



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Disposición

Número:

Referencia: 1-47-2002-000463-24-7

VISTO el expediente 1-47-2002-000463-24-7 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita autorización de modificación de la indicación, nuevo prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BESPONSA/INOTUZUMAB OZOGAMICINA, aprobada por Certificado N° 59.185.

Que lo presentado se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y Decreto N° 150/92.

Que obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del Instituto Nacional de Medicamentos.

Que se actúa en ejercicio de las facultades conferidas por el Decreto Nro. 1490/92 y sus modificatorios.

Por ello,

LA ADMINISTRADORA NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL
DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTICULO 1°.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. la modificación de la indicación para la Especialidad Medicinal denominada BESPONSA/INOTUZUMAB OZOGAMICINA, aprobada por Certificado N° 59.185, la

que quedará redactada de la siguiente manera: “BESPONSA está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B positivos para CD22 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 1 año y mayores.”

ARTICULO 2º.- Autorízase a la firma PFIZER S.R.L. los nuevos prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BESPONSA/INOTUZUMAB OZOGAMICINA, aprobada por Certificado N° 59.185, que constan como IF-2025-50047583-APN-DECBR#ANMAT e IF-2025-50047538-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 3º.- Extiéndase por la Dirección de Gestión de Información Técnica, el Certificado actualizado N° 59.185, consignando lo autorizado por los Artículos precedentes, cancelándose la versión anterior.

ARTICULO 4º.- Regístrese. Notifíquese electrónicamente al interesado la presente disposición, prospecto e información para el paciente; gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

Expediente N° 1-47-2002-000463-24-7

mdg

ml

Digitally signed by BISIO Nelida Agustina
Date: 2025.05.28 22:00:48 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.28 22:00:50 -03:00

PROYECTO DE PROSPECTO

BESPONSA INOTUZUMAB OZOGAMICINA 1 mg Polvo Liofilizado para solución para infusión

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina. Excipientes: trometamina 10 mg, sacarosa 200 mg, polisorbato 80 0,4 mg, cloruro de sodio 2,4 mg. Luego de la reconstitución 1 ml de la solución reconstituida contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

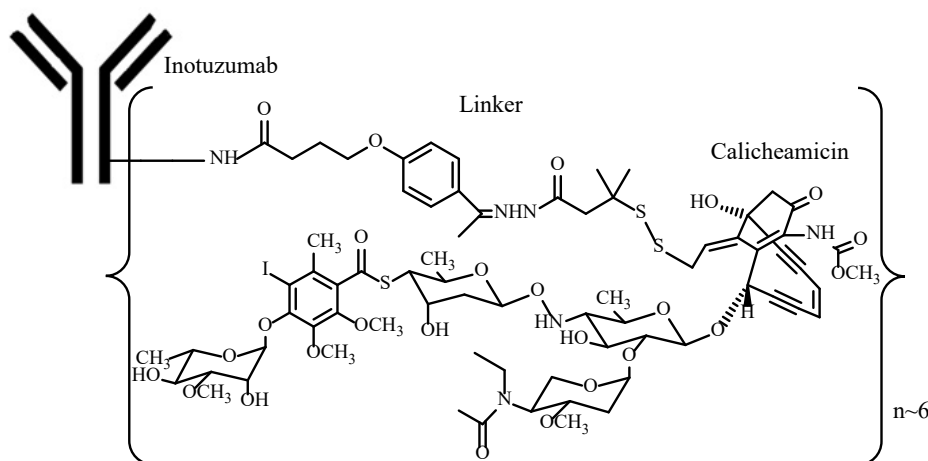
Anticuerpo monoclonal. Código ATC: L01XC26

INDICACIONES

BESPONSA está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B positivos para CD22 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 1 año y mayores.

DESCRIPCIÓN

La inotuzumab ozogamicina es un anticuerpo dirigido a CD22 y un conjugado de medicamento citotóxico (ADC) que consta de 3 componentes: 1) el anticuerpo kappa de inmunoglobulina clase G subtipo 4 (IgG4) humanizada recombinante inotuzumab, específico para el CD22 humano; 2) la N-acetil-gamma-calicheamicina que produce rupturas en las cadenas dobles del ADN y 3) un enlazador escindible con ácido, compuesto del producto de condensación del ácido 4-(4'-acetilfenoxi)-butanoico (AcBut) y la 3-metil-3-mercaptoputano hidrazida (también conocida como dimetilhidrazida) que une de manera covalente la N-acetil-gamma-calicheamicina al inotuzumab.



