

ANEXO I

RESUMO DAS CARACTERÍSTICAS DO MEDICAMENTO

1. NOME DO MEDICAMENTO

BESPONSA 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão

2. COMPOSIÇÃO QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de inotuzumab ozogamicina.

Após reconstituição (ver secção 6.6), 1 ml de solução contém 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.

Inotuzumab ozogamicina é um conjugado anticorpo-fármaco (ADC, *antibody-drug conjugate*) composto por um anticorpo monoclonal recombinante humanizado do tipo IgG4 kappa dirigido contra o CD22 (produzido em células de ovário de hamster chinês por tecnologia de ADN recombinante) ligado covalentemente à N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida.

Lista completa de excipientes, ver secção 6.1.

3. FORMA FARMACÊUTICA

Pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Pó compacto ou solto, branco a esbranquiçado, liofilizado.

4. INFORMAÇÕES CLÍNICAS

4.1 Indicações terapêuticas

BESPONSA é indicado como monoterapia para o tratamento de adultos com leucemia linfoblástica aguda (LLA) de células B precursoras recidivante ou refratária, CD22 positivo. Doentes adultos com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária, positivo para cromossoma Filadélfia (Ph⁺), após o insucesso da terapêutica com pelo menos 1 inibidor da tirosina cinase (ITC).

4.2 Posologia e modo de administração

BESPONSA deve ser administrado sob supervisão de um médico com experiência na utilização de terapêutica anticancerígena e num ambiente que tenha disponíveis de imediato todos os meios de reanimação. Ao considerar utilizar BESPONSA como tratamento para a LLA de células B recidivante ou refratária, antes de iniciar o tratamento é necessária uma positividade inicial do CD22 > 0% determinada por um ensaio validado e sensível (ver secção 5.1).

Para os doentes com linfoblastos circulantes, recomenda-se a citorredução com uma associação de hidroxiureia, esteroides e/ou vincristina até à obtenção de uma contagem de blastos no sangue periférico $\leq 10\,000/\text{mm}^3$ antes da primeira dose.

Antes da administração das doses, recomenda-se medicação prévia com um corticosteroide, um antipirético e um anti-histamínico (ver secção 4.4).

Para os doentes com uma elevada carga tumoral, recomenda-se medicação prévia para reduzir os níveis de ácido úrico e hidratação antes da administração da dose (ver secção 4.4).

Os doentes devem ser observados durante a perfusão e, pelo menos, 1 hora após o final da mesma quanto a sintomas de reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.4).

Posologia

BESPONSA deve ser administrado em ciclos de 3 a 4 semanas.

Para os doentes que prosseguem para transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) a duração recomendada do tratamento é de 2 ciclos. Pode ser considerado um terceiro ciclo para os doentes que não alcancem uma remissão completa (RC) ou remissão completa com recuperação hematológica incompleta (RCi) e negatividade da doença residual mínima (DRM) após 2 ciclos (ver secção 4.4). Para os doentes que não prosseguem para TCEH, pode ser administrado um máximo de 6 ciclos. Todos os doentes que não alcancem uma RC/RCi com 3 ciclos devem descontinuar o tratamento.

A Tabela 1 apresenta os regimes posológicos recomendados.

Para o primeiro ciclo, a dose total recomendada de BESPONSA para todos os doentes é de 1,8 mg/m² por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²). O Ciclo 1 tem 3 semanas de duração mas pode ser alargado até 4 semanas se o doente alcançar uma RC ou RCi e/ou para permitir recuperar da toxicidade.

Para os ciclos seguintes, a dose total recomendada de BESPONSA é de 1,5 mg/m² por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²) para os doentes que alcancem uma RC/RCi ou de 1,8 mg/m² por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²) para os doentes que não alcancem uma RC/RCi. Os ciclos seguintes têm 4 semanas de duração.

Tabela 1. Regime posológico para o Ciclo 1 e ciclos seguintes, dependendo da resposta ao tratamento

	Dia 1	Dia 8 ^a	Dia 15 ^a
Regime posológico para o Ciclo 1			
Todos os doentes:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duração do ciclo	21 dias ^b		
Regime posológico para os ciclos seguintes, dependendo da resposta ao tratamento			
Doentes que alcançaram uma RC^c ou RCi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duração do ciclo	28 dias ^e		
Doentes que não alcançaram uma RC^c ou RCi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duração do ciclo	28 dias ^e		

Abreviaturas: CAN=contagens absolutas de neutrófilos; RC=remissão completa; RCi=remissão completa com recuperação hematológica incompleta.

^a +/- 2 dias (manter um mínimo de 6 dias entre as doses).

^b Para os doentes que alcancem uma RC/ RCi e/ou para permitir recuperar da toxicidade, a duração do ciclo poderá ser alargada até 28 dias (ou seja, intervalo de 7 dias sem tratamento a começar no Dia 21).

^c RC é definida como < 5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucémicos no sangue periférico, recuperação total das contagens no sangue periférico (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ e CAN $\geq 1 \times 10^9/l$) e resolução de qualquer doença extramedular.

^d RCi é definida como < 5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucémicos no sangue periférico, recuperação incompleta das contagens no sangue periférico (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ e/ou CAN $< 1 \times 10^9/l$) e resolução de qualquer doença extramedular.

^e Intervalo de 7 dias sem tratamento a começar no Dia 21.

Modificações de dose

Poderá ser necessário modificar a dose de BESPONSA com base na segurança e tolerabilidade de cada doente (ver secção 4.4). O tratamento de algumas reações adversas medicamentosas poderá necessitar da interrupção e/ou redução da dose ou da descontinuação permanente de BESPONSA (ver

secções 4.4 e 4.8). Se a dose for reduzida devido a toxicidade relacionada com BESPONSA, a dose não deve ser reescalada.

A Tabela 2 e a Tabela 3 apresentam as linhas de orientação para a modificação de dose para toxicidades hematológicas e não hematológicas, respetivamente. As doses de BESPONSA dentro de um ciclo de tratamento (ou seja, Dias 8 e/ou 15) não precisam de ser interrompidas devido a neutropenia ou trombocitopenia, mas recomenda-se interromper as doses dentro de um ciclo no caso de toxicidades não hematológicas.

Tabela 2. Modificações de dose para toxicidades hematológicas no início de um ciclo de tratamento (Dia 1)

Toxicidade hematológica	Toxicidade e modificação(ões) de dose
Níveis anteriores ao tratamento com BESPONSA:	
CAN era $\geq 1 \times 10^9/l$	Se a CAN diminuir, interromper o próximo ciclo de tratamento até recuperação da CAN para $\geq 1 \times 10^9/l$.
A contagem de plaquetas era $\geq 50 \times 10^9/l^a$	Se a contagem de plaquetas diminuir, interromper o próximo ciclo de tratamento até recuperação da contagem de plaquetas para $\geq 50 \times 10^9/l^a$.
A CAN era $< 1 \times 10^9/l$ e/ou a contagem de plaquetas era $< 50 \times 10^9/l^a$	Se a CAN e/ou a contagem de plaquetas diminuir, interromper o próximo ciclo de tratamento até ocorrer, pelo menos, uma das seguintes situações: <ul style="list-style-type: none"> - A CAN e a contagem de plaquetas recuperarem para, pelo menos, os valores iniciais do ciclo anterior, ou - A CAN recuperar para $\geq 1 \times 10^9/l$ e a contagem de plaquetas recuperar para $\geq 50 \times 10^9/l^a$, ou - Doença estável ou melhoria (baseado na avaliação mais recente da medula óssea) e considera-se que as reduções da CAN e da contagem de plaquetas se devem à doença subjacente (não considerado como sendo toxicidade relacionada com BESPONSA).

Abreviatura: CAN=Contagem absoluta de neutrófilos.

^a A contagem de plaquetas utilizada para a dosagem tem de ser independente de transfusões de sangue.

Tabela 3. Modificações de dose para toxicidades não hematológicas em qualquer momento durante o tratamento

Toxicidade não hematológica	Modificação(ões) de dose
DVO/SOS ou outra toxicidade hepática grave	Descontinuar o tratamento permanentemente (ver secção 4.4).
Bilirrubina total $> 1,5 \times LNS$ e AST/ALT $> 2,5 \times LNS$	Interromper a dosagem até recuperação da bilirrubina total para $\leq 1,5 \times LNS$ e da AST/ALT para $\leq 2,5 \times LNS$ antes de cada dose, exceto se causado por doença de Gilbert ou hemólise. Interromper permanentemente o tratamento se a bilirrubina total não recuperar para $\leq 1,5 \times LNS$ ou a AST/ALT não recuperar para $\leq 2,5 \times LNS$ (ver secção 4.4).
Reações relacionadas com a perfusão	Interromper a perfusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a perfusão, ponderar descontinuar a perfusão ou administrar esteroídes e anti-histamínicos. Para reações à perfusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente (ver secção 4.4).
Toxicidade não hematológica de Grau $\geq 2^a$ (relacionada com BESPONSA)	Interromper o tratamento até recuperação para Grau 1 ou para os níveis pré-tratamento antes de cada dose.

Abreviaturas: ALT=alanina aminotransferase; AST=aspartato aminotransferase; LNS=limite normal superior; DVO/SOS=doença venoclusiva/síndrome de obstrução sinusoidal.

^a Grau de gravidade de acordo com os *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (NCI CTCAE) versão 3.0.

A Tabela 4 apresenta as linhas de orientação para a modificação de dose, dependendo da duração das interrupções de dose devido a toxicidade.

Tabela 4. Modificações de dose, dependendo da duração das interrupções de dose devido a toxicidade

Duração das interrupções de dose devido a toxicidade	Modificação(ões) de dose
< 7 dias (dentro de um ciclo)	Interromper a dose seguinte (manter um mínimo de 6 dias entre as doses).
≥ 7 dias	Omitir a dose seguinte dentro do ciclo.
≥ 14 dias	Assim que for alcançada uma recuperação adequada, diminuir a dose total em 25% para o ciclo seguinte. Se for necessária uma modificação adicional da dose, então reduzir o número de doses para 2 por ciclo para os ciclos seguintes. Se uma diminuição de 25% na dose total seguida de uma redução para 2 doses por ciclo não for tolerada, então descontinuar o tratamento permanentemente.
> 28 dias	Ponderar a descontinuação permanente de BESPONSA.

Populações especiais

Idosos

Não é necessário ajuste da dose inicial com base na idade (ver secção 5.2).

Compromisso hepático

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso hepático, definido como bilirrubina total $\leq 1,5 \times$ limite normal superior (LNS) e aspartato aminotransferase (AST)/alanina aminotransferase (ALT) $\leq 2,5 \times$ LNS (ver secção 5.2). Está disponível informação limitada sobre a segurança em doentes com bilirrubina total $> 1,5 \times$ LNS e AST/ALT $> 2,5 \times$ LNS antes da administração da dose. Interromper a dosagem até recuperação da bilirrubina total para $\leq 1,5 \times$ LNS e da AST/ALT para $\leq 2,5 \times$ LNS antes de cada dose, exceto se causado por síndrome de Gilbert ou hemólise. Interromper permanentemente o tratamento se a bilirrubina total não recuperar para $\leq 1,5 \times$ LNS ou a AST/ALT não recuperar para $\leq 2,5 \times$ LNS (ver Tabela 3 e a secção 4.4).

Compromisso renal

Não é necessário ajuste da dose inicial em doentes com compromisso renal ligeiro, moderado ou grave (depuração da creatinina [CL_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min ou 15-29 ml/min, respetivamente) (ver secção 5.2). A segurança e a eficácia de BESPONSA não foram estudadas em doentes com doença renal em fase terminal.

População pediátrica

A segurança e eficácia de BESPONSA em crianças com 0 a < 18 anos de idade não foram estabelecidas. Os dados atualmente disponíveis encontram-se descritos nas secções 4.8, 5.1 e 5.2 mas não pode ser feita qualquer recomendação posológica.

Modo de administração

BESPONSA é administrado por via intravenosa. A perfusão tem de ser administrada ao longo de 1 hora.

BESPONSA não deve ser administrado por injeção intravenosa rápida ou bólus.

BESPONSA tem de ser reconstituído e diluído antes da administração. Para instruções acerca da reconstituição e diluição do medicamento antes da administração, ver secção 6.6.

4.3 Contraindicações

- Hipersensibilidade à substância ativa ou a qualquer um dos excipientes mencionados na secção 6.1.
- Doentes com antecedentes confirmados de doença hepática venoclusiva/síndrome de oclusão sinusoidal (DVO/SOS) grave ou atualmente com DVO/SOS.
- Doentes atualmente com doença hepática grave (p. ex., cirrose, hiperplasia regenerativa nodular, hepatite ativa).

4.4 Advertências e precauções especiais de utilização

Rastreabilidade

De modo a melhorar a rastreabilidade dos medicamentos biológicos, o nome e o número de lote do medicamento administrado devem ser registados de forma clara.

Hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS

Foram comunicados casos de hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS grave, com risco de vida e, por vezes, fatal em doentes com LLA recidivante ou refratária a receber BESPONSA (ver secção 4.8). BESPONSA aumentou significativamente o risco de DVO/SOS acima do risco dos regimes de quimioterapia padrão nesta população de doentes. Este risco foi mais acentuado nos doentes submetidos a TCEH posterior.

Nos subgrupos seguintes, a frequência notificada de DVO/SOS após TCEH foi $\geq 50\%$:

- Doentes que receberam um regime condicionante para TCEH contendo 2 agentes alquilantes;
- Doentes com ≥ 65 anos de idade; e
- Doentes com bilirrubina sérica \geq LNS antes do TCEH.

Deve ser evitada a utilização de regimes condicionantes para TCEH contendo 2 agentes alquilantes. Considerar cuidadosamente a relação benefício-risco antes de administrar BESPONSA a doentes nos quais a utilização futura de regimes condicionantes para TCEH contendo 2 agentes alquilantes é provavelmente inevitável.

Nos doentes nos quais a bilirrubina sérica é \geq LNS antes do TCEH, a TCEH após o tratamento com BESPONSA deve ser apenas realizada após uma análise cuidadosa da relação benefício-risco. Se estes doentes prosseguirem para TCEH, os sinais e sintomas de DVO/SOS devem ser cuidadosamente monitorizados (ver secção 4.2).

Outros fatores dos doentes que parecem estar associados a um risco acrescido de DVO/SOS após TCEH incluem, TCEH anterior, idade ≥ 55 anos, antecedentes de doença hepática e/ou hepatite antes do tratamento, linhas de resgate tardias e um número superior de ciclos de tratamento.

É necessária consideração cuidadosa antes de administrar BESPONSA em doentes que foram submetidos anteriormente a TCEH. Não houve nenhum doente com LLA recidivante ou refratária, tratado com BESPONSA em estudos clínicos, submetido a TCEH durante os 4 meses anteriores.

Os doentes com antecedentes de doença hepática devem ser avaliados cuidadosamente (por ex., ecografia, rastreio de hepatites a vírus) antes do tratamento com BESPONSA para excluir a presença de doença hepática grave (ver secção 4.3).

Devido ao risco de DVO/SOS nos doentes que prosseguem para TCEH, a duração recomendada do tratamento com inotuzumab ozogamicina é de 2 ciclos; pode ser considerado um terceiro ciclo para os doentes que não alcancem uma RC ou RCi e negatividade da DRM após 2 ciclos (ver secção 4.2).

Os sinais e sintomas de DVO/SOS devem ser cuidadosamente monitorizados em todos os doentes, especialmente após TCEH. Os sinais podem incluir elevações da bilirrubina total, hepatomegalia (que pode ser dolorosa), aumento rápido do peso e ascite. Monitorizar apenas a bilirrubina total poderá não identificar todos os doentes em risco de DVO/SOS. Em todos os doentes, devem ser monitorizadas as análises hepáticas, incluindo a ALT, AST, bilirrubina total e a fosfatase alcalina, antes e após cada dose de BESPONSA. Para os doentes que desenvolvam valores anómalos nas análises hepáticas, deve ser realizada uma monitorização mais frequente das análises hepáticas e dos sinais e sintomas clínicos de hepatotoxicidade. Nos doentes que prosseguem para TCEH, as análises hepáticas durante o primeiro mês pós-TCEH devem ser cuidadosamente monitorizadas e com menor frequência daí em diante, de acordo com a prática clínica padrão. Elevações das análises hepáticas poderão requerer uma interrupção, redução da dose ou uma descontinuação permanente de BESPONSA (ver secção 4.2).

O tratamento deve ser descontinuado permanentemente se ocorrer DVO/SOS (ver secção 4.2). Se ocorrer DVO/SOS grave, o doente deve ser tratado de acordo com a prática clínica padrão.

Mielossupressão/citopenias

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina foram notificados casos de neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia e pancitopenia, alguns dos quais potencialmente fatais (ver secção 4.8).

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina foram notificados casos de complicações associadas a neutropenia e trombocitopenia (incluindo infeções e acontecimentos hemorrágicos, respetivamente) em alguns doentes (ver secção 4.8).

Antes de cada dose de BESPONSA deve ser monitorizado o hemograma completo, durante o tratamento e após TCEH (ver secção 5.1) devem ser monitorizados os sinais e sintomas de infeção, durante o tratamento devem ser monitorizados a hemorragia e outros efeitos da mielossupressão. Conforme apropriado, devem ser administrados anti-infecciosos profiláticos e efetuadas análises de vigilância durante e após o tratamento.

O tratamento de infeções graves, hemorragias e outros efeitos da mielossupressão, incluindo neutropenia ou trombocitopenia grave, poderá requerer uma interrupção da dose, redução da dose ou a descontinuação do tratamento (ver secção 4.2).

Reações relacionadas com a perfusão

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina foram notificados casos de reações relacionadas com a perfusão (ver secção 4.8).

Antes da administração das doses, é recomendada medicação prévia com um corticosteroide, um antipirético e um anti-histamínico (ver secção 4.2).

Monitorizar cuidadosamente os doentes durante a perfusão e durante, pelo menos, 1 hora após o fim da perfusão quanto ao potencial aparecimento de reações relacionadas com a perfusão, incluindo sintomas como hipotensão, afrontamentos ou problemas respiratórios. Se ocorrer alguma reação relacionada com a perfusão, interromper a perfusão e instituir tratamento médico apropriado. Dependendo da gravidade da reação relacionada com a perfusão, considerar descontinuar a perfusão ou a administração de esteroides e anti-histamínicos (ver secção 4.2). Para reações à perfusão graves ou potencialmente fatais, descontinuar o tratamento permanentemente (ver secção 4.2).

Síndrome de lise tumoral (SLT)

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina foram notificados casos de SLT, que podem colocar a vida em risco ou ser fatais (ver secção 4.8).

É recomendada medicação prévia para reduzir os níveis de ácido úrico e hidratação antes de administrar a dose em doentes com uma elevada carga tumoral (ver secção 4.2).

Os doentes devem ser monitorizados quanto a sinais e sintomas de SLT e tratados de acordo com a prática clínica padrão.

Prolongamento do intervalo QT

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina foram observados casos de prolongamento do intervalo QT (ver secções 4.8 e 5.2).

BESPONSA deve ser administrado com cautela em doentes com antecedentes de, ou predisposição para, prolongamento do intervalo QT que estejam a tomar medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT (ver secção 4.5) e em doentes com perturbações eletrolíticas. Deve ser realizado um ECG e o doseamento dos eletrólitos antes do início do tratamento e devem ser monitorizados periodicamente durante o tratamento (ver secções 4.8 e 5.2).

Aumento da amilase e lipase

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina, foram notificados aumentos dos níveis de amilase e lipase (ver secção 4.8).

Os doentes devem ser monitorizados quanto aos aumentos dos níveis de amilase e lipase. Deve ser avaliada a possibilidade de doença hepatobiliar e tratada de acordo com a prática clínica 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 nas 2 semanas anteriores ao início do tratamento com BESPONSA, durante o tratamento, e até à recuperação dos linfócitos B após o último ciclo de tratamento.

Excipientes

Conteúdo em sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 mg de inotuzumab ozogamicina, ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

Este medicamento pode ser preparado para administração com soluções contendo sódio (ver secções 4.2 e 6.6) e isto deve ser tido em consideração em relação à quantidade total de sódio proveniente de todas as fontes que será administrada ao doente.

4.5 Interações medicamentosas e outras formas de interação

Não foram realizados estudos de interação (ver secção 5.2).

Com base em dados *in vitro*, é improvável que a coadministração de inotuzumab ozogamicina com inibidores ou indutores de enzimas metabolizadoras de fármacos pertencentes ao citocromo P450 (CYP) ou ao grupo das uridina difosfato-glucuronositransferases (UGT) altere a exposição à N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida. Adicionalmente, é improvável que o inotuzumab ozogamicina e a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida alterem a exposição de substratos de enzimas do

CYP e é improvável que a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida altere a exposição de substratos das enzimas UGT ou de transportadores *major* de fármacos.

Em doentes a receber inotuzumab ozogamicina foram observados casos de prolongamento do intervalo QT (ver secção 4.4). Por conseguinte, a utilização concomitante de inotuzumab ozogamicina com medicamentos conhecidos por prolongarem o intervalo QT ou induzirem *torsades de pointes* deve ser ponderada cuidadosamente. O intervalo QT deve ser monitorizado no caso de associações destes tipos de medicamentos (ver secções 4.4, 4.8 e 5.2).

4.6 Fertilidade, gravidez e aleitamento

Mulheres em idade fértil/Contraceção feminina e masculina

As mulheres em idade fértil devem evitar engravidar enquanto estiverem a receber BESPONSA.

As mulheres devem utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento com BESPONSA e durante, pelo menos, 8 meses após a dose final. Os homens com parceiras em idade fértil devem utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento com BESPONSA e durante, pelo menos, 5 meses após a dose final.

Gravidez

Não existem dados sobre mulheres grávidas a utilizar inotuzumab ozogamicina. Com base em resultados de segurança não clínicos, inotuzumab ozogamicina pode causar efeitos nefastos a nível embriofetal quando administrado a mulheres grávidas. Os estudos em animais revelaram toxicidade reprodutiva (ver secção 5.3).

BESPONSA não pode ser utilizado durante a gravidez, a não ser que o potencial benefício para a mãe seja superior aos potenciais riscos para o feto. As mulheres grávidas ou as doentes que engravidem enquanto estão a receber inotuzumab ozogamicina ou os homens tratados cujas parceiras estejam grávidas têm de ser informados acerca do potencial perigo para o feto.

Amamentação

Não existem dados sobre a presença de inotuzumab ozogamicina ou dos seus metabolitos no leite humano, sobre os efeitos nos lactentes ou os efeitos na produção de leite. Devido ao potencial para reações adversas em lactentes, as mulheres não podem amamentar durante o tratamento com BESPONSA e durante, pelo menos, 2 meses após a dose final (ver secção 5.3).

Fertilidade

Com base em resultados não clínicos, a fertilidade masculina e feminina podem ficar comprometidas pelo tratamento com inotuzumab ozogamicina (ver secção 5.3). Não existe informação sobre a fertilidade em doentes. Homens e mulheres devem procurar aconselhamento sobre a preservação da fertilidade antes do tratamento.

4.7 Efeitos sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas

Os efeitos de BESPONSA sobre a capacidade de conduzir e utilizar máquinas são moderados. Os doentes podem sentir fadiga durante o tratamento com BESPONSA (ver secção 4.8). Por conseguinte, recomenda-se cautela ao conduzir ou utilizar máquinas.

4.8 Efeitos indesejáveis

Resumo do perfil de segurança

As reações adversas mais frequentes ($\geq 20\%$) foram trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infeção (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), fadiga (35%), hemorragia (33%), pirexia (32%),

náuseas (31%), cefaleias (28%), neutropenia febril (26%), aumento das transaminases (26%), dor abdominal (23%), aumento da gama-glutamilttransferase (21%) e hiperbilirrubinemia (21%).

Em doentes que receberam BESPONSA, as reações adversas graves mais frequentes ($\geq 2\%$) foram infecção (23%), neutropenia febril (11%), hemorragia (5%), dor abdominal (3%), pirexia (3%), DVO/SOS (2%) e fadiga (2%).

Lista tabelada das reações adversas

A Tabela 5 apresenta as reações adversas notificadas em doentes com LLA recidivante ou refratária que receberam BESPONSA.

As reações adversas são apresentadas por classe de sistema de órgãos (CSO) e por categorias de frequência, definidas de acordo com a seguinte convenção: muito frequentes ($\geq 1/10$), frequentes ($\geq 1/100, < 1/10$), pouco frequentes ($\geq 1/1.000, < 1/100$), raras ($\geq 1/10.000, < 1/1.000$), muito raras ($< 1/10.000$) e desconhecido (não pode ser estimado a partir dos dados disponíveis). Dentro de cada categoria de frequência, as reações adversas são apresentadas por ordem decrescente de gravidade.

