prévios para LLA, 68% eram brancos, 19% eram asiáticos e 2% eram negros.

Nos pacientes que receberam inotuzumabe ozogamicina, a duração média do tratamento foi de 8,9 semanas (faixa de variação: 0,1-26,4 semanas), com uma mediana de três ciclos de tratamento iniciados em cada paciente.

As seguintes reações adversas, incluindo recomendações de gestão adequada, são discutidas no item 5. Advertências e Precauções: hepatotoxicidade (incluindo VOD/SOS), mielossupressão/citopenias (incluindo complicações de infecções e eventos de sangramento/hemorrágicos), reações relacionadas à infusão, SLT e prolongamento do intervalo de QT.

Nos pacientes que receberam inotuzumabe ozogamicina, as reações adversas mais comuns (≥20%) foram trombocitopenia, neutropenia, infecção, anemia, leucopenia, fadiga, hemorragia, pirexia, náusea, cefaleia, neutropenia febril, transaminases aumentadas, dor abdominal, gama-glutamiltransferase aumentada e hiperbilirrubinemia.

Nos pacientes que receberam inotuzumabe ozogamicina, as reações adversas graves mais comuns (≥2%) foram infecção, neutropenia febril, hemorragia, dor abdominal, pirexia, VOD/SOS e fadiga.

Nos pacientes que receberam inotuzumabe ozogamicina, as reações adversas mais comuns (≥2%) relatadas como motivo para a interrupção permanente do inotuzumabe ozogamicina foram infecção (6%), trombocitopenia (2%), hiperbilirrubinemia (2%), transaminases aumentadas (2%) e hemorragia (2%); as reações adversas mais comuns

(≥5%) relatadas como motivo para a interrupção da administração foram neutropenia (17%), infecção (10%), trombocitopenia (10%), transaminases aumentadas (6%) e neutropenia febril (5%); e as reações adversas mais comuns (≥1%) relatadas como motivo para a redução da dose foram neutropenia (1%), trombocitopenia (1%) e transaminases aumentadas (1%).

Lista tabulada de reações adversas

A tabela 6 mostra as reações adversas relatadas em pacientes com LLA recidivada ou refratária que receberam inotuzumabe ozogamicina.

Tabela 6. Reações adversas relatadas em pacientes com LLA recidivada ou refratária que receberam inotuzumabe ozogamicina

Classe de Órgãos do Sistema	Muito comum	Comum
Infecções e infestação	Infecção (48%)[a] (inclui Sepse e Bacteremia [17%], Infecção fúngica [9%], Infecção do trato respiratório inferior [12%], Infecção do trato respiratório superior [12%], Infecção bacteriana [1%], Infecção viral [7%], Infecção gastrointestinal [4%], Infecção cutânea [4%])	
Distúrbios do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia[b] (2%)
Distúrbios do sistema imune		Hipersensibilidade (1%)
Distúrbios nutricionais e metabólicos	Dimunição de apetite (12%)	Síndrome da lise tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Distúrbios do sistema nervoso	Dor de cabeça (28%)	
Distúrbios vasculares	Hemorragia[c] (33%) (inclui hemorragia do sistema nervoso central [1%], hemorragia gastrointestinal superior [6%], hemorragia gastrointestinal inferior [4%], epistaxe [15%])	
Distúrbios gastrintestinais	Dor abdominal (23%) Vômito (15%) Diarréia (17%) Náusea (31%) Estomatite (13%) Constipação (17%)	Ascite (4%) Distensão abdominal (6%)
Distúrbios hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (21%) Aumento de transaminases (26%) Aumento da GGT (21%)	VOD/SOS (3% [pre-TCTH][d])
Distúrbios gerais e condições do local de administração	Pirexia (32%) Fadiga (35%) Calafrios (11%)	

Investigações	Fosfatase alcalina aumentada (13%)	Prolongamento do intervalo QT no ECG (1%) Amilase aumentada (5%) Lipase aumentada (9%)
Lesões, envenenamento e complicações processuais	Reação relacionada à infusão (10%)	