La inotuzumab ozogamicina tiene un peso molecular aproximado de 160 kDa. La cantidad promedio de moléculas derivadas de calicheamicina conjugadas a cada molécula del inotuzumab es de aproximadamente 6, con una distribución de 2 a 8. La inotuzumab ozogamicina se produce mediante la conjugación química del anticuerpo y los componentes de las moléculas pequeñas. El anticuerpo se produce mediante células mamíferas (ovario de hámster chino) y el derivado semisintético de calicheamicina se produce mediante la fermentación microbiana seguida de la modificación sintética.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de acción

Inotuzumab ozogamicina es un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC por sus siglas en inglés) dirigido a receptores CD22. La molécula pequeña, N-acetil gamma calicheamicina, es un agente citotóxico que se une de manera covalente al anticuerpo mediante un enlazador. Los datos no clínicos sugieren que la actividad anticancerosa de la inotuzumab ozogamicina se debe a la unión del ADC a las células tumorales que expresan CD22, seguida por la internalización del complejo ADC-CD22 y la liberación intracelular de la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida mediante la ruptura hidrolítica del ligando. La activación de la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida induce rupturas del ADN doble cadena, induciendo posteriormente la interrupción del ciclo celular y la muerte celular por apoptosis.

Farmacodinamia:

Durante el período de tratamiento, la respuesta farmacodinámica a BESPONSA se caracterizó por el agotamiento de blastos leucémicos CD22 positivos.

Electrofisiología cardíaca

En un estudio clínico aleatorizado realizado en los pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento, los aumentos en el intervalo QTcF de ≥ 60 ms con respecto al valor inicial se midieron en 4/162 pacientes (3%) en el grupo con BESPONSA y en 3/124 pacientes (2%) en el grupo con la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador. En ninguno de los pacientes del grupo con BESPONSA se observaron aumentos en el QTcF > 500 ms y sí se observó este aumento en 1/124 pacientes (1%) del grupo con quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador. El análisis de tendencia central de los cambios en el intervalo QTcF desde el período inicial mostró que la media más alta (límite superior del IC bilateral del 90%) para QTcF fue de 15,3 (21,1) ms, que se observó en el Día 1/Ciclo 4/1 hora en el grupo con BESPONSA (ver Advertencias y Precauciones).

Farmacocinética:

La media de la $C_{\text{máx}}$ de la inotuzumab ozogamicina fue de 308 ng/mL. La media del ABC total simulada por ciclo fue de 100.000 ng•h/mL. En pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento, la concentración del medicamento en estado de equilibrio se alcanzó en el Ciclo 4. Tras la administración de dosis múltiples, se predijo una acumulación de 5,3 veces de inotuzumab ozogamicina en el Ciclo 4.

Distribución

N-acetil gamma calicheamicina dimetilhidrazida se une aproximadamente al 97% a las proteínas plasmáticas humanas *in vitro*. En seres humanos, el volumen total de distribución de inotuzumab ozogamicina fue de aproximadamente 12 L.

Metabolismo

In vitro, la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida se metabolizó principalmente mediante reducción no enzimática. En humanos, los niveles séricos de N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida estaban típicamente por debajo del límite de cuantificación.

Eliminación

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

Poblaciones Específicas

El efecto de los factores intrínsecos sobre la farmacocinética de inotuzumab ozogamicina se evaluó mediante un análisis de farmacocinética poblacional, a menos que se especifique lo contrario. La edad (18 a 92 años), el sexo y la raza (Asiática frente a No asiática [Caucásica, Negra y No especificada]) no tuvieron un efecto clínicamente significativo sobre la farmacocinética de inotuzumab ozogamicina. Se descubrió que el área de superficie corporal afectó significativamente

la disposición de inotuzumab ozogamicina. BESPONSA se dosifica con base en el área de superficie corporal (ver Posología y Administración [2.1]).

Pacientes con Deterioro Renal

La depuración de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro renal leve (depuración de creatinina [CLcr; basada en la fórmula de Cockcroft-Gault] 60 mL/min a 89 mL/min; n = 237), deterioro renal moderado (CLcr 30 mL/min a 59 mL/min; n = 122) o deterioro renal severo (CLcr 15 mL/min a 29 mL/min; n = 4) fue similar a la de los pacientes con función renal normal (CLcr $\geq$ 90 mL/min; n = 402). Se desconoce la seguridad y la eficacia de la inotuzumab ozogamicina en pacientes con enfermedad renal en estado terminal con o sin hemodiálisis.

Pacientes con insuficiencia Hepática

La depuración de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total $\leq$ LSN y AST $>$ LSN, o bilirrubina total $>$ 1,0 1,5 $\times$ LSN y cualquier nivel de AST; n = 150) fue similar a la de los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total/AST $\leq$ LSN; n = 611). No hay datos suficientes en pacientes con deterioro hepático moderado y severo (bilirrubina total $>$ 1,5 veces el LSN).

Pacientes Pediátricos

La exposición de inotuzumab ozogamicina aumenta con la disminución del tamaño corporal en la dosis recomendada. Hubo un aumento de aproximadamente un 30% en el ABC de inotuzumab ozogamicina en los pacientes pediátricos de 1 año y mayores en comparación con los adultos.

Interacciones Medicamentosas

In vitro

Efecto de las Vías Metabólicas y los Sistemas Transportadores sobre BESPONSA

La N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida es un sustrato de la glucoproteína P (P-gp).