Tabela 5. Reações adversas notificadas em doentes com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária que receberam BESPONSA

Classe de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Infeções e infestações	Infeção (48%) ^a (incluindo sepsis e bacteriemia [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%])	
Doenças do sangue e do sistema linfático	Neutropenia febril (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Doenças do sistema imunitário		Hipersensibilidade (1%)
Doenças do metabolismo e da nutrição	Diminuição do apetite (12%)	Síndrome de lise tumoral (2%) Hiperuricemia (4%)
Doenças do sistema nervoso	Cefaleias (28%)	
Vasculopatias	Hemorragia ^c (33%) (incluindo hemorragia do sistema nervoso central [1%], hemorragia gastrointestinal superior [6%], hemorragia gastrointestinal inferior [4%], epistaxe [15%])	

Classe de sistemas de órgãos segundo o MedDRA	Muito frequentes	Frequentes
Doenças gastrointestinais	Dor abdominal (23%) Vómitos (15%) Diarreia (17%) Náuseas (31%) Estomatite (13%) Obstipação (17%)	Ascite (4%) Distensão abdominal (6%)
Afeções hepatobiliares	Hiperbilirrubinemia (21%) Aumento das transaminases (26%) Aumento da GGT (21%)	DVO/SOS (3% [pré-TCEH] ^d)
Perturbações gerais e alterações no local de administração	Pirexia (32%) Fadiga (35%) Arrepios (11%)	
Exames complementares de diagnóstico	Aumento da fosfatase alcalina (13%)	Prolongamento do QT no ECG (1%) Aumento da amilase (5%) Aumento da lipase (9%)
Complicações de intervenções relacionadas com lesões e intoxicações	Reações relacionadas com a perfusão (10%)	

As reações adversas incluíam acontecimentos emergentes do tratamento, por todas as causas que começaram no Dia 1 do Ciclo 1 ou após o mesmo e nos 42 dias após a dose final de BESPONSA mas antes do início de um novo tratamento anticancerígeno (incluindo TCEH).

Os termos preferidos foram obtidos mediante consulta do *Medical Dictionary for Regulatory Activities* (MedDRA) versão 19.1.

Abreviaturas: LLA=leucemia linfoblástica aguda; DVO/SOS= doença hepática venoclusiva/síndrome de obstrução sinusoidal; ECG=eletrocardiograma; GGT=gama-glutamilttransferase; TCEH=transplante de células estaminais hematopoiéticas.

^a Infecção também inclui outros tipos de infeção (11%). Nota: os doentes devem ter tido > 1 tipo de infeção.

^b A pancitopenia inclui os seguintes termos preferidos notificados: insuficiência da medula óssea, aplasia febril da medula óssea e pancitopenia.

^c Hemorragia também inclui outros tipos de hemorragia (17%). Nota: os doentes devem ter tido > 1 tipo de hemorragia.

^d A DVO/SOS inclui 1 doente adicional com DVO que ocorreu no Dia 56 sem TCEH no intermédio. Foi também comunicada DVO/SOS em 18 doentes após um TCEH posterior.

Descrição de reações adversas selecionadas

Hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS

No estudo clínico principal (N=164) foram notificados casos de DVO/SOS em 23 (14%) doentes incluindo 5 (3%) doentes durante a terapêutica do estudo ou no seguimento sem TCEH no intermédio. Entre os 79 doentes que prosseguiram para TCEH (8 dos quais receberam terapia de resgate adicional após o tratamento com BESPONSA antes de prosseguirem para TCEH) foi notificada DVO/SOS em 18 (23%) doentes. Cinco dos 18 acontecimentos de DVO/SOS que ocorreram após o TCEH foram fatais (ver secção 5.1).

Foram notificados casos de DVO/SOS até 56 dias após a dose final de inotuzumab ozogamicina sem um TCEH no intermédio. A mediana do tempo entre o TCEH e o aparecimento de DVO/SOS foi de 15 dias (intervalo: 3-57 dias). Dos 5 doentes com DVO/SOS durante o tratamento com inotuzumab ozogamicina mas sem TCEH no intermédio, 2 doentes também tinham recebido um TCEH antes do tratamento com BESPONSA.

Entre os doentes que prosseguiram para TCEH depois do tratamento com BESPONSA, foram notificados casos de DVO/SOS em 5/11 (46%) doentes que receberam um TCEH tanto antes como

depois do tratamento com BESPONSA e em 13/68 (19%) doentes que receberam um TCEH apenas após o tratamento com BESPONSA.

Relativamente a outros fatores de risco, foram notificados casos de DVO/SOS em 6/11 (55%) doentes que receberam um regime condicionante para TCEH contendo 2 agentes alquilantes, em 9/53 (17%) doentes que receberam um regime condicionante para TCEH contendo 1 agente alquilante, em 7/17 (41%) doentes com ≥ 55 anos de idade, em 11/62 (18%) doentes com < 55 anos de idade, em 7/12 (58%) doentes com bilirrubina séria \geq LNS antes do TCEH e em 11/67 (16%) doentes com a bilirrubina sérica $<$ LNS antes do TCEH.

No estudo principal (N=164), foram notificados casos de hiperbilirrubinemia e de aumento das transaminases em 35 (21%) e 43 (26%) doentes, respetivamente. Foram notificados casos de hiperbilirrubinemia de grau ≥ 3 e aumento das transaminases em 9 (6%) e 11 (7%) doentes, respetivamente. A mediana do tempo para o aparecimento de hiperbilirrubinemia e aumento das transaminases foi de 73 dias e 29 dias, respetivamente.

Para o tratamento clínico da hepatotoxicidade, incluindo DVO/SOS, ver secção 4.4.

Mielossupressão/citopenias

No estudo principal (N=164) foram notificados casos de trombocitopenia e neutropenia em 83 (51%) e 81 (49%) doentes, respetivamente. Foram notificados casos de trombocitopenia e neutropenia de Grau 3 em 23 (14%) e 33 (20%) doentes, respetivamente. Foram notificados casos de trombocitopenia e neutropenia de Grau 4 em 46 (28%) e 45 (27%) doentes, respetivamente. Foi notificada neutropenia febril, que pode ser potencialmente fatal, em 43 (26%) doentes.

Para o tratamento clínico de mielossupressão/citopenias, ver secção 4.4.

Infeções

No estudo principal (N=164), foram notificadas infeções, incluindo infeções graves, algumas das quais com risco de vida ou fatais, em 79 (48%) doentes. As frequências de infeções específicas foram: sepsis e bacteriemia (17%), infeção do trato respiratório inferior (12%), infeção do trato respiratório superior (12%), infeção fúngica (9%), infeção viral (7%), infeção gastrointestinal (4%), infeção cutânea (4%) e infeção bacteriana (1%). Foram notificadas em 8 (5%) doentes infeções fatais, incluindo pneumonia, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico e sepsis por *Pseudomonas*.

Para o tratamento clínico de infeções, ver secção 4.4.

Hemorragias

No estudo clínico principal (N=164), foram notificados acontecimentos hemorrágicos, na sua maioria de gravidade ligeira, em 54 (33%) doentes. As frequências de acontecimentos hemorrágicos específicos foram: epistaxe (15%), hemorragia gastrointestinal superior (6%), hemorragia gastrointestinal inferior (4%) e hemorragia do sistema nervoso central (SNC) (1%). Foram notificados acontecimentos hemorrágicos de Grau 3/4 em 8/164 (5%) doentes. Foi notificado um acontecimento hemorrágico de Grau 5 (hemorragia intra-abdominal).

Para o tratamento clínico de acontecimentos hemorrágicos, ver secção 4.4.

Reações relacionadas com a perfusão

No estudo principal (N=164), foram notificadas reações relacionadas com a perfusão em 17 (10%) doentes. Todos os acontecimentos foram de Grau ≤ 2 de gravidade. As reações relacionadas com a perfusão ocorreram geralmente no Ciclo 1 e pouco tempo depois do fim da perfusão de inotuzumab ozogamicina e resolveram-se espontaneamente ou com tratamento médico.

Para o tratamento clínico de reações relacionadas com a perfusão, ver secção 4.4.

Síndrome de lise tumoral (SLT)

No estudo principal (N=164), foram notificados casos de SLT, que podem colocar a vida em risco ou ser fatais, em 4/164 (2%) doentes. Foi notificada SLT de Grau 3/4 em 3 (2%) doentes. Os casos de SLT ocorreram pouco tempo depois do fim da perfusão de inotuzumab ozogamicina e resolveram-se com tratamento médico.

Para o tratamento clínico da SLT, ver secção 4.4.

Prolongamento do intervalo QT

No estudo principal (N=164), foram medidos aumentos máximos do intervalo QT corrigido para a frequência cardíaca utilizando a fórmula de *Fridericia* ($QTcF \geq 30$ msec e ≥ 60 msec desde o momento basal em 30/162 (19%) e 4/162 (3%) doentes, respetivamente. Foi observado um aumento no intervalo $QTcF > 450$ msec em 26/162 (16%) doentes. Nenhum doente apresentou um aumento no intervalo $QTcF > 500$ msec. Foi notificado prolongamento do intervalo QT de Grau 2 em 2/164 (1%) doentes. Não foram notificados prolongamentos do intervalo QT de Grau ≥ 3 nem *torsades de pointes*.

Para a monitorização periódica do ECG e dos níveis de eletrólitos, ver secção 4.4.

Aumento da amilase e lipase

No estudo principal (N=164), foram notificados aumentos nos níveis de amilase e lipase em 8 (5%) e 15 (9%) doentes, respetivamente. Foram notificados aumentos da amilase e lipase de grau ≥ 3 em 3 (2%) e 7 (4%) doentes, respetivamente.

Para a monitorização periódica dos níveis aumentados de amilase e lipase, ver secção 4.4.

Imunogenicidade

Em estudos clínicos com inotuzumab ozogamicina em doentes adultos com LLA recidivante ou refratária, 7/236 (3%) doentes tiveram testes positivos para anticorpos anti-inotuzumab ozogamicina (AAF – Anticorpos Anti-Fármaco). Nenhum doente apresentou testes positivos para AAF neutralizadores. Nos doentes com teste positivo para AAF, não foi observado qualquer efeito na depuração de BESPONSA, com base na análise farmacocinética da população. O número de doentes com AAF positivos era demasiado pequeno para avaliar o impacto dos AAF na eficácia e na segurança.

No estudo clínico ITCC-059 de inotuzumab ozogamicina em doentes pediátricos com LLA recidivante ou refratária (N=51), a incidência de AAF contra inotuzumab ozogamicina foi de 0%.

População pediátrica

BESPONSA foi avaliado em 53 doentes pediátricos com ≥ 1 e < 18 anos de idade com LLA de células B precursoras, CD22 positivo, recidivante ou refratária no estudo ITCC-059 (ver secção 5.1).

As reações adversas mais frequentes ($> 30\%$) no estudo pediátrico ITCC-059 foram trombocitopenia (60%), pirexia (52%), anemia (48%), vômitos (48%), neutropenia (44%), infeção (44%), hemorragia (40%), neutropenia febril (32%), náuseas (32%), dor abdominal (32%) na Coorte de Fase 1 e pirexia (46%), trombocitopenia (43%), anemia (43%), vômitos (43%), neutropenia (36%), leucopenia (36%), náuseas (32%), infeção (32%), aumento das transaminases (32%) e hemorragia (32%) na Coorte de Fase 2.

Na Coorte de Fase 1, 2/25 (8,0%) doentes tiveram DVO (nenhum recebeu um transplante) e

6/28 (21,4%) doentes na Coorte de Fase 2 tinham DVO, com uma taxa de DVO pós-TCEH de 5/18 (27,8% [IC de 95%; 9,69-53,48]). Na Coorte de Fase 1, 8/25 (32%) doentes e 18/28 (64%) na Coorte de Fase 2 tiveram um TCEH de seguimento. A taxa de mortalidade pós-TCEH não relacionada com recidiva foi de 2/8 (25%) e de 5/18 (28%) na Coorte de Fase 1 e na Coorte de Fase 2, respetivamente.

Notificação de suspeitas de reações adversas

A notificação de suspeitas de reações adversas após a autorização do medicamento é importante, uma vez que permite uma monitorização contínua da relação benefício-risco do medicamento. Pede-se aos profissionais de saúde que notifiquem quaisquer suspeitas de reações adversas através **do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#)**.

4.9 Sobredosagem

Em estudos clínicos em doentes com LLA recidivante ou refratária, a dose única máxima e as doses múltiplas de inotuzumab ozogamicina foram de 0,8 mg/m² e de 1,8 mg/m², respetivamente, por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²) (ver secção 4.2). As sobredosagens podem resultar em reações adversas consistentes com as reações observadas com a dose terapêutica recomendada (ver secção 4.8).

No caso de uma sobredosagem, a perfusão deve ser interrompida temporariamente e os doentes devem ser monitorizados quanto a toxicidades hepáticas e hematológicas (ver secção 4.2). O reinício de BESPONSA com a dose terapêutica correta deve ser considerado quando todas as toxicidades tiverem sido resolvidas.

5. PROPRIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propriedades farmacodinâmicas

Grupo farmacoterapêutico: Agentes antineoplásicos e imunomoduladores, anticorpos monoclonais e conjugados anticorpo-fármaco, inibidores CD22 (clusters de diferenciação 22), código ATC: L01FB01.

Mecanismo de ação

Inotuzumab ozogamicina é um ADC composto por um anticorpo monoclonal dirigido contra o CD22 ligado covalentemente à N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida. O inotuzumab é um anticorpo humanizado da classe das imunoglobulinas G subtipo 4 (IgG4), o qual reconhece especificamente o CD22 humano. A molécula pequena, a N-acetil-gama-caliqueamicina, é uma substância citotóxica.