As reações adversas incluíram eventos emergentes do tratamento, todos causais, que começaram no ou após o Ciclo 1 Dia 1 no prazo de 42 dias após a dose final de inotuzumabe ozogamicina, mas antes do início de um novo tratamento antineoplásico (incluindo o TCTH).
Os termos preferidos foram recuperados aplicando-se o Dicionário Médico para Atividades Regulamentares (MedDRA) versão 19.1.
Abreviaturas: ALL = leucemia linfoblástica aguda; VOD/SOS= doença hepática venoclusiva/síndrome de obstrução sinusoidal; ECG = eletrocardiograma; GGT = gama-glutamiltransferase; TCTH = transplante de células-tronco hematopoiéticas.
[a] A infecção também inclui outros tipos de infecção (11%). Nota: os pacientes podem ter tido > 1 tipo de infecção.
[b] A pancitopenia inclui os seguintes termos preferidos relatados: Insuficiência da medula óssea, aplasia da medula óssea febril e pancitopenia.
[c] A hemorragia também inclui outros tipos de hemorragia (17%). Nota: os pacientes podem ter tido > 1 tipo de hemorragia.
[d] VOD / SOS inclui 1 paciente adicional com VOD que ocorreu no dia 56 sem TCTH interventivo. VOD / SOS também foi relatado em 18 pacientes após um TCTH subsequente.

Descrição das reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade, incluindo VOD / SOS

No estudo clínico principal (N = 164), o VOD / SOS foi relatado em 23 (14%) pacientes, incluindo 5 (3%) pacientes durante a terapia do estudo ou no acompanhamento sem um TCTH interventivo. Entre os 79 pacientes que se submeteram a um TCTH subsequente (8 dos quais receberam terapia de resgate adicional após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina antes de proceder ao TCTH), a VOD / SOS foi relatada em 18 (23%) pacientes. Cinco dos 18 eventos VOD / SOS que ocorreram após o TCTH foram fatais [ver Item 5 - Hepatotoxicidade, Incluindo a Doença Veno-oclusiva Hepática / Síndrome de Obstrução Sinusoidal (VOD / SOS)].

VOD / SOS foi relatado até 56 dias após a dose final de inotuzumabe ozogamicina sem um TCTH interventivo. O tempo médio do TCTH até o início do VOD / SOS foi de 15 dias (variação: 3 a 57 dias). Dos 5 pacientes que apresentaram VOD / SOS durante o tratamento com inotuzumabe ozogamicina, mas sem um TCTH intervencionista, 2 pacientes também receberam um TCTH antes do tratamento com inotuzumabe ozogamicina.

Entre os pacientes que realizaram TCTH após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina, o VOD / SOS foi relatado em 5/11 (46%) pacientes que receberam TCTH antes e após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina e 13/68 (19%) pacientes que receberam apenas TCTH após tratamento com inotuzumabe ozogamicina.

Em relação a outros fatores de risco, VOD / SOS foi relatado em 6/11 (55%) pacientes que receberam um regime de condicionamento de TCTH contendo 2 agentes alquilantes e 9/53 (17%) pacientes que receberam um regime de condicionamento de TCTH contendo 1 agente alquilante, 7/17 (41%) doentes com idade ≥ 55 anos e 11/62 (18%) doentes com idade <55 anos e 7/12 (58%) com bilirrubina sérica ≥ ULN antes do TCTH e em 11 / 67 (16%) pacientes com bilirrubina sérica <LSN antes do TCTH.

No estudo principal (N = 164), hiperbilirrubinemia e aumento das transaminases foram relatadas em 35 (21%) e 43 (26%) pacientes, respectivamente. Hiperbilirrubinemia de Grau 3 e aumento das transaminases foram relatados em 9 (6%) e 11 (7%) pacientes, respectivamente. O tempo mediano para o início da hiperbilirrubinemia e aumento das transaminases foi de 73 dias e 29 dias, respectivamente.

Para o manejo clínico da hepatotoxicidade, incluindo VOD / SOS, ver Item 5 – Advertências e Precauções - Hepatotoxicidade, Incluindo a Doença Veno-oclusiva Hepática / Síndrome de Obstrução Sinusoidal (VOD / SOS).

Mielossupressão/citopenias

No estudo principal (N = 164), trombocitopenia e neutropenia foram relatadas em 83 (51%) e 81 (49%) pacientes, respectivamente. Trombocitopenia e neutropenia de grau 3 foram relatadas em 23 (14%) e 33 (20%) pacientes, respectivamente. Trombocitopenia e neutropenia de grau 4 foram relatadas em 46 (28%) e 45 (27%) pacientes, respectivamente. A neutropenia febril, que pode ser fatal, foi relatada em 43 (26%) pacientes.

Para o controle clínico da mielossupressão / citopenias, ver o item 5 Advertências e Precauções - Mielossupressão / Citopenia.