Efecto de BESPONSA en las Vías Metabólicas y los Sistemas de Transportadores

En concentraciones clínicamente relevantes, la N-acetil gamma calicheamicina dimetilhidrazida tuvo un potencial bajo para:

- Inhibir las Enzimas del citocromo P450 (CYP 450): CYP1A2, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5.
- Inducir Enzimas CYP450: CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.
- Inducir Enzimas UGT: UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7.
- Inhibir Transportadores de Medicamentos: P-gp, proteína de resistencia al cáncer de mama (PRCM), transportador de aniones orgánicos (OAT)1 y OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT)2, polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP)1B1 y OATP1B3.

En concentraciones clínicamente relevantes, la inotuzumab ozogamicina tuvo un potencial bajo para:

- Inhibir Enzimas CYP450: CYP1A2, CYP2A6, CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5.
- Inducir Enzimas CYP450: CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos antimedamento (ADA) depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos de ensayo impiden realizar comparaciones significativas de la incidencia de ADA en los estudios descritos a continuación con la incidencia de ADA en otros estudios, incluidos aquellos con inotuzumab ozogamicina.

En los estudios clínicos de BESPONSA realizados en los pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento, se evaluó la inmunogenicidad de la inotuzumab ozogamicina mediante un inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL, por sus siglas en inglés) para analizar los ADA. En aquellos pacientes cuyo suero fue positivo para anticuerpos ADA, se realizó un ensayo basado en células para detectar anticuerpos neutralizantes (NAb).

Durante un máximo de 6 ciclos del período de tratamiento en los estudios clínicos de BESPONSA en pacientes adultos con LLA recidivante o resistente al tratamiento, 7/236 (3%) pacientes tuvieron resultados positivos para ADA. Ningún paciente tuvo resultados positivos para NAb. En pacientes con resultados positivos para ADA, la presencia de ADA positivo no afectó la depuración después del tratamiento con inotuzumab ozogamicina. Debido a la baja ocurrencia de ADA, se desconoce el efecto de estos anticuerpos sobre la seguridad y la eficacia de inotuzumab ozogamicina.

Durante un máximo de 4 ciclos del período de tratamiento en el Estudio clínico W1203581 (ITCC-059) de BESPONSA en pacientes pediátricos con LLA recidivante o resistente al tratamiento (n = 51), ningún paciente presentó resultados positivos para ADA contra inotuzumab ozogamicina.

ESTUDIOS CLÍNICOS

Estudio INO-VATE ALL: Pacientes Adultos

La seguridad y la eficacia de BESPONSA se evaluaron en INO-VATE ALL (NCT01564784), un estudio aleatorizado (1:1), abierto, internacional y multicéntrico en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento. Se estratificó a los pacientes en la aleatorización con base en la duración de la primera remisión (<12 meses o ≥12 meses, el tratamiento de rescate (Rescate 1 o 2) y la edad del paciente en la aleatorización (<55 o ≥55 años). Los pacientes elegibles tenían ≥18 años y presentaban LLA de precursores de células B recidivante o resistente al tratamiento con cromosoma Filadelfia negativo o cromosoma Filadelfia positivo. Se requirió que todos los pacientes tuvieran ≥5% de blastos en la médula ósea y que hubieran recibido 1 o 2 regímenes de quimioterapia de inducción anteriores para tratar la LLA. Se requirió que los pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo tuvieran una enfermedad que fracasara al tratamiento con al menos 1 inhibidor de tirosinasa y quimioterapia estándar. En la Tabla 2 se muestra el régimen de dosificación utilizado para tratar a los pacientes.

Entre los 326 pacientes aleatorizados para recibir tratamiento con BESPONSA (N = 164) o la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador (N = 162), 215 pacientes (66%) habían recibido 1 régimen de tratamiento previo para la LLA y 108 pacientes (33%) habían recibido 2 regímenes de tratamiento previo para la LLA. La edad mediana fue de 47 años (rango: 18 a 79 años), 276 pacientes (85%) presentaban LLA con cromosoma Filadelfia negativo, 206 pacientes (63%) tuvieron una duración de primera remisión <12 meses, y 55 pacientes (17%) se habían sometido a un TCMH antes de recibir tratamiento con BESPONSA o la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador. Los dos grupos de tratamiento estuvieron, en general, bien equilibrados con relación a los datos demográficos y las características de la enfermedad iniciales.

Todos los pacientes evaluables presentaban LLA de precursores de células B que expresaba el CD22, donde ≥90% de los pacientes evaluables exhibió ≥70% de positividad para CD22 de blastos leucémicos antes del tratamiento, según lo evaluado por citometría de flujo realizada en un laboratorio central.

La eficacia de BESPONSA se estableció sobre la base de la CR, la duración de la CR y la proporción de CR MRD-negativa ($< 1 \times 10^{-4}$ de células nucleadas de la médula ósea mediante citometría de flujo) en los primeros 218 pacientes aleatorizados. Los resultados de CR, duración de la remisión (DoR) y MRD en los 218 pacientes aleatorizados iniciales fueron coherentes con los observados en los 326 pacientes aleatorizados.