A N-acetil-gama-caliqueamicina está ligada covalentemente ao anticorpo através de um espaçador clivável por ácido. Dados não clínicos sugerem que a atividade anticancerígena de BESPONSA se deve à ligação do ADC a células tumorais que expressam CD22, seguido pela internalização do complexo ADC-CD22 e a libertação intracelular da N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida através da clivagem hidrolítica do espaçador. A ativação da N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida induz quebras na cadeia dupla do ADN, induzindo subsequentemente a paragem do ciclo celular e a apoptose celular.

Eficácia e segurança clínicas

Doentes com LLA recidivante ou refratária que receberam tratamentos de 1 ou 2 regimes anteriores para a LLA - Estudo 1

A segurança e a eficácia de BESPONSA em doentes com LLA recidivante ou refratária CD22 positivo

foram avaliadas num estudo de Fase 3, internacional, multicêntrico, aberto (Estudo 1) no qual os doentes foram aleatorizados para receber BESPONSA (N=164 [164 receberam tratamento]) ou a quimioterapia escolhida pelo investigador (N=162 [143 receberam tratamento]), especificamente fludarabina mais citarabina mais fator de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos (FLAG) (N=102 [93 receberam tratamento]), mitoxantrona/citarabina (MXN/Ara-C) (N=38 [33 receberam tratamento]) ou doses elevadas de citarabina (HIDAC) (N=22 [17 receberam tratamento]).

Os doentes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade e tinham LLA de células B precursoras, CD22 positivo, recidivante ou refratária e cromossoma Filadélfia negativo (Ph-) ou positivo (Ph+).

A expressão de CD22 foi avaliada por citometria de fluxo baseada em aspirado de medula óssea. Nos doentes com uma amostra de aspirado de medula óssea inadequada, foi testada uma amostra de sangue periférico. Alternativamente, a expressão de CD22 foi avaliada por imunohistoquímica em doentes com uma amostra de aspirado de medula óssea inadequada e blastos circulantes insuficientes.

No estudo clínico, a sensibilidade de alguns testes locais foi inferior à do teste do laboratório central. Portanto, apenas devem ser utilizados testes validados com elevada sensibilidade demonstrada.

Era necessário que todos os doentes tivessem $\geq 5\%$ de blastos na medula óssea e tivessem recebido 1 ou 2 regimes de quimioterapia de indução para a LLA. Os doentes com LLA de células B precursoras Ph+ tinham de ter tido insucesso terapêutico com, pelo menos, um ITC de segunda ou terceira geração e quimioterapia padrão. A Tabela 1 (ver secção 4.2) apresenta os regimes posológicos utilizados para tratar os doentes.

Os parâmetros de avaliação co-primários foram a RC/RCi, avaliados por uma Comissão de Adjudicação de Parâmetros de Avaliação (EAC; *Endpoint Adjudication Committee*) independente e em ocultação, e a sobrevivência global (OS). Os parâmetros de avaliação secundários incluíam a negatividade da DRM, a duração da remissão (DdR), a taxa de TCEH e a sobrevivência livre de progressão (PFS).

A análise principal da RC/RCi e da negatividade da DRM foi realizada nos 218 doentes aleatorizados iniciais e a análise da OS, PFS, DdR e da taxa de TCEH foi realizada em todos os 326 doentes aleatorizados.

De todos os 326 doentes aleatorizados (população ITT), 215 (66%) doentes receberam anteriormente 1 regime de tratamento e 108 doentes (33%) receberam anteriormente 2 regimes de tratamento para a LLA. A mediana da idade foi de 47 anos (intervalo: 18-79 anos), 206 (63%) doentes tinham uma duração da primeira remissão < 12 meses e 55 doentes (17%) foram submetidos a uma TCEH antes de receberem BESPONSA ou quimioterapia escolhida pelo investigador. Os 2 grupos de tratamento foram, em geral, equilibrados no que diz respeito aos dados demográficos e às características da doença no início do estudo. Um total de 276 (85%) doentes tinha LLA Ph-. Dos 49 (15%) doentes com LLA Ph+, 4 doentes não receberam anteriormente um ITC, 28 doentes receberam anteriormente um ITC e 17 doentes receberam anteriormente 2 ITC. Dasatinib foi o ITC recebido mais frequentemente (42 doentes), seguido de imatinib (24 doentes).

As características basais eram semelhantes nos 218 doentes aleatorizados iniciais.

Dos 326 doentes (população ITT), 253 doentes tiveram amostras que foram avaliáveis para testes de CD22 efetuados tanto pelo laboratório local como pelo laboratório central. De acordo com os testes do laboratório central e local, 231/253 (91,3%) doentes e 130/253 (51,4%) doentes, respetivamente, tinham $\geq 70\%$ de blastos leucémicos CD22 positivos no momento basal.

A Tabela 6 apresenta os resultados de eficácia obtidos neste estudo.

Tabela 6. Estudo 1: Resultados da eficácia em doentes ≥ 18 anos de idade com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária que receberam anteriormente 1 ou 2 regimes de tratamento para a LLA

	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N=109)
RC ^a / RCi ^b ; n (%) [IC de 95%]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
	Valor p bilateral < 0,0001	
RC ^a ; n (%) [IC de 95%]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
	Valor p bilateral = 0,0022	
RCi ^b ; n (%) [IC de 95%]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
	Valor p bilateral < 0,0001	
Negatividade ^c da DRM para doentes que alcançam RC/RCi; taxa ^d (%) [IC de 95%]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
	Valor p bilateral < 0,0001	
	BESPONSA (N=164)	HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N=162)
Mediana da OS; meses [IC de 95%]	7,7 [6,0 a 9,2]	6,2 [4,7 a 8,3]
	Razão de risco [IC de 95%] = 0,751 [0,588-0,959] Valor p bilateral = 0,0210	
Mediana da PFS ^{e, f} ; meses [IC de 95%]	5,0 [3,9-5,8]	1,7 [1,4-2,1]
	Razão de risco [IC de 95%] = 0,450 [0,348-0,581] Valor p bilateral < 0,0001	
Mediana da DdR ^g ; meses [IC de 95%]	3,7 [2,8 a 4,6]	0,0 [-,-]
	Razão de risco [IC de 95%] = 0,471 [0,366-0,606] Valor p bilateral < 0,0001	

Abreviaturas: LLA=leucemia linfobástica aguda; CAN=contagens absolutas de neutrófilos; Ara-C=citarabina; IC=intervalo de confiança; RC=remissão completa; RCi=remissão completa com recuperação hematológica incompleta; DdR=duração da remissão; EAC=Comissão de Adjudicação de Parâmetros de Avaliação; FLAG=fludarabina + citarabina + fator de estimulação do crescimento de colónias de granulócitos; HIDAC=doses elevadas de citarabina; TCEH=transplante de células estaminais hematopoiéticas; ITT=intenção de tratar; DRM=doença residual mínima; MXN=mitoxantrona; N/n=número de doentes; OS= sobrevivência global; PFS=sobrevivência livre de progressão.

- ^a A RC, segundo a EAC, foi definida como sendo < 5% de blastos na medula óssea com ausência de blastos leucémicos no sangue periférico, recuperação total das contagens no sangue periférico (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ e CAN $\geq 1 \times 10^9/l$) e resolução de qualquer doença extramedular.
- ^b A RCi, segundo a EAC, foi definida como sendo < 5% de blastos na medula óssea com ausência de blastos leucémicos no sangue periférico, recuperação parcial das contagens no sangue periférico (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ e/ou CAN $< 1 \times 10^9/l$) e resolução de qualquer doença extramedular.
- ^c A negatividade da DRM foi definida por citometria de fluxo como sendo células leucémicas compreendendo $< 1 \times 10^{-4}$ ($< 0,01\%$) de células nucleadas da medula óssea.
- ^d A taxa foi definida como o número de doentes que alcançaram negatividade da DRM dividido pelo número total de doentes que alcançaram RC/RCi segundo a EAC.
- ^e A PFS foi definida como o tempo desde a data da aleatorização até à data mais precoce dos seguintes acontecimentos: morte, doença progressiva (incluindo progressão objetiva, recidiva após RC/RCi, descontinuação do tratamento devido a deterioração global do estado de saúde), e início de nova terapêutica de indução ou TCEH pós-terapêutica sem alcançar RC/RCi.
- ^f Na definição padrão de PFS, definida como o tempo desde a data da aleatorização até à data mais precoce dos seguintes acontecimentos: morte, doença progressiva (incluindo progressão objetiva, recidiva após RC/RCi), a razão de riscos (HR) foi de 0,568 (valor p bilateral = 0,0002) e a mediana da PFS foi de 5,6 meses e 3,7 meses no braço de BESPONSA e de quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente.
- ^g A duração da remissão foi definida como o tempo desde a primeira resposta de RC^a ou RCi^b, segundo a avaliação do investigador, até à data de um acontecimento de PFS ou à data da censura caso não tenha sido

documentado qualquer acontecimento de PFS. A análise foi baseada na população ITT, sendo atribuída aos doentes sem remissão uma duração de zero e considerado como sendo um acontecimento.

Entre os 218 doentes iniciais aleatorizados, 64/88 (73%) e 21/88 (24%) dos doentes com resposta, segundo a EAC, alcançaram uma RC/RCi nos Ciclos 1 e 2, respetivamente, no braço de BESPONSA. Nenhum doente adicional alcançou uma RC/RCi após o Ciclo 3 no braço de BESPONSA.

Os resultados da RC/RCi e negatividade da DRM nos 218 doentes iniciais aleatorizados eram consistentes com os observados em todos os 326 doentes aleatorizados.

Entre todos os 326 doentes aleatorizados, a probabilidade de sobrevivência aos 24 meses era de 22,8% no braço de BESPONSA e de 10% no braço da quimioterapia escolhida pelo investigador.

Um total de 79/164 (48,2%) doentes no braço de BESPONSA e 36/162 (22,2%) doentes no braço de quimioterapia escolhida pelo investigador foram submetidos a um TCEH de seguimento. Isto incluiu 70 e 18 doentes no braço de BESPONSA e no braço de quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente, que prosseguiram diretamente para TCEH. Nestes doentes que prosseguiram diretamente para TCEH, existiu uma mediana de 4,8 semanas (intervalo: 1-19 semanas) entre a dose final de inotuzumab ozogamicina e o TCEH. Foi observada uma melhoria na OS com BESPONSA comparativamente ao braço de quimioterapia escolhida pelo investigador em doentes submetidos a TCEH. Embora fosse observada uma frequência mais elevada de mortes precoces após o TCEH (no Dia 100) no braço de BESPONSA, houve evidência de um benefício de sobrevivência posterior com BESPONSA. Nos doentes submetidos a TCEH de seguimento, a mediana da OS foi de 11,9 meses (IC de 95%: 9,2; 20,6) para BESPONSA comparativamente a 19,8 meses (IC de 95%: 14,6; 26,7) para a quimioterapia escolhida pelo investigador. No mês 24, a probabilidade de sobrevivência foi de 38,0% (IC de 95%: 27,4; 48,5) comparativamente a 35,5% (IC de 95%: 20,1; 51,3) com BESPONSA e a quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente. Adicionalmente, no mês 24, a probabilidade de sobrevivência foi de 38,0% (IC de 95%: 27,4; 48,5) nos doentes submetidos a TCEH de seguimento comparativamente a 8,0% (IC de 95%: 3,3; 15,3) nos doentes não submetidos a TCEH de seguimento no braço de BESPONSA.

BESPONSA melhorou a OS comparativamente à quimioterapia escolhida pelo investigador para todos os fatores de estratificação, incluindo duração da primeira remissão ≥ 12 meses, estadió de Resgate 1 e idade na aleatorização < 55 anos. Verificou-se igualmente uma tendência para um melhor resultado de OS com BESPONSA nos doentes com outros fatores de prognóstico (Ph^- , sem TCEH anterior, $\geq 90\%$ de blastos leucémicos CD22-positivo no momento basal, ausência de blastos no sangue periférico e hemoglobina ≥ 10 g/dl no momento basal, com base em análises exploratórias). Os doentes com rearranjos do gene da leucemia de linhagem mista (LLM), incluindo t(4;11), que geralmente têm menor expressão do CD22 antes do tratamento, tiveram um pior resultado em termos de OS após tratamento com BESPONSA ou com a quimioterapia escolhida pelo investigador.