Infecções
No estudo principal (N = 164), infecções, incluindo infecções graves, algumas das quais representavam risco de vida ou eram fatais, foram relatadas em 79 (48%) pacientes. As frequências de infecções específicas foram: sepse e bacteremia (17%), infecção do trato respiratório inferior (12%), infecção do trato respiratório superior (12%), infecção fúngica (9%), infecção viral (7%), infecção gastrointestinal (4%), infecção cutânea (4%) e infecção bacteriana (1%). Infecções fatais, incluindo pneumonia, sepse neutropênica, sepse, choque séptico e sepse por pseudomonas, foram relatadas em 8 (5%) pacientes.

Para o manejo clínico de infecções, veja o item 5 Advertências e Precauções - Mielossupressão / Citopenia.

Sangramento / hemorragia
No estudo clínico principal (N = 164), os eventos de sangramento / hemorragia, em geral de gravidade leve, foram notificados em 54 (33%) pacientes. As frequências de hemorragias específicas / eventos hemorrágicos foram: epistaxe (15%), hemorragia digestiva alta (6%), hemorragia gastrointestinal inferior (4%) e hemorragia do sistema nervoso central (SNC) (1%). Hemorragia de Grau 3/4 / eventos hemorrágicos foram relatados em 8/164 (5%) pacientes. Um evento de sangramento / hemorragia de grau 5 (hemorragia intra-abdominal) foi reportado.

Para o manejo clínico de sangramento / hemorragia, ver o item 5 - Advertências e Precauções - Mielossupressão / Citopenia.

Reações relacionadas à infusão
No estudo principal (N = 164), reações relacionadas à infusão foram relatadas em 17 (10%) pacientes. Todos os eventos foram de Grau ≤ 2 em gravidade. Reações relacionadas à infusão geralmente ocorreram no ciclo 1 e logo após o término da infusão de Besponsa® e foram resolvidas espontaneamente ou com tratamento clínico.

Para o manejo clínico de reacções relacionadas com a perfusão, ver o item 5 - Advertências e Precauções - Mielossupressão / Citopenia.

Síndrome de lise tumoral (SLT)
No estudo principal (N = 164), a SLT, que pode ser fatal, foi relatada em 4/164 (2%) pacientes. SLT de Grau 3/4 foi relatada em 3 (2%) pacientes. A SLT ocorreu logo após o término da infusão do Besponsa® e foi resolvida com o tratamento clínico.

Para o manejo clínico da SLT, ver item 5 - Advertências e Precauções - Síndrome de Lise Tumoral.

Prolongamento do intervalo QT
No estudo principal (N = 164), os aumentos máximos do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca utilizando a fórmula de Fridericia (QTcF) ≥ 30 mseg e ≥ 60 msec do valor basal foram medidos em 30/162 (19%) e 4/162 (3%) pacientes, respectivamente. Um aumento no intervalo QTcF> 450 msec foi observado em 26/162 (16%) pacientes. Nenhum paciente apresentou um aumento no intervalo QTcF> 500 mseg. Prolongamento do intervalo QT de grau 2 foi relatado em 2/164 (1%) pacientes. Nenhum prolongamento do intervalo intervale QT de grau ≥ 3 ou eventos de Torsades de Pointes foi relatada.

Para monitoramento periódico dos níveis de ECG e eletrólitos, consulte o Item 5 -Advertências e Precauções - Prolongamento do intervalo QT.

Aumento da amilase e lipase
No estudo 1 (N = 164), aumentos de amilase e lipase foram relatados em 8 (5%) e 15 (9%) pacientes, respectivamente. Foram relatados aumentos da amilase e lipase de Grau ≥ 3 em 3 (2%) e 7 (4%) pacientes, respectivamente.

Para monitorização periódica do aumento de amilase e lipase, ver item 5 Advertências e Precauções - Aumento da amilase e lipase.

A Tabela 7 mostra as anormalidades laboratoriais clinicamente importantes relatadas em pacientes com LLA recidivada ou refratária que receberam inotuzumabe ozogamicina ou escolha de quimioterapia pelo investigador.