Entre los 218 pacientes aleatorizados iniciales, 64/88 (73%) y 21/88 (24%) de los pacientes que respondieron al tratamiento según el EAC alcanzaron una CR/CRi en los Ciclos 1 y 2, respectivamente, en el grupo con BESPONSA, y 29/32 (91%) y 1/32 (3%) de los pacientes que respondieron al tratamiento según el EAC alcanzaron una CR/CRi en los Ciclos 1 y 2, respectivamente, en el grupo con quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador.

En la Tabla 1 se muestran los resultados de eficacia obtenidos a partir de este estudio.

Tabla 1. Resultados de Eficacia en los Pacientes con LLA de precursores de Células B Recidivante o Resistente al Tratamiento que Recibieron BESPONSA o la Quimioterapia Correspondiente a la Elección del Investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC)

	CR ^a		CRi ^b		CR/CRi ^{a,b}	
	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N = 109)	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N = 109)	BESPONSA (N = 109)	HIDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N = 109)
Pacientes que respondieron al tratamiento (CR/CRi)						
n (%)	39 (35,8)	19 (17,4)	49 (45,0)	13 (11,9)	88 (80,7)	32 (29,4)
[IC del 95%]	[26,8-45,5]	[10,8-25,9]	[35,4-54,8]	[6,5-19,5]	[72,1-87,7]	[21,0-38,8]
Valor p ^c					<0,0001	
DoR ^d						
n	39	18	45	14	84	32
Mediana, meses	8,0	4,9	4,6	2,9	5,4	3,5
[IC del 95%]	[4,9-10,4]	[2,9-7,2]	[3,7-5,7]	[0,6-5,7]	[4,2-8,0]	[2,9-6,6]
Negatividad de MRD ^e						
n	35	6	34	3	69	9
Proporción ^f (%)	35/39	6/19 (31,6)	34/49	3/13 (23,1)	69/88 (78,4)	9/32 (28,1)
[IC del 95%]	(89,7) [75,8-97,1]	[12,6-56,6]	(69,4) [54,6-81,7]	[5,0-53,8]	[68,4-86,5]	[13,7-46,7]

Abreviaturas: IC = intervalo de confianza; CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta; DoR = duración de la remisión; EAC = Comité de Adjudicación de los Criterios de Valoración; FLAG = fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos; HIDAC = citarabina de dosis altas; HR = cociente de riesgos; MRD = enfermedad residual mínima; MXN/AraC = mitoxantrona + citarabina; N/n = cantidad de pacientes; OS = supervivencia en general; PFS = supervivencia libre de progresión.

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

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

^c Valor p unilateral con la prueba de Chi-cuadrado.

^d La DoR, basada en una fecha de corte posterior a aquella de la CR/CRi, se definió para los pacientes que alcanzaron una CR/CRi según la evaluación del Investigador como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de CR^a o CRi^b según la evaluación del Investigador, hasta la fecha del evento de PFS o la fecha de censura si no se documentaron eventos de PFS.

^e La negatividad para la MRD se definió mediante la citometría de flujo como la presencia de células leucémicas con $< 1 \times 10^{-4}$ (<0,01%) de células nucleadas de la médula ósea.

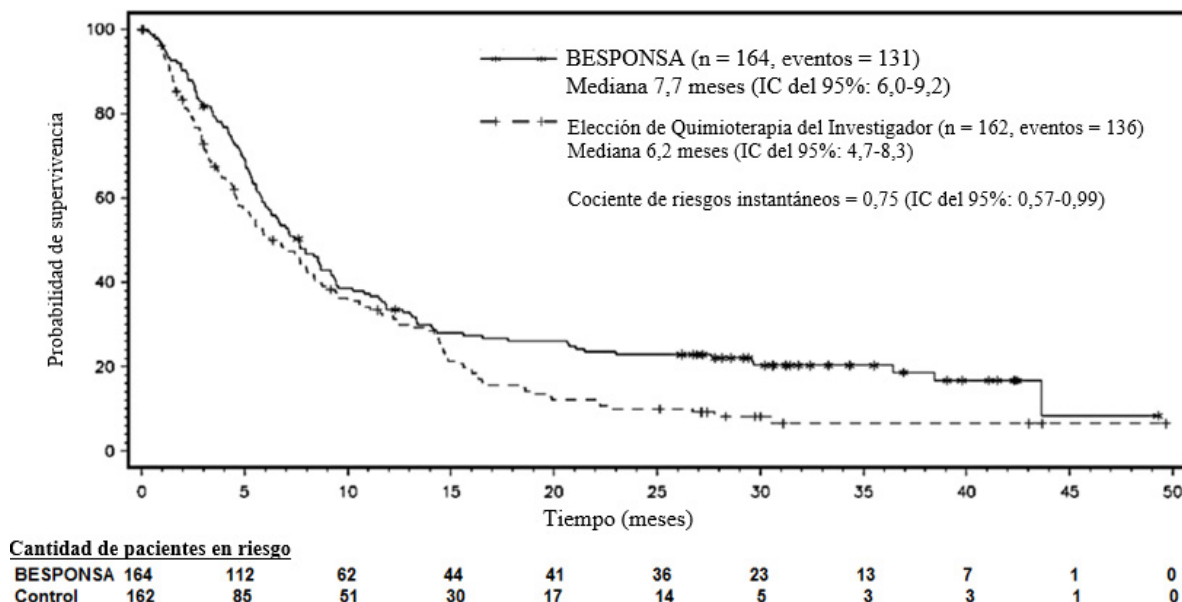
^f La tasa se definió como la cantidad de pacientes que alcanzaron la negatividad en la MRD dividida por la cantidad total de pacientes que alcanzaron la CR/CRi según el EAC.