Nos resultados reportados pelo doente, a maioria das pontuações relativas ao funcionamento e sintomas foram mais favoráveis para o BESPONSA comparativamente à quimioterapia escolhida pelo investigador. Os resultados reportados pelo doente quantificados com o questionário *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire* (EORTC QLQ-C30) foram significativamente melhores para BESPONSA nas pontuações médias pós-momento basal (BESPONSA e a quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente) para as limitações funcionais (64,7 versus 53,4; melhoria de pequeno grau), funcionamento físico (75,0 versus 68,1; melhoria de pequeno grau), funcionamento social (68,1 versus 59,8; melhoria de médio grau) e perda do apetite (17,6 versus 26,3; melhoria de pequeno grau) comparado com a quimioterapia escolhida pelo investigador. Verificou-se uma tendência a favor de BESPONSA, uma melhoria de pequeno grau nas pontuações médias pós-momento basal estimadas (BESPONSA e a escolha do investigador, respetivamente) no estado de saúde global/Qualidade de Vida (QoL) (62,1 versus 57,8), no funcionamento cognitivo (85,3 versus 82,5), na dispneia (14,7 versus 19,4), na diarreia (5,9 versus 8,9), na fadiga (35,0 versus 39,4). Verificou-se uma tendência a favor de BESPONSA para as pontuações médias pós-momento basal estimadas utilizando o questionário *EuroQoL 5 Dimension*

(EQ-5D) (BESPONSA e quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente) no índice EQ-5D (0,80 versus 0,76, diferença minimamente importante para cancro = 0,06).

Doentes com LLA recidivante ou refratária que receberam 2 ou mais regimes de tratamento anteriores para a LLA - Estudo 2

A segurança e a eficácia de BESPONSA foram avaliadas num estudo de Fase 1/2, multicêntrico, de braço único, aberto (Estudo 2). Os doentes elegíveis tinham ≥ 18 anos de idade e tinham LLA de células B precursoras recidivante ou refratária.

Dos 93 doentes selecionados, 72 doentes foram atribuídos ao medicamento do estudo e tratados com BESPONSA. A mediana da idade foi 45 anos (intervalo: 20-79 anos); 76,4% tinham estatuto de resgate ≥ 2 ; 31,9% tinham sido submetidos anteriormente a um TCEH e 22,2% eram Ph⁺. Os motivos mais frequentes para a descontinuação do tratamento foram: progressão/recidiva da doença (30 [41,7%]), doença resistente (4 [5,6%]); TCEH (18 [25,0%]) e eventos adversos (13 [18,1%]).

Na porção de Fase 1 do estudo, 37 doentes receberam BESPONSA com uma dose total de 1,2 mg/m² (N=3), 1,6 mg/m² (N=12) ou 1,8 mg/m² (N=22). A dose recomendada de BESPONSA foi determinada como sendo de 1,8 mg/m²/ciclo administrada com uma dose de 0,8 mg/m² no Dia 1 e 0,5 mg/m² nos Dias 8 e 15 de um ciclo de 28 dias com uma redução da dose após alcançar RC/RCi.

Na porção de fase 2 do estudo, os doentes tinham de ter recebido anteriormente pelo menos 2 regimes de tratamento para a LLA e os doentes com LLA de células B Ph⁺ deveriam ter sido tratados sem sucesso com pelo menos 1 ITC. Dos 9 doentes com LLA de células B Ph⁺, 1 doente recebeu anteriormente 1 ITC e 1 doente não recebeu anteriormente nenhum ITC.

A Tabela 7 apresenta os resultados de eficácia obtidos neste estudo.

Tabela 7. Estudo 2: Resultados de eficácia em doentes ≥ 18 anos de idade com LLA de células B precursoras recidivante ou refratária que receberam anteriormente 2 ou mais regimes de tratamento para a LLA

	BESPONSA (N=35)
RC ^a /RCi ^b ; n (%) [IC de 95%]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
RC ^a ; n (%) [IC de 95%]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
RCi ^b ; n (%) [IC de 95%]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
Mediana da DdR ^f ; meses [IC de 95%]	2,2 [1,0 a 3,8]
Negatividade da DRM ^c para doentes que alcançaram RC/RCi; taxa ^d (%) [IC de 95%]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
Mediana da PFS ^e ; meses [IC de 95%]	3,7 [2,6 a 4,7]
Mediana da OS; meses [IC de 95%]	6,4 [4,5 a 7,9]

Abreviaturas: LLA=leucemia linfobástica aguda; CAN=contagens absolutas de neutrófilos; IC=intervalo de confiança; RC=remissão completa; RCi=remissão completa com recuperação hematológica incompleta; DdR=duração da remissão TCEH=transplante de células estaminais hematopoiéticas; DRM=doença residual mínima; N/n=número de doentes; OS= sobrevivência global; PFS=sobrevivência livre de progressão.

^{a, b, c, d, e, f} Para as definições, consulte a Tabela 6 (exceto RC/RCi que não estava de acordo com a EAC para o Estudo 2)

Na porção de fase 2 do estudo, 8/35 (22,9%) doentes foram submetidos a um TCEH de seguimento.

População pediátrica

O estudo ITCC-059 foi realizado em conformidade com o Plano de Investigação Pediátrica (ver secção 4.2 para informação sobre utilização pediátrica).

O estudo ITCC-059 foi um estudo de Fase 1/2, multicêntrico, de braço único, sem ocultação realizado em 53 doentes pediátricos com ≥ 1 e < 18 anos de idade com LLA de células B precursoras, CD22 positivo, recidivante ou refratária, para a identificação de uma dose de Fase 2 recomendada (Fase 1) e para avaliar mais profundamente a eficácia, a segurança e a tolerabilidade da dose de BESPONSA selecionada como agente em monoterapia (Fase 2). O estudo também avaliou a farmacocinética e a farmacodinâmica de BESPONSA em monoterapia (ver secção 5.2).

Na Coorte de Fase 1 (N=25), foram estudados dois níveis de dose (dose inicial de 1,4 mg/m² por ciclo e dose inicial de 1,8 mg/m² por ciclo). Na Coorte de Fase 2 (N=28), os doentes foram tratados com a dose inicial de 1,8 mg/m² por ciclo (0,8 mg/m² no Dia 1, 0,5 mg/m² nos Dias 8 e 15) seguido de uma redução da dose para 1,5 mg/m² por ciclo para os doentes em remissão. Em ambas as Coortes, os doentes receberam uma mediana de 2 ciclos de terapêutica (intervalo: 1 a 4 ciclos). Na Coorte de Fase 1, a mediana da idade foi de 11 anos (intervalo: 1-16 anos), e 52% dos doentes tinham uma segunda ou maior recidiva de LLA de células B precursoras. Na Coorte de Fase 2, a mediana da idade foi de 7,5 anos (intervalo: 1-17 anos), e 57% dos doentes tinham uma segunda ou maior recidiva de LLA de células B precursoras.

A eficácia foi avaliada com base na taxa de resposta objetiva (TRO), definida como a taxa de doentes com RC+RCp+RCi. Na Coorte de Fase 1, 20/25 (80%) doentes tiveram RC, a TRO foi de 80% (IC de 95%: 59,3-93,2), e a mediana da duração da resposta (DdR) foi de 8,0 meses (IC de 95%: 3,9-13,9). Na Coorte de Fase 2, 18/28 (64%) doentes tiveram RC, a TRO foi de 79% (IC de 95%: 59,0-91,7), e a DdR foi de 7,6 meses (IC de 95%: 3,3-NE). Na Coorte de Fase 1, 8/25 (32%) doentes e 18/28 (64%) na Coorte de Fase 2 fizeram um TCEHapós terapêutica com inotuzumab ozogamicina.

5.2 Propriedades farmacocinéticas

Em doentes com LLA recidivante ou refratária tratados com inotuzumab ozogamicina com a dose inicial recomendada de 1,8 mg/m²/ciclo (ver secção 4.2), a exposição do estado estacionário foi alcançada no Ciclo 4. A média (DP) da concentração sérica máxima (C_{max}) de inotuzumab ozogamicina foi de 308 ng/ml (362). A média (DP) da área sob a curva (AUC) da concentração plasmática versus tempo, total simulada por ciclo no estado estacionário foi de 100 mcg•h/ml (32,9).

Distribuição

In vitro, a ligação da N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida às proteínas plasmáticas humanas é de aproximadamente 97%. *In vitro*, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida é um substrato da glicoproteína P (P-gp). Nos humanos, o volume total de distribuição de inotuzumab ozogamicina foi de aproximadamente 12L.

Biotransformação

In vitro, a N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida foi metabolizada principalmente através de redução não enzimática. Nos humanos, os níveis séricos de N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida foram tipicamente inferiores ao limite de quantificação (50 pg/ml), embora tenham ocorrido níveis mensuráveis esporádicos de caliqueamicina não conjugada até 276 pg/ml em alguns doentes.

Eliminação

A farmacocinética de inotuzumab ozogamicina foi bem caracterizada através de um modelo bicompartimental com componentes de depuração lineares e dependentes do tempo. Em 234 doentes com LLA recidivante ou refratária, a depuração de inotuzumab ozogamicina no estado estacionário foi

de 0,0333 l/h e a semivida de eliminação terminal ($t_{1/2}$) no fim do Ciclo 4 foi de aproximadamente 12,3 dias. Após a administração de doses múltiplas, foi observada uma acumulação de 5,3 vezes de inotuzumab ozogamicina entre os Ciclos 1 e 4.

Com base numa análise de farmacocinética populacional em 765 doentes, constatou-se que a área da superfície corporal afetava significativamente a disposição de inotuzumab ozogamicina. A dose de inotuzumab ozogamicina é administrada com base na área da superfície corporal (ver secção 4.2).

Farmacocinética em grupos específicos de participantes ou doentes

Idade, raça e sexo

Com base numa análise de farmacocinética populacional, a idade, a raça e o sexo não afetaram significativamente a disponibilidade de inotuzumab ozogamicina.

Compromisso hepático

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética de inotuzumab ozogamicina em doentes com compromisso hepático.

Com base numa análise de farmacocinética populacional em 765 doentes, a depuração de inotuzumab ozogamicina em doentes com compromisso hepático, conforme definido pelo *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG), de categoria B1 (bilirrubina total \leq LNS e AST $>$ LNS; N=133) ou B2 (bilirrubina total $>$ 1,0-1,5 \times LNS e AST de qualquer nível; N=17) era semelhante à de doentes com função hepática normal (bilirrubina total/AST \leq LNS; N=611) (ver secção 4.2). Em 3 doentes com compromisso hepático, conforme definido pelo NCI ODWG, de categoria C (bilirrubina total $>$ 1,5-3 \times LNS e AST de qualquer nível) e num doente com compromisso hepático, conforme definido pelo NCI ODWG, de categoria D (bilirrubina total $>$ 3 \times LNS e AST de qualquer nível), a depuração de inotuzumab ozogamicina não pareceu ser reduzida.

Compromisso renal

Não foram realizados estudos formais de farmacocinética de inotuzumab ozogamicina em doentes com compromisso renal.

Com base numa análise de farmacocinética populacional em 765 doentes, a depuração de inotuzumab ozogamicina em doentes com compromisso renal ligeiro (CL_{cr} 60-89 ml/min; N=237), moderado (CL_{cr} 30-59 ml/min; N=122), ou grave (CL_{cr} 15-29 ml/min; N=4) foi semelhante à de doentes com função renal normal ($CL_{cr} \geq$ 90 ml/min; N=402) (ver secção 4.2). Inotuzumab ozogamicina não foi estudado em doentes com doença renal em fase terminal (ver secção 4.2).

População pediátrica

Com a dose recomendada para os adultos, a mediana da exposição em doentes pediátricos com LLA (idade entre \geq 1 e $<$ 18 anos) foi 25% superior do que nos adultos. A relevância clínica deste aumento na exposição é desconhecida.

Eletrofisiologia cardíaca

A avaliação da farmacocinética/farmacodinâmica populacional sugeriu uma correlação entre o aumento das concentrações séricas de inotuzumab ozogamicina e o prolongamento dos intervalos QTc nos doentes com LLA e com linfoma não-*Hodgkin* (LNH). A mediana (limite superior do IC de 95%) para a alteração no QTcF com uma concentração C_{max} supraterapêutica foi de 3,87 mseg (7,54 mseg). Num estudo clínico aleatorizado em doentes com LLA recidivante ou refratária (Estudo 1), foram medidos aumentos máximos do intervalo QTcF \geq 30 mseg e \geq 60 mseg desde o momento basal em 30/162 (19%) e 4/162 (3%) doentes no braço de inotuzumab ozogamicina, respetivamente, comparativamente a 18/124 (15%) e 3/124 (2%) no braço da quimioterapia escolhida pelo

investigador, respetivamente. Foram observados aumentos do intervalo QTcF > 450 mseg e > 500 mseg em 26/162 (16%) e em zero doentes no braço de inotuzumab ozogamicina comparativamente a 12/124 (10%) e 1/124 (1%) doentes no braço da quimioterapia escolhida pelo investigador, respetivamente (ver secção 4.8).

5.3 Dados de segurança pré-clínica

Toxicidade de dose repetida

Em animais, os órgãos-alvo principais incluíram o fígado, a medula óssea e os órgãos linfoides com alterações hematológicas associadas, os rins e o sistema nervoso. Outras alterações observadas incluíram efeitos nos órgãos reprodutivos masculinos e femininos (ver a seguir) e lesões hepáticas pré-neoplásicas e neoplásicas (ver a seguir). A maioria dos efeitos era reversível a parcialmente reversível, excetuando os efeitos no fígado e no sistema nervoso. A relevância destes resultados irreversíveis em animais para o ser humano é incerta.