Tabela 7. Anormalidades laboratoriais em pacientes com ALL de células B precursoras, recidivada ou refratária que receberam inotuzumabe ozogamicina ou quimioterapia de escolha do investigador (FLAG, MXN / Ara-C ou HIDAC)

Anormalidade Laboratorial[a]	N	Inotuzumabe ozogamicina		N	FLAG, MXN/Ara-C, or HIDAC	
		Todos os graus	Graus 3/4		Todos os graus	Graus 3/4
		%	%		%	%
Hematologia						
Diminuição da contagem de plaquetas	161	98	76	142	100	99
Diminuição da hemoglobina	161	94	40	142	100	70
Diminuição de leucócitos	161	95	82	142	99	98
Diminuição da contagem de neutrófilos	160	94	86	130	93	88
Diminuição (absoluta) de linfócitos	160	93	71	127	97	91
Bioquímica						
Aumento de GGT	148	67	18	111	68	17
Aumento de AST	160	71	4	134	38	4
Aumento de ALP	158	57	1	133	52	3
Aumento de ALT	161	49	4	137	46	4
Aumento de bilirrubina no sangue	161	36	5	138	35	6
Aumento de lipase	139	32	13	90	20	2
Hiperuricemia	158	16	3	122	11	0
Aumento de amilase	143	15	2	102	9	1

Grau de severidade de anormalidades laboratoriais de acordo com NCI CTCAE versão 3.0.
Abreviações: ALL = leucemia linfoblástica aguda; ALP = fosfatase alcalina; ALT = alanina aminotransferase; AST = aspartato aminotransferase; FLAG = fludarabina + citarabina + fator estimulante de colônias de granulócitos; GGT = gama-glutamiltransferase; HIDAC = dose alta de citarabina; MXN / Ara-C = mitoxantrona + citarabina; N = número de pacientes; NCI CTCAE = Critério Comum de Toxicidade do Instituto Nacional do Câncer para Eventos Adversos.
[a] Anormalidades laboratoriais foram resumidas até o final do tratamento + 42 dias, mas antes do início de uma nova terapia anti-câncer.

Imunogenicidade

A incidência observada de anticorpos antidrogas (ADA) é altamente dependente da sensibilidade e especificidade do ensaio. As diferenças nos métodos de ensaio impedem comparações significativas da incidência de ADA nos estudos descritos abaixo com a incidência de ADA em outros estudos, incluindo os de inotuzumabe ozogamicina.

Em estudos clínicos de inotuzumabe ozogamicina em pacientes com LLA recidivada ou refratária, a imunogenicidade do inotuzumabe ozogamicina foi avaliada através do uso de um imunoensaio baseado em eletroquimioluminescência (ECL) para testar anticorpos anti-inotuzumabe ozogamicina (ADA). Para pacientes cujo soro testou positivo para ADA, foi realizado um ensaio baseado em células para detectar anticorpos neutralizantes (NAb).

Em estudos clínicos de inotuzumabe ozogamicina em pacientes adultos com LLA recidivada ou refratária, 7/236 (3%) dos pacientes apresentaram resultado positivo para ADA. Nenhum paciente apresentou resultados positivos para a NAb. Em pacientes que apresentaram resultados positivos para ADA, a presença de ADA positivo não afetou a depuração após o tratamento com inotuzumabe ozogamicina. O número de pacientes com ADA positivo foi muito pequeno para avaliar o impacto do ADA na eficácia e segurança.

No estudo clínico ITCC-059 de inotuzumabe ozogamicina em pacientes pediátricos com LLA recidivante ou refratária (n=51), a incidência de ADA contra inotuzumabe ozogamcina foi de 0%.

Em casos de eventos adversos, notifique pelo Sistema VigiMed, disponível no Portal da Anvisa.

10. SUPERDOSE
Não há tratamento específico ou antídoto para superdosagem de inotuzumabe ozogamicina. O tratamento da superdosagem de inotuzumabe ozogamicina deve consistir em medidas de suporte em geral.

No caso de superdose, a infusão deve ser temporariamente interrompida, e os pacientes devem ser monitorados, em especial quanto à toxicidade hepática e hematológica. O tratamento só deve ser retomado com a dose terapêutica correta quando todos os eventos de toxicidade forem resolvidos.

Em caso de intoxicação ligue para 0800 722 6001, se você precisar de mais orientações.

III - DIZERES LEGAIS

Registro: 1.2110.0447

Produzido por:
Wyeth Pharmaceutical Division of Wyeth Holdings LLC
Pearl River – EUA

Importado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rodovia Presidente Castelo Branco, nº 32501, km 32,5
CEP 06696-000 – Itapevi – SP

Registrado por:
Pfizer Brasil Ltda.
Rua Alexandre Dumas, 1.860
CEP 04717-904 – São Paulo – SP
CNPJ nº 61.072.393/0001-33

VENDA SOB PRESCRIÇÃO

USO RESTRITO A ESTABELECIMENTOS DE SAÚDE

Esta bula foi aprovada pela Anvisa em 20/10/2025.

BESPOI_17

Fale Pfizer | 0800-7701575
www.pfizer.com.br