Entre los 218 pacientes iniciales, según la evaluación del EAC, 32/109 pacientes (29%) en el grupo con BESPONSA alcanzaron la remisión completa con recuperación hematológica parcial (CRh; definida como <5% de blastos en la médula ósea, ANC $> 0,5 \times 10^9/L$, y recuentos de plaquetas $> 50 \times 10^9/L$, pero no cumplieron con la recuperación completa de los recuentos de sangre periférica) frente a 6/109 pacientes (6%) en el grupo con la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador, y 71/109 pacientes (65%) en el grupo con BESPONSA alcanzaron una CR/CRh frente a 25/109 pacientes (23%) en el grupo con la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador.

En total, de 79/164 (48%) pacientes en el grupo con BESPONSA y a 35/162 (22%) pacientes en el grupo con quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador, se les realizó un TCMH de seguimiento.

La Figura 1 muestra el análisis de la supervivencia en general (OS, por sus siglas en inglés). El análisis de OS no cumplió con el límite preespecificado para la importancia estadística.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier para la Supervivencia General (Población con Intención de Tratar)



W1203581 (ITCC-059): Pacientes Pediátricos

BESPONSA se evaluó en un estudio multicéntrico, abierto y de un solo grupo en 53 pacientes pediátricos ≥ 1 y < 18 años con LLA de precursores de células B positiva para CD22 recidivante o resistente al tratamiento.

En 53 pacientes, hubo dos niveles de dosis: una dosis inicial de 1,4 mg/m²/ciclo (aproximadamente 0,78 veces la dosis inicial recomendada) en 12 pacientes y 1,8 mg/m²/ciclo en 41 pacientes (la medicación previa incluyó metilprednisolona 1 mg/kg con un máximo de 50 mg, un antipirético y un antihistamínico). En la Tabla 2 se muestra el régimen de dosificación utilizado para tratar a los pacientes. Los pacientes recibieron una mediana de 2 ciclos de tratamiento (rango: 1 a 4 ciclos). La edad mediana fue de 9 años (rango: 1 a 17 años) y el 55% de los pacientes tenía LLA de precursores de células B recidivante por segunda vez o mayor.

La eficacia se estableció con base en la Tasa de Remisión Completa (CR) (la CR se definió como $< 5\%$ de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, recuperación completa de los recuentos en la sangre periférica [plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y ANC $\geq 1 \times 10^9/L$] y resolución de cualquier enfermedad extramedular), duración de CR y proporción de pacientes con CR MRD-negativa (la MRD se definió mediante células leucémicas que comprenden $< 1 \times 10^{-4}$ [$< 0,01\%$] de células nucleadas de la médula ósea mediante citometría de flujo o PCR). En todos los pacientes, 22/53 (42%, IC del 95%, 28,1%-55,9%) alcanzaron la CR, y la duración mediana de la CR (DOCR) fue de 8,2 meses (IC del 95%: 2,6-NE). La tasa de negatividad de la enfermedad residual mínima (MRD) en los pacientes con CR fue de 21/22 (95,5% [IC del 95%: 77,2-99,9]) con base en la citometría de flujo y 19/22 (86,4% [IC del 95%: 65,1-97,1]) con base en RQ-RCP.

POSOLÓGIA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Dosis Recomendada

- Premedique antes de cada dosis (ver Premedicación Recomendada y Citorreducción).
- Administre solamente mediante infusión intravenosa.
- En el primer ciclo, la dosis total de BESPONSA recomendada para todos los pacientes es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrada en 3 dosis divididas el Día 1 (0,8 mg/m²), el Día 8 (0,5 mg/m²) y el Día 15 (0,5 mg/m²). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero puede prolongarse hasta 4 semanas si el paciente alcanza una remisión completa (CR) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRi) y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.
- Para los ciclos posteriores:
 - En pacientes que alcanzan una CR o una CRi, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg/m² por ciclo, administrada en 3 dosis divididas el Día 1 (0,5 mg/m²), el Día 8 (0,5 mg/m²) y el Día 15 (0,5 mg /m²). Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

O bien

- En pacientes que no alcanzan una CR o una CRi, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,8 mg/m² por ciclo, administrada en 3 dosis divididas el Día 1 (0,8 mg/m²), el Día 8 (0,5 mg/m²) y el Día 15 (0,5 mg /m²). Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas. Los pacientes que no alcanzan una CR o una CRi en el plazo de 3 ciclos deben interrumpir el tratamiento.
- Para pacientes que prosigan a realizarse un trasplante de células madre hematopoyéticas (TCMH), se recomienda que la duración del tratamiento con BESPONSA sea de 2 ciclos. Se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen la CR o CRi y la negatividad en la enfermedad residual mínima (MRD, por sus siglas en inglés) luego de 2 ciclos (ver Advertencias y Precauciones).
- Para los pacientes que no continúen con TCMH, se pueden administrar ciclos adicionales de tratamiento, hasta un máximo de 6 ciclos.