Genotoxicidade

Inotuzumab ozogamicina foi clastogénico *in vivo* na medula óssea de ratinhos macho. Isto é consistente com a indução conhecida de quebras no ADN pela caliqueamicina. A N-acetil-gama-caliqueamicina dimetilhidrazida (o agente citotóxico libertado do inotuzumab ozogamicina) foi mutagénica num teste *in vitro* de mutação reversa efetuado em bactérias (teste de Ames).

Potencial carcinogénico

Não foram realizados estudos formais de carcinogenicidade com inotuzumab ozogamicina. Em estudos de toxicidade, os ratos desenvolveram hiperplasia das células ovais do fígado, focos hepatocelulares alterados e adenomas hepatocelulares para aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC. Num macaco foi detetado um foco de alteração hepatocelular para aproximadamente 3,1 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC no fim do período de dosagem de 26 semanas. A relevância destes resultados em animais para o ser humano é incerta.

Toxicidade reprodutiva

A administração de inotuzumab ozogamicina a ratos fêmea com a dose maternalmente tóxica (aproximadamente 2,3 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC) antes do acasalamento e durante a primeira semana da gestação resultou em toxicidade embriofetal, incluindo aumento das reabsorções e diminuição do número de embriões viáveis. A dose maternalmente tóxica (aproximadamente 2,3 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC) também resultou em retardamento do crescimento fetal, incluindo diminuição do peso dos fetos e atraso da ossificação esquelética. Também ocorreu ligeiro retardamento do crescimento fetal em ratos para aproximadamente 0,4 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC (ver secção 4.6).

Considera-se que inotuzumab ozogamicina tem o potencial para comprometer a função reprodutora e a fertilidade de homens e mulheres, com base em resultados não clínicos (ver secção 4.6). Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos e macacos, os resultados a nível do aparelho reprodutor feminino incluíram atrofia dos ovários, útero, vagina e glândulas mamárias. O nível sem efeitos adversos observados (NOAEL) para os efeitos nos órgãos reprodutores femininos em ratos e macacos foi de aproximadamente 2,2 e 3,1 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC, respetivamente. Em estudos de toxicidade de dose repetida em ratos, os resultados a nível do aparelho reprodutor masculino incluíram degenerescência testicular associada a hipospermia e atrofia prostática e das vesículas seminais. O NOAEL não foi identificado para os efeitos nos órgãos reprodutores masculinos, que foram observados para aproximadamente 0,3 vezes a exposição clínica humana baseada na AUC.

6. INFORMAÇÕES FARMACÊUTICAS

6.1 Lista dos excipientes

Sacarose
Polissorbato 80
Cloreto de sódio
Trometamina

6.2 Incompatibilidades

Na ausência de estudos de compatibilidade, este medicamento não deve ser misturado com outros medicamentos, exceto os mencionados na secção 6.6.

6.3 Prazo de validade

Frasco para injetáveis por abrir

5 anos.

Solução reconstituída

BESPONSA não contém conservantes bacteriostáticos. A solução reconstituída tem de ser utilizada imediatamente. Se a solução reconstituída não puder ser utilizada imediatamente, poderá ser conservada até 4 horas no frigorífico (2°C - 8°C). Proteger da luz e não congelar.

Solução diluída

A solução diluída tem de ser utilizada imediatamente ou conservada à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteger da luz e não congelar.

6.4 Precauções especiais de conservação

Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
Não congelar.
Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

Para condições de conservação após reconstituição e a diluição, ver secção 6.3.

6.5 Natureza e conteúdo do recipiente

Frasco para injetáveis de vidro âmbar Tipo I com rolha de borracha clorobutílica e selo com cápsula de fecho “flip-off” contendo 1 mg de pó.

Cada embalagem contém 1 frasco para injetáveis.

6.6 Precauções especiais de eliminação e manuseamento

Instruções para a reconstituição, diluição e administração

Utilize uma técnica asséptica apropriada para os procedimentos de reconstituição e diluição. Inotuzumab ozogamicina (que tem uma densidade de 1,02 g/ml a 20°C) é sensível à luz e deve ser protegido contra a radiação ultravioleta durante a reconstituição, a diluição e a administração.

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

Reconstituição

- Calcule a dose (mg) e o número de frascos para injetáveis de BESPONSA necessários.
- Reconstitua cada frasco para injetáveis de 1 mg com 4 ml de água para preparações injetáveis, para obter uma solução de 0,25 mg/ml de BESPONSA de utilização única.
- Rode suavemente o frasco para injetáveis para ajudar a dissolver. Não agite.
- Inspeccione a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída tem de ser límpida a ligeiramente turva, incolor e essencialmente livre de partículas estranhas visíveis. Se forem observadas partículas ou descoloração, não utilize.
- BESPONSA não contém conservantes bacteriostáticos. A solução reconstituída tem de ser utilizada de imediato. Se a solução reconstituída não puder ser utilizada imediatamente, poderá ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas. Proteger da luz e não congelar.

Diluição

- Calcule o volume de solução reconstituída necessário para obter a dose apropriada de acordo com a área da superfície corporal do doente. Aspire essa quantidade do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa. Proteger da luz. Elimine qualquer solução reconstituída não utilizada que reste no frasco para injetáveis.
- Adicione a solução reconstituída a um recipiente de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), de modo a obter um volume nominal total de 50 ml. A concentração final deve estar entre 0,01 e 0,1 mg/ml. Proteger da luz. Recomenda-se um recipiente de perfusão fabricado em policloreto de vinilo (PVC) (com ou sem di(2-etilhexil)ftalato [DEHP]), poliolefinas (polipropileno e/ou polietileno) ou etileno-acetato de vinilo (EVA).
- Inverta suavemente o recipiente de perfusão para misturar a solução diluída. Não agite.
- A solução diluída tem de ser utilizada imediatamente ou conservada à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteger da luz e não congelar.

Administração

- Se a solução diluída for conservada no frigorífico (2°C - 8°C), tem de se deixar equilibrar à temperatura ambiente (20°C - 25°C) durante aproximadamente 1 hora antes da administração.
- Não é necessário filtrar a solução diluída. Contudo, se a solução diluída for filtrada, recomenda-se a utilização de filtros à base de poliéter sulfona (PES), polifluoreto de vinilideno (PVDF) ou polissulfona hidrofílica (HPS). Não utilize filtros fabricados em nylon ou éster de celulose mista (MCE).
- Proteja o saco intravenoso da luz utilizando uma cobertura que bloqueie a luz ultravioleta (ou seja, sacos de cor âmbar, castanho escuro ou verde ou folha de alumínio) durante a perfusão. A linha de perfusão não necessita de ser protegida da luz.
- Administre a solução diluída durante 1 hora a uma velocidade de 50 ml/h à temperatura ambiente (20°C - 25°C). Proteger da luz. Recomendam-se linhas de perfusão fabricadas em PVC (com ou sem DEHP), poliolefinas (polipropileno e/ou polietileno) ou polibutadieno.

Não misture BESPONSA ou administre numa perfusão com outros medicamentos.

A Tabela 8 apresenta os tempos de conservação e as condições para a reconstituição, diluição e administração de BESPONSA.

Tabela 8. Tempos e condições de conservação para a solução reconstituída e diluída de BESPONSA

← Tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração ≤ 8 horas ^a →		
Solução reconstituída	Solução diluída	
	Após o início da diluição	Administração
Utilize a solução reconstituída imediatamente ou após ter estado no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas. Proteger da luz. Não congelar.	Utilize a solução diluída imediatamente ou após ter estado à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteger da luz. Não congelar.	Se a solução diluída esteve conservada no frigorífico (2°C - 8°C), deixe atingir a temperatura ambiente (20°C - 25°C) durante aproximadamente 1 hora antes da administração. Administre a solução diluída sob a forma de uma perfusão com 1 hora de duração a uma velocidade de 50 ml/h à temperatura ambiente (20°C - 25°C). Proteger da luz.

^a Com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição.

Eliminação

BESPONSA destina-se apenas a uma única utilização.

Qualquer medicamento não utilizado ou resíduos devem ser eliminados de acordo com as exigências locais.

7. TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

8. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1200/001

9. DATA DA PRIMEIRA AUTORIZAÇÃO/RENOVAÇÃO DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

Data da primeira autorização: 29 de junho de 2017
Data da última renovação: 16 de fevereiro de 2022

10. DATA DA REVISÃO DO TEXTO

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos <http://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE**
- B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO**
- C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO**
- D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO**

A. FABRICANTE DA SUBSTÂNCIA ATIVA DE ORIGEM BIOLÓGICA E FABRICANTE RESPONSÁVEL PELA LIBERTAÇÃO DO LOTE

Nome e endereço do fabricante da substância ativa de origem biológica

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

Nome e endereço do fabricante responsável pela libertação do lote

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Bélgica

B. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS AO FORNECIMENTO E UTILIZAÇÃO

Medicamento de receita médica restrita, de utilização reservada a certos meios especializados (ver anexo I: Resumo das Características do Medicamento, secção 4.2).

C. OUTRAS CONDIÇÕES E REQUISITOS DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

• **Relatórios periódicos de segurança (RPS)**

Os requisitos para a apresentação de RPS para este medicamento estão estabelecidos na lista Europeia de datas de referência (lista EURD), tal como previsto nos termos do n.º 7 do artigo 107.º-C da Diretiva 2001/83/CE e quaisquer atualizações subsequentes publicadas no portal europeu de medicamentos.

D. CONDIÇÕES OU RESTRIÇÕES RELATIVAS À UTILIZAÇÃO SEGURA E EFICAZ DO MEDICAMENTO

• **Plano de gestão do risco (PGR)**

O Titular da AIM deve efetuar as atividades e as intervenções de farmacovigilância requeridas e detalhadas no PGR apresentado no Módulo 1.8.2. da autorização de introdução no mercado, e quaisquer atualizações subsequentes do PGR que sejam acordadas.

Deve ser apresentado um PGR atualizado:

- A pedido da Agência Europeia de Medicamentos
- Sempre que o sistema de gestão do risco for modificado, especialmente como resultado da receção de nova informação que possa levar a alterações significativas no perfil benefício-risco ou como resultado de ter sido atingido um objetivo importante (farmacovigilância ou minimização do risco).

ANEXO III
ROTULAGEM E FOLHETO INFORMATIVO

A. ROTULAGEM

INDICAÇÕES A INCLUIR NO ACONDICIONAMENTO SECUNDÁRIO**EMBALAGEM EXTERIOR****1. NOME DO MEDICAMENTO**

BESPONSA 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão
inotuzumab ozogamicina

2. DESCRIÇÃO DA(S) SUBSTÂNCIA(S) ATIVA(S)

Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de inotuzumab ozogamicina.
Após reconstituição, cada frasco para injetáveis contém 0,25 mg/ml de inotuzumab ozogamicina.

3. LISTA DOS EXCIPIENTES

Sacarose
Polissorbato 80
Cloreto de sódio
Trometamina

4. FORMA FARMACÊUTICA E CONTEÚDO

Pó para concentrado para solução para perfusão
1 frasco para injetáveis
1 mg

5. MODO E VIA(S) DE ADMINISTRAÇÃO

Consultar o folheto informativo antes de utilizar.
Via intravenosa após reconstituição e diluição.
Apenas para utilização única.

6. ADVERTÊNCIA ESPECIAL DE QUE O MEDICAMENTO DEVE SER MANTIDO FORA DA VISTA E DO ALCANCE DAS CRIANÇAS

Manter fora da vista e do alcance das crianças.

7. OUTRAS ADVERTÊNCIAS ESPECIAIS, SE NECESSÁRIO**8. PRAZO DE VALIDADE**

EXP

9. CONDIÇÕES ESPECIAIS DE CONSERVAÇÃO

Conservar no frigorífico.

Não congelar.

Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.

10. CUIDADOS ESPECIAIS QUANTO À ELIMINAÇÃO DO MEDICAMENTO NÃO UTILIZADO OU DOS RESÍDUOS PROVENIENTES DESSE MEDICAMENTO, SE APLICÁVEL

11. NOME E ENDEREÇO DO TITULAR DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

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

12. NÚMERO(S) DA AUTORIZAÇÃO DE INTRODUÇÃO NO MERCADO

EU/1/17/1200/001

13. NÚMERO DO LOTE

Lot

14. CLASSIFICAÇÃO QUANTO À DISPENSA AO PÚBLICO

15. INSTRUÇÕES DE UTILIZAÇÃO

16. INFORMAÇÃO EM BRAILLE

Foi aceite a justificação para não incluir a informação em Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO – CÓDIGO DE BARRAS 2D

Código de barras 2D com identificador único incluído.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - DADOS PARA LEITURA HUMANA

PC
SN
NN

**INDICAÇÕES MÍNIMAS A INCLUIR EM PEQUENAS UNIDADES DE
ACONDICIONAMENTO PRIMÁRIO**

FRASCO PARA INJETÁVEIS

1. NOME DO MEDICAMENTO E VIA DE ADMINISTRAÇÃO

BESPONSA 1 mg pó para concentrado
inotuzumab ozogamicina
Via intravenosa após reconstituição e diluição.