En la Tabla 2, se muestran los regímenes de dosificación recomendados.

Tabla 2. Régimen de Dosificación para el Ciclo 1 y los Ciclos Posteriores Según la Respuesta al Tratamiento

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

Tabla 2. Régimen de Dosificación para el Ciclo 1 y los Ciclos Posteriores Según la Respuesta al Tratamiento

- Abreviaturas: CR = remisión completa; CRi = remisión completa con recuperación hematológica incompleta.
- ^a +/- 2 días (debe transcurrir un mínimo de 6 días entre las dosis).
 - ^b La dosis se basa en el área de superficie corporal del paciente (m²).
 - ^c En el caso de los pacientes que alcancen una CR o una CRi, y/o para permitir que se recuperen de la toxicidad, la duración del ciclo se puede prolongar hasta un máximo de 28 días (es decir, un intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21).
 - ^d La CR se define como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, recuperación completa de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $\geq 100 \times 10^9/L$ y recuentos absolutos de neutrófilos [ANC] $\geq 1 \times 10^9/L$) y resolución de cualquier enfermedad extramedular.
 - ^e CRi se define como la presencia <5% de blastos en la médula ósea y la ausencia de blastos leucémicos en la sangre periférica, recuperación incompleta de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $< 100 \times 10^9/L$ y/o ANC $< 1 \times 10^9/L$) y resolución de cualquier enfermedad extramedular.
 - ^f Intervalo sin tratamiento durante 7 días a partir del Día 21.

Premedicación Recomendada y Citorreducción

Se recomienda la premedicación con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación. Se debe observar a los pacientes durante un período mínimo de 1 hora después de la finalización de la infusión, a fin de detectar la presencia de síntomas de reacciones relacionadas con la infusión (*ver Advertencias y Precauciones*).

En los pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda, antes de la primera dosis, realizar una citorreducción con una combinación de hidroxiaurea, esteroides y/o vincristina hasta llegar a un recuento de blastos periféricos $\leq 10.000/mm^3$.

Modificaciones de la Dosis por Reacciones Adversas

Modifique la dosis de BESPONSA por toxicidades (consulte las Tablas 3-5). No es necesario interrumpir las dosis de BESPONSA en el plazo de un ciclo de tratamiento (es decir, en los Días 8 y/o 15) en casos de neutropenia o trombocitopenia, pero se recomienda interrumpir la dosificación dentro de un ciclo en el caso de toxicidades no hematológicas. Si se reduce la dosis debido a la toxicidad relacionada con BESPONSA, no se debe volver a aumentar la dosis de manera escalonada.

Tabla 3. Modificaciones de la Dosis de BESPONSA para Toxicidades Hematológicas (*ver Advertencias y Precauciones*).

Criterios	Modificaciones de la Dosis de BESPONSA
Si antes del tratamiento con BESPONSA, el ANC era $\geq 1 \times 10^9/L$	Si el ANC disminuye, interrumpa el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el ANC se recupere a $\geq 1 \times 10^9/L$. Interrumpa el tratamiento con BESPONSA si el ANC bajo persiste por más de 28 días y si se sospecha que está relacionado con BESPONSA.
Si antes del tratamiento con BESPONSA, el recuento de plaquetas era $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Si el recuento de plaquetas disminuye, interrumpa el siguiente ciclo de tratamiento hasta que el recuento de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9/L^a$. Interrumpa el tratamiento con BESPONSA si el recuento bajo de plaquetas persiste por más de 28 días y si se sospecha que está relacionado con BESPONSA.

Tabla 3. Modificaciones de la Dosis de BESPONSA para Toxicidades Hematológicas (ver Advertencias y Precauciones).

Criterios	Modificaciones de la Dosis de BESPONSA
Si antes del tratamiento con BESPONSA, el ANC era inferior a $1 \times 10^9/L$ y/o el recuento de plaquetas era inferior a $50 \times 10^9/L^a$	Si el ANC o el recuento de plaquetas disminuye, interrumpa el siguiente ciclo de tratamiento hasta que ocurra, al menos uno de los siguientes casos: - El ANC y los recuentos de plaquetas alcanzan, al menos, los niveles iniciales del ciclo anterior, o - El ANC se recupera a un valor $\geq 1 \times 10^9/L$ y el recuento de plaquetas se recupera a un valor $\geq 50 \times 10^9/L^a$, o - Mejora o estabilización de la enfermedad (basada en la evaluación de médula ósea más reciente) y se considera que la disminución del ANC y del recuento de plaquetas se debe a la enfermedad subyacente (no se considera que la toxicidad esté relacionada con BESPONSA).

Abreviatura: ANC = recuento absoluto de neutrófilos.

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

Tabla 4. Modificaciones de la Dosis de BESPONSA por Toxicidades No Hematológicas

Toxicidad no Hematológica	Modificaciones de la Dosis
EVO u otra toxicidad hepática severa	Interrumpa el tratamiento de forma permanente (ver Advertencias y Precauciones).
Bilirrubina total $>1,5 \times LSN$ o AST/ALT $>2,5 \times LSN$	Interrumpa la dosificación hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times LSN$ y de la AST/ALT a $\leq 2,5 \times LSN$ antes de cada dosis, a menos que la causa sea el síndrome de Gilbert o una hemólisis. Interrumpa permanentemente el tratamiento si la bilirrubina total no se recupera a un valor $\leq 1,5 \times LSN$ o si la AST/ALT no se recupera a un valor $\leq 2,5 \times LSN$ (ver Advertencias y Precauciones).
Reacción relacionada con la infusión	Se debe interrumpir la infusión e iniciar el control médico correspondiente. Dependiendo de la severidad de la reacción relacionada con la infusión, se debe tener en cuenta la opción de interrumpir la infusión o de administrar esteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales, interrumpa permanentemente el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
Toxicidad no hematológica mayor o igual que el Grado 2 ^a	Se debe interrumpir el tratamiento hasta alcanzar un nivel de recuperación de Grado 1 o de grado previo al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT = alanina aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; LSN = límite superior normal; EVO = enfermedad venooclusiva.

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

Tabla 5. Modificaciones de la Dosis de BESPONSA según la Duración de la Interrupción de la Dosificación debido a Toxicidades de Toxicidad No Hematológica

Duración de la Interrupción de la Dosis Debido a la Toxicidad	Modificaciones de la Dosis
<7 días (dentro de un ciclo)	Se debe interrumpir la siguiente dosis (debe transcurrir un mínimo de 6 días entre las dosis).
≥ 7 días	Se debe omitir la próxima dosis dentro del ciclo.

Tabla 5. Modificaciones de la Dosis de BESPONSA según la Duración de la Interrupción de la Dosificación debido a Toxicidades de Toxicidad No Hematológica

Duración de la Interrupción de la Dosis Debido a la Toxicidad	Modificaciones de la Dosis
≥14 días	Una vez que se alcance una recuperación adecuada, disminuya la dosis total en un 25% para el ciclo posterior. Si deben realizarse otras modificaciones a la dosis, se debe reducir la cantidad de dosis a 2 por ciclo para los ciclos posteriores. Si no se tolera la disminución del 25% en la dosis total seguida de la disminución a 2 dosis por ciclo, se debe interrumpir el tratamiento de manera permanente.
>28 días	Considerar la interrupción permanente del tratamiento.

Instrucciones para su reconstitución, dilución y administración

Proteja de la luz a las soluciones reconstituidas y diluidas de BESPONSA. No congele la solución reconstituida o diluida.

El tiempo máximo desde la reconstitución hasta el término de la administración debe ser ≤8 horas y deben transcurrir ≤4 horas entre la reconstitución y la dilución.

Reconstitución:

- BESPONSA es un medicamento peligroso. Siga los procedimientos especiales de manipulación y eliminación correspondientes.
- Calcule la dosis (mg) y la cantidad de viales que se requieren de BESPONSA.
- Reconstituya cada vial con 4 mL de Agua para Inyección Estéril, USP para obtener una concentración de 0,25 mg/mL de BESPONSA que proporcione 3,6 mL (0,9 mg).
- Gire suavemente el vial para ayudar a la disolución. **NO AGITE.**
- Inspeccione la solución reconstituida en busca de material particulado y decoloración. La solución reconstituida debe ser de transparente a opalescente, de incolora a ligeramente amarilla y esencialmente exenta de materias extrañas visibles.
- Consulte la Tabla 7 para conocer los tiempos y las condiciones de almacenamiento de la solución reconstituida.

Dilución:

- Retire el volumen necesario de la solución reconstituida del vial(s) necesaria para obtener la dosis adecuada, de acuerdo con el área de la superficie corporal del paciente. Deseche cualquier solución reconstituida de BESPONSA sin administrar que quede en el vial.
- Diluya la solución reconstituida de BESPONSA en Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección, USP en el envase para infusión adecuado según la Tabla 6:

Tabla 6. Información del Envase de Infusión

Administración de la Bolsa de Infusión	Administración de Jeringas
- Para dosis calculadas ≥0,5 mg - Asegurar una concentración preparada final de 0,01 mg/mL a 0,1 mg/mL en un volumen total de 50 mL	- Para dosis calculadas inferiores a 0,5 mg - Asegúrese de que la concentración preparada final sea de 0,025 mg/mL a 0,1 mg/mL en un volumen total de entre 2 mL y 50 mL

- Invierta suavemente el envase para infusión para mezclar la solución diluida. **NO AGITE.**
- PROTEJA DE LA LUZ.**
- Consulte la Tabla 7 para conocer los tiempos de almacenamiento y las condiciones de la solución diluida.