2. MODO DE ADMINISTRAÇÃO

Apenas para utilização única.

3. PRAZO DE VALIDADE

EXP

4. NÚMERO DO LOTE

Lot

5. CONTEÚDO EM PESO, VOLUME OU UNIDADE

6. OUTROS

B. FOLHETO INFORMATIVO

Folheto informativo: Informação para o utilizador

BESPONSA 1 mg pó para concentrado para solução para perfusão inotuzumab ozogamicina

Leia com atenção todo este folheto antes de começar a utilizar este medicamento, pois contém informação importante para si.

- Conserve este folheto. Pode ter necessidade de o ler novamente.
- Caso ainda tenha dúvidas, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.
- Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não indicados neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Ver secção 4.

O que contém este folheto:

1. O que é BESPONSA e para que é utilizado
2. O que precisa de saber antes de utilizar BESPONSA
3. Como é administrado BESPONSA
4. Efeitos indesejáveis possíveis
5. Como conservar BESPONSA
6. Conteúdo da embalagem e outras informações

1. O que é BESPONSA e para que é utilizado

A substância ativa de BESPONSA é o inotuzumab ozogamicina. Esta substância pertence a um grupo de medicamentos cujo alvo são as células cancerosas. Estes medicamentos são chamados agentes antineoplásicos.

BESPONSA é utilizado para tratar adultos com leucemia linfoblástica aguda. A leucemia linfoblástica aguda é um cancro do sangue no qual o doente tem demasiados glóbulos brancos. BESPONSA destina-se ao tratamento de leucemia linfoblástica aguda para doentes adultos que tentaram anteriormente outros tratamentos que não resultaram.

BESPONSA atua ligando-se às células com uma proteína chamada CD22. As células da leucemia linfoblástica têm esta proteína. Depois de se ligar às células da leucemia linfoblástica, o medicamento liberta uma substância nas células que interfere com o ADN das células e eventualmente elimina-as.

2. O que precisa de saber antes de utilizar BESPONSA

Não utilize BESPONSA se

- tem alergia a inotuzumab ozogamicina ou a qualquer outro componente deste medicamento (indicados na secção 6).
- teve anteriormente doença venoclusiva grave (uma condição na qual os vasos sanguíneos do fígado estão danificados ou bloqueados por coágulos de sangue) confirmada ou se tem atualmente doença venoclusiva.
- atualmente tem doença hepática grave, por ex., cirrose (uma condição na qual o fígado não funciona corretamente devido a danos a longo prazo), hiperplasia regenerativa nodular (uma condição com sinais e sintomas de hipertensão portal que pode ser causada pela utilização crónica de medicamentos), hepatite ativa (uma doença caracterizada por inflamação do fígado).

Advertências e precauções

Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro antes de lhe ser administrado BESPONSA se:

- tem antecedentes de problemas ou doenças do fígado ou se tiver sinais e sintomas de uma condição grave chamada doença hepática venoclusiva, uma condição na qual os vasos sanguíneos do fígado ficam danificados e bloqueados por coágulos de sangue. A doença venoclusiva pode ser fatal e está associada a um aumento rápido de peso, dor no lado superior direito do abdómen (barriga), aumento do tamanho do fígado, acumulação de fluido causando inchaço abdominal e análises ao sangue que mostram aumento da bilirrubina e/ou das enzimas do fígado (o que pode resultar em amarelecimento da pele ou dos olhos). Esta condição pode ocorrer durante o tratamento com BESPONSA ou após tratamento posterior com um transplante de células estaminais. Um transplante de células estaminais é um procedimento para transplantar células estaminais (células que se desenvolvem em novas células do sangue) de outra pessoa para a sua corrente sanguínea. Este procedimento pode ser realizado se a sua doença responder totalmente ao tratamento.
- tem sinais ou sintomas de número baixo de umas células sanguíneas chamadas neutrófilos (por vezes acompanhados de febre), glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, linfócitos ou de número baixo de uns componentes do sangue chamados plaquetas; estes sinais e sintomas incluem o desenvolvimento de infeções ou febre ou nódoas negras com facilidade ou ter hemorragias do nariz frequentes.
- tem sinais e sintomas de uma reação relacionada com a perfusão, tais como febre e arrepios ou problemas respiratórios durante ou pouco tempo depois da perfusão de BESPONSA.
- tem sinais e sintomas de síndrome de lise tumoral, que pode estar associada a sintomas do estômago e intestinos (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia), do coração (por exemplo, alterações do ritmo), dos rins (por exemplo, diminuição da quantidade de urina, sangue na urina) e dos nervos e músculos (por exemplo, espasmos musculares, fraqueza muscular, câibras), durante ou pouco tempo depois da perfusão de BESPONSA.
- tem antecedentes de, ou tendência para ter, prolongamento do intervalo QT (uma alteração na atividade elétrica do coração que pode causar ritmos cardíacos irregulares graves), está a tomar medicamentos que se sabe que prolongam o intervalo QT e/ou tem níveis de eletrólitos (p. ex. cálcio, magnésio, potássio) anómalos.
- tem as enzimas amilase ou lipase aumentadas, o que pode ser um sinal de problemas no pâncreas ou fígado e vesícula biliar ou vias biliares.

Informe o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro imediatamente se engravidar durante o período de tratamento com BESPONSA e por um período até 8 meses após terminar o tratamento.

Durante o tratamento com BESPONSA, o seu médico irá pedir análises ao sangue em intervalos regulares para monitorizar as suas contagens sanguíneas. Ver também a secção 4.

Durante o tratamento, especialmente nos primeiros dias após iniciar o tratamento, o seu número de glóbulos brancos pode estar gravemente baixo (neutropenia) e pode ser acompanhado de febre (neutropenia febril).

Durante o tratamento, especialmente durante os primeiros dias após iniciar o tratamento, pode ter as enzimas hepáticas elevadas. Durante o tratamento com BESPONSA, o seu médico irá pedir análises ao sangue em intervalos regulares para monitorizar as suas enzimas hepáticas.

O tratamento com BESPONSA pode prolongar o intervalo QT (uma alteração na atividade elétrica do coração que pode causar ritmos cardíacos irregulares graves). O seu médico irá pedir um eletrocardiograma (ECG) e análises ao sangue para determinar os níveis dos eletrólitos (por exemplo, cálcio, magnésio, potássio) antes da primeira dose de BESPONSA e repetirá estas análises durante o tratamento. Ver também a secção 4.

O seu médico irá também monitorizar o aparecimento de sinais e sintomas de síndrome de lise tumoral após receber BESPONSA. Ver também a secção 4.

Crianças e adolescentes

BESPONSA não deve ser utilizado em crianças e adolescentes com idade inferior a 18 anos porque os

dados disponíveis para esta população são limitados.

Outros medicamentos e BESPONSA

Informe o seu médico ou farmacêutico se estiver a tomar, tiver tomado recentemente ou se vier a tomar outros medicamentos. Isto inclui medicamentos adquiridos sem receita médica e medicamentos à base de plantas.

Gravidez, amamentação e fertilidade

Se está grávida ou a amamentar, se pensa estar grávida ou planeia engravidar, consulte o seu médico ou enfermeiro antes de tomar este medicamento.

Contraceção

Tem de evitar engravidar ou gerar um filho. As mulheres têm de utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 8 meses após a dose final do tratamento. Os homens têm de utilizar uma contraceção eficaz durante o tratamento e durante, pelo menos, 5 meses após a dose final do tratamento.

Gravidez

Os efeitos de BESPONSA nas mulheres grávidas são desconhecidos mas, baseado no seu mecanismo de ação, BESPONSA poderá ser prejudicial para o feto. Não deve utilizar BESPONSA durante a gravidez, a não ser que o seu médico considere que é o melhor medicamento para si.

Contacte o seu médico imediatamente se engravidar ou se a sua parceira engravidar durante o período de tratamento com este medicamento.

Fertilidade

Antes do tratamento os homens e as mulheres devem procurar aconselhamento sobre preservação da fertilidade.

Amamentação

Se necessita de tratamento com BESPONSA, tem de parar de amamentar durante o tratamento e durante, pelo menos, 2 meses após o tratamento. Fale com o seu médico.

Condução de veículos e utilização de máquinas

Caso sinta cansaço fora do normal (é um efeito secundário muito frequente de BESPONSA), não deve conduzir ou utilizar máquinas.

BESPONSA contém sódio

Este medicamento contém menos do que 1 mmol (23 mg) de sódio por 1 mg de inotuzumab ozogamicina ou seja, é praticamente “isento de sódio”.

3. Como é administrado BESPONSA

Utilize este medicamento exatamente como indicado pelo seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro se tiver dúvidas.

Como é administrado BESPONSA

- O seu médico irá decidir qual a dose correta.
- BESPONSA ser-lhe-á administrado por um médico ou enfermeiro, gota-a-gota numa veia (perfusão intravenosa), durante 1 hora.
- Cada dose é administrada semanalmente e cada ciclo de tratamento é composto por 3 doses.
- Se responder ao tratamento e for receber um transplante de células estaminais (ver secção 2), poderá receber 2 ciclos ou um máximo de 3 ciclos de tratamento.
- Se responder ao tratamento mas não for receber um transplante de células estaminais (ver secção 2), poderá receber um máximo de 6 ciclos de tratamento.
- Se não responder ao medicamento nos 3 ciclos, o seu tratamento será parado.
- O médico poderá modificar a sua dose, interromper ou parar completamente o tratamento com BESPONSA se tiver determinados efeitos indesejáveis.
- O médico poderá reduzir a sua dose com base na sua resposta ao tratamento.
- O seu médico irá pedir análises ao sangue durante o tratamento para verificar a existência de efeitos indesejáveis e avaliar a sua resposta ao tratamento.

Caso ainda tenha dúvidas sobre a utilização deste medicamento, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro.

Medicamentos administrados antes do tratamento com BESPONSA

Antes do seu tratamento com BESPONSA, irá receber outros medicamentos (medicação prévia) para ajudar a reduzir as reações à perfusão e outros possíveis efeitos indesejáveis. Estes medicamentos podem incluir corticosteroides (p. ex., dexametasona), antipiréticos (medicamentos para diminuir a febre) e anti-histamínicos (medicamentos para diminuir as reações alérgicas).

Antes do seu tratamento com BESPONSA, podem ser-lhe administrados medicamentos e ser hidratado para prevenir a ocorrência de síndrome de lise tumoral. A síndrome de lise tumoral está associada a uma variedade de sintomas do estômago e intestinos (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia), do coração (por exemplo, alterações do ritmo), dos rins (por exemplo, diminuição da quantidade de urina, sangue na urina) e dos nervos e músculos (por exemplo, espasmos musculares, fraqueza muscular, câibras).

4. Efeitos indesejáveis possíveis

Como todos os medicamentos, este medicamento pode causar efeitos indesejáveis, embora estes não se manifestem em todas as pessoas. Alguns destes efeitos indesejáveis podem ser graves.

Informe o seu médico imediatamente se tiver sinais e sintomas de algum dos seguintes efeitos indesejáveis graves:

- reação relacionada com a perfusão (ver secção 2); os sinais e sintomas incluem febre e arrepios ou problemas respiratórios durante ou pouco tempo depois da perfusão de BESPONSA.
- doença hepática venoclusiva (ver secção 2); os sinais e sintomas incluem aumento rápido de peso, dor no lado superior direito do abdómen, aumento do tamanho do fígado, acumulação de fluido causando inchaço abdominal e aumento da bilirrubina e/ou das enzimas do fígado (o que pode resultar em amarelecimento da pele ou dos olhos).
- um número baixo de umas células sanguíneas chamadas neutrófilos (por vezes acompanhado de febre), glóbulos vermelhos, glóbulos brancos, linfócitos ou um número baixo de uns componentes do sangue chamados plaquetas (ver secção 2); os sinais e sintomas incluem o desenvolvimento de infeções ou febre ou nódoas negras com facilidade ou ter hemorragias frequentes do nariz.
- síndrome de lise tumoral (ver secção 2); pode estar associada a vários sintomas do estômago e intestinos (por exemplo, náuseas, vômitos, diarreia), do coração (por exemplo, alterações do

ritmo), dos rins (por exemplo, diminuição da quantidade de urina, sangue na urina) e dos nervos e músculos (por exemplo, espasmos musculares, fraqueza muscular, câibras).

- prolongamento do intervalo QT (ver secção 2); os sinais e sintomas incluem alteração na atividade elétrica do coração que pode causar ritmos cardíacos irregulares graves. Fale com o seu médico se tiver sintomas, tais como tonturas, atordoamento ou desmaios.

Outros efeitos indesejáveis podem incluir:

Muito frequentes: podem afetar mais do que 1 em cada 10 pessoas

- Infecções
- Redução do número de glóbulos brancos, o que poderá resultar em fraqueza generalizada e uma tendência para contrair infeções
- Redução do número de linfócitos (um tipo de glóbulos brancos), o que poderá resultar numa tendência para contrair infeções
- Redução do número de glóbulos vermelhos, o que poderá resultar em fadiga e falta de ar
- Diminuição do apetite
- Dor de cabeça
- Hemorragia
- Dor no abdómen
- Vômitos
- Diarreia
- Náuseas
- Inflamação da boca
- Prisão de ventre
- Aumento dos níveis de bilirrubina, que pode resultar no amarelecimento da pele, do branco dos olhos e de outros tecidos
- Febre
- Arrepios
- Fadiga
- Níveis elevados de enzimas hepáticas (que podem ser indicadores de lesões no fígado) no sangue

Frequentes: podem afetar até 1 em 10 pessoas

- Redução do número de vários tipos de células sanguíneas
- Excesso de ácido úrico no sangue
- Acumulação excessiva de fluido no abdómen
- Inchaço do abdómen
- Alterações do ritmo cardíaco (podem aparecer num eletrocardiograma)
- Níveis anormalmente altos de amilase (uma enzima necessária para a digestão e conversão do amido em açúcares) no sangue
- Níveis anormalmente elevados da lipase (uma enzima necessária para processar a gordura dos alimentos) no sangue
- Hipersensibilidade

Comunicação de efeitos indesejáveis

Se tiver quaisquer efeitos indesejáveis, incluindo possíveis efeitos indesejáveis não incluídos neste folheto, fale com o seu médico, farmacêutico ou enfermeiro. Também poderá comunicar efeitos indesejáveis diretamente através do sistema nacional de notificação mencionado no [Apêndice V](#). Ao comunicar efeitos indesejáveis, estará a ajudar a fornecer mais informações sobre a segurança deste medicamento.

5. Como conservar BESPONSA

Manter este medicamento fora da vista e do alcance das crianças.

Não utilize este medicamento após o prazo de validade impresso no rótulo do frasco para injetáveis e na embalagem exterior após “EXP”. O prazo de validade corresponde ao último dia do mês indicado.

Frasco para injetáveis por abrir

- Conservar no frigorífico (2°C - 8°C).
- Conservar na embalagem de origem para proteger da luz.
- Não congelar.

Solução reconstituída:

- Utilizar imediatamente ou conservar no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas.
- Proteger da luz.
- Não congelar.

Solução diluída:

- Utilizar imediatamente ou conservar à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição
- Proteger da luz.
- Não congelar.

Este medicamento deve ser inspecionado visualmente quanto à presença de partículas e descoloração antes da administração. Se forem observadas partículas ou descoloração, não utilizar.

Não deite fora quaisquer medicamentos na canalização ou no lixo doméstico. Pergunte ao seu médico como deitar fora os medicamentos que já não utiliza. Estas medidas ajudarão a proteger o ambiente.

6. Conteúdo da embalagem e outras informações

Qual a composição de BESPONSA

- A substância ativa de BESPONSA é inotuzumab ozogamicina. Cada frasco para injetáveis contém 1 mg de inotuzumab ozogamicina. Após reconstituição, 1 ml de solução contém 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.
- Os outros componentes são sacarose, polissorbato 80, cloreto de sódio e trometamina (ver secção 2).

Qual o aspeto de BESPONSA e conteúdo da embalagem

BESPONSA é um pó para concentrado para solução para perfusão (pó para concentrado).

Cada embalagem de BESPONSA contém:

- 1 frasco para injetáveis de vidro contendo um pó liofilizado compacto ou solto branco a esbranquiçado.

Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

Fabricante

Pfizer Service Company BV
Hoge Wei 10
B-1930, Zaventem
Bélgica

Para quaisquer informações sobre este medicamento, queira contactar o representante local do Titular da Autorização de Introdução no Mercado:

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

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

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

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

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

Malta
Vivian Corporation Ltd.
Tel: +356 21344610

Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00

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

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

Norge
Pfizer AS
Tlf: +47 67 52 61 00

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

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

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

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

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

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

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

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

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

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

Ireland

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

Slovenská republika

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

Ísland

Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

Suomi/Finland

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

Italia

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

Sverige

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

Κύπρος

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

United Kingdom (Northern Ireland)

Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

Latvija

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

Este folheto foi revisto pela última vez em**Outras fontes de informação**

Está disponível informação pormenorizada sobre este medicamento no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos: <http://www.ema.europa.eu>. Também existem *links* para outros sítios da internet sobre doenças raras e tratamentos.

Este folheto está disponível em todas as línguas da UE/EEE no sítio da internet da Agência Europeia de Medicamentos.

A informação que se segue destina-se apenas aos profissionais de saúde. Para informação completa sobre a dosagem e alterações da dose consulte o Resumo das Características do Medicamento.

Modo de administração

BESPONSA é administrado por via intravenosa. A perfusão tem de ser administrada ao longo de 1 hora.

Não administrar BESPONSA por injeção intravenosa rápida ou bólus.

BESPONSA tem de ser reconstituído e diluído antes da administração.

BESPONSA deve ser administrado em ciclos de 3 a 4 semanas.

Para os doentes que prosseguem para transplante de células estaminais hematopoiéticas (TCEH) a duração recomendada do tratamento é de 2 ciclos. Pode ser ponderado um terceiro ciclo para os doentes que não alcancem uma RC/RCi e DRM negativo após 2 ciclos. Nos doentes que não prosseguem para TCEH, pode ser administrado um máximo de 6 ciclos. Todos os doentes que não alcancem uma RC/RCi com 3 ciclos devem descontinuar o tratamento (ver secção 4.2 do Resumo das Características do Medicamento).

A tabela apresenta os regimes posológicos recomendados.

Para o primeiro ciclo, a dose total recomendada para todos os doentes é de 1,8 mg/m² por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²). O Ciclo 1 tem 3 semanas de duração mas pode ser alargado até 4 semanas se o doente alcançar uma RC ou RCi e/ou para permitir recuperar da toxicidade.

Para os ciclos seguintes, a dose total recomendada é de 1,5 mg/m² por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²) para os doentes que alcancem uma RC/RCi ou de 1,8 mg/m² por ciclo, repartida por 3 doses nos Dias 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²) para os doentes que não alcancem uma RC/RCi. Os ciclos seguintes têm 4 semanas de duração.

Regime posológico para o Ciclo 1 e ciclos seguintes, dependendo da resposta ao tratamento

	Dia 1	Dia 8 ^a	Dia 15 ^a
Regime posológico para o Ciclo 1			
Todos os doentes:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duração do ciclo	21 dias ^b		
Regime posológico para os ciclos seguintes, dependendo da resposta ao tratamento			
Doentes que alcançaram uma RC^c ou RCi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Duração do ciclo	28 dias ^e		
Doentes que não alcançaram uma RC^c ou RCi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Duração do ciclo	28 dias ^e		

Abreviaturas: CAN=contagens absolutas de neutrófilos; RC=remissão completa; RCi=remissão completa com recuperação hematológica incompleta.

^a +/- 2 dias (manter um mínimo de 6 dias entre as doses).

^b Para os doentes que alcancem uma RC/ RCi e/ou para permitir recuperar da toxicidade, a duração do ciclo poderá ser alargada até 28 dias (ou seja, intervalo de 7 dias sem tratamento a começar no Dia 21).

^c RC é definida como < 5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucémicos no sangue periférico, recuperação total das contagens no sangue periférico (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/l$ e CAN $\geq 1 \times 10^9/l$) e resolução de qualquer doença extramedular.

^d RCi é definida como < 5% de blastos na medula óssea e ausência de blastos leucémicos no sangue periférico, recuperação incompleta das contagens no sangue periférico (plaquetas $< 100 \times 10^9/l$ e/ou CAN $< 1 \times 10^9/l$) e resolução de qualquer doença extramedular.

^e Intervalo de 7 dias sem tratamento a começar no Dia 21.

Instruções para a reconstituição, diluição e administração

Utilize uma técnica asséptica apropriada para os procedimentos de reconstituição e diluição. Inotuzumab ozogamicina (que tem uma densidade de 1,02 g/ml a 20°C) é sensível à luz e deve ser protegido contra a radiação ultravioleta durante a reconstituição, diluição e a administração.

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

Reconstituição:

- Calcule a dose (mg) e o número de frascos para injetáveis de BESPONSA necessários.
- Reconstitua cada frasco para injetáveis de 1 mg com 4 ml de água para preparações injetáveis, para obter uma solução de 0,25 mg/ml de BESPONSA de utilização única.
- Rode suavemente o frasco para injetáveis para ajudar a dissolver. Não agite.
- Inspeccione a solução reconstituída quanto à presença de partículas e descoloração. A solução reconstituída tem de ser límpida a ligeiramente turva, incolor e essencialmente livre de partículas estranhas visíveis. Não utilize se observar partículas ou descoloração.
- BESPONSA não contém conservantes bacteriostáticos. A solução reconstituída tem de ser utilizada imediatamente. Se a solução reconstituída não puder ser utilizada imediatamente,

podará ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas. Proteger da luz e não congelar.

Diluição:

- Calcule o volume de solução reconstituída necessário para obter a dose apropriada de acordo com a área da superfície corporal do doente. Aspire essa quantidade do(s) frasco(s) para injetáveis utilizando uma seringa. Proteger da luz. Elimine qualquer solução reconstituída não utilizada que reste no frasco para injetáveis.
- Adicione a solução reconstituída a um recipiente de perfusão com solução injetável de cloreto de sódio a 9 mg/ml (0,9%), de modo a obter um volume nominal total de 50 ml. A concentração final deve estar entre 0,01 e 0,1 mg/ml. Proteger da luz. Recomenda-se um recipiente de perfusão fabricado em policloreto de vinilo (PVC) (com ou sem di(2-etilhexil)ftalato [DEHP]), poliolefinas (polipropileno e/ou polietileno) ou etileno-acetato de vinilo (EVA).
- Inverta suavemente o recipiente de perfusão para misturar a solução diluída. Não agite.
- A solução diluída tem de ser utilizada imediatamente, conservada à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e a administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteger da luz e não congelar.

Administração:

- Se a solução diluída for conservada no frigorífico (2°C - 8°C), tem de se deixar equilibrar à temperatura ambiente (20°C - 25°C) durante aproximadamente 1 hora antes da administração.
- Não é necessário filtrar a solução diluída. Contudo, se a solução diluída for filtrada, recomenda-se a utilização de filtros à base de poliéter sulfona (PES), polifluoreto de vinilideno (PVDF) ou polissulfona hidrofílica (HPS). Não utilize filtros fabricados em nylon ou éster de celulose mista (MCE).
- Proteja o saco intravenoso da luz utilizando uma cobertura que bloqueie a luz ultravioleta (ou seja, sacos de cor âmbar, castanho escuro ou verde ou folha de alumínio) durante a perfusão. A linha de perfusão não necessita de ser protegida da luz.
- Administre a solução diluída durante 1 hora a uma velocidade de 50 ml/h à temperatura ambiente (20°C - 25°C). Proteger da luz. Recomendam-se linhas de perfusão fabricadas em PVC (com ou sem DEHP), poliolefinas (polipropileno e/ou polietileno) ou polibutadieno.

Não misture BESPONSA ou administre numa perfusão com outros medicamentos.

Os tempos de conservação e as condições para a reconstituição, diluição e administração de BESPONSA são apresentados a seguir.

Tempos e condições de conservação para a solução reconstituída e diluída de BESPONSA

← Tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração ≤ 8 horas ^a →		
Solução reconstituída	Solução diluída	
	Após o início da diluição	Administração
Utilize a solução reconstituída imediatamente ou após ter estado no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas. Proteger da luz. Não congelar.	Utilize a solução diluída imediatamente ou após ter estado à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e o fim da administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteger da luz. Não congelar.	Se a solução diluída esteve conservada no frigorífico (2°C - 8°C), deixe atingir a temperatura ambiente (20°C - 25°C) durante aproximadamente 1 hora antes da administração. Administre a solução diluída sob a forma de uma perfusão com 1 hora de duração a uma velocidade de 50 ml/h à temperatura ambiente (20°C - 25°C). Proteger da luz.

^a Com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição.

Condições de conservação e prazo de validade

Frascos para injetáveis por abrir

5 anos.

Solução reconstituída

BESPONSA não contém conservantes bacteriostáticos. A solução reconstituída tem de ser utilizada imediatamente. Se a solução reconstituída não puder ser utilizada imediatamente, pode ser conservada no frigorífico (2°C - 8°C) até 4 horas. Proteger da luz e não congelar.

Solução diluída

A solução diluída tem de ser utilizada imediatamente ou conservada à temperatura ambiente (20°C - 25°C) ou no frigorífico (2°C - 8°C). O tempo máximo entre a reconstituição e a administração deve ser ≤ 8 horas, com ≤ 4 horas entre a reconstituição e a diluição. Proteger da luz e não congelar.