Administración:

- Consulte la Tabla 7 para conocer los tiempos y las condiciones de almacenamiento antes y durante la administración de la solución diluida.
- Para las infusiones de jeringa, se debe utilizar una bomba de jeringa y un tubo I.V. de microcalibre.
- No es necesario filtrar la solución diluida. Sin embargo, si se filtra la solución diluida, se recomienda utilizar filtros a base de polietersulfona (PES), fluoruro de polivinilideno (PVDF, por sus siglas en inglés) o polisulfona hidrófila (HPS, por sus siglas en inglés). No utilice filtros de nailon o éster de celulosa mezclado (MCE, por sus siglas en inglés).
- Administre la solución diluida como una infusión intravenosa durante una hora. Enjuague la vía de infusión intravenosa con Cloruro de Sodio al 0,9% para Inyección, USP para garantizar que se administre la dosis completa.

No mezcle BESPONSA ni la administre como infusión con otros medicamentos.

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

Tabla 7. Tiempos y Condiciones de Almacenamiento de la Solución de BESPONSA Reconstituida y Diluida

	Tiempo y Condiciones de Almacenamiento^a
Solución Reconstituida	• BESPONSA no contiene preservantes bacteriostáticos. Utilice la solución reconstituida inmediatamente o almacene refrigerada a una temperatura de 2 °C a 8 °C (36 °F a 46 °F) por hasta 4 horas. PROTEJA DE LA LUZ. NO LA CONGELE
Solución Diluida	• Utilice la solución diluida de inmediato o almacene a temperatura ambiente (20 °C a 25 °C; 68 °F a 77 °F) o refrigerada (2 °C a 8 °C; 36 °F a 46 °F) durante un máximo de 6 horas. • Si la solución diluida se refrigera (2 °C a 8 °C; 36 °F a 46 °F), permita que alcance la temperatura ambiente (20 °C a 25 °C; 68 °F a 77 °F) durante aproximadamente 1 hora antes de proceder con la administración. • Administre la solución diluida en el plazo de 8 horas desde la reconstitución, incluido el equilibrio de 1 hora y la infusión de 1 hora. PROTEJA DE LA LUZ. NO LA CONGELE.

^a Tiempo máximo desde la reconstitución hasta el final de la administración ≤8 horas con ≤4 horas entre la reconstitución y la dilución.

CONTRAINDICACIONES

Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los componentes de la formulación.

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Toxicidad hepática, incluyendo enfermedad hepática venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal (VOD/SOS)

BESPONSA puede causar hepatotoxicidad, incluida EVO. En pacientes adultos en el ensayo INO- VATE ALL, se produjo hepatotoxicidad, incluida EVO hepática severa, potencialmente mortal y a veces mortal, en 23/164 pacientes (14%) en el grupo con BESPONSA durante o después del tratamiento o después de un TCMH después de la finalización del tratamiento. Se presentó EVO hasta 56 días

después de la dosis final durante el tratamiento o durante el seguimiento sin TCMH. El tiempo mediano desde el TCMH posterior hasta el comienzo de la EVO fue de 15 días (rango: 3-57 días).

En el grupo con BESPONSA, entre los 79 pacientes que procedieron a un TCMH posterior, se produjo EVO en 18/79 pacientes (23%); entre los 164 pacientes tratados, se produjo EVO en 5/164 pacientes (3%) durante el tratamiento del estudio o en el seguimiento sin TCMH de intervención.

El riesgo de EVO fue mayor en pacientes que se sometieron a un TCMH después del tratamiento con BESPONSA; el uso de regímenes de acondicionamiento para el TCMH que contienen 2 agentes alquilantes (p. ej., busulfán en combinación con otros agentes alquilantes) y el último nivel de bilirrubina total mayor o igual que el LSN antes del TCMH están relacionados de manera significativa con un mayor riesgo de EVO. Otros factores de riesgo para la EVO en pacientes tratados con BESPONSA incluyeron enfermedad hepática en curso o previa, TCMH previo, edad avanzada, líneas de rescate posteriores y una mayor cantidad de ciclos de tratamiento con BESPONSA. Los pacientes que han presentado EVO anteriormente o que presentan una enfermedad hepática seria en curso (p. ej., cirrosis, hiperplasia nodular regenerativa, hepatitis activa) están en mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática, incluido el desarrollo de EVO después del tratamiento con la BESPONSA.

En el Estudio WI203581 (ITCC-059), se produjo EVO en 8/53 (15%) de los pacientes pediátricos tratados con BESPONSA como agente único. Entre los 26 pacientes pediátricos que se sometieron a un TCMH, se produjo EVO en 5 (19%) pacientes (ver Reacciones Adversas).

Monitoree cuidadosamente los signos y síntomas de EVO, incluidos los aumentos en la bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Debido al riesgo de EVO, para los pacientes que proceden al TCMH, la duración recomendada del tratamiento con BESPONSA es de 2 ciclos; se puede considerar un tercer ciclo para aquellos pacientes que no alcancen una CR o CRi ni una negatividad en la MRD después de 2 ciclos (ver Posología y Modo Administración). En el caso de los pacientes que procedieron al TCMH, monitoree al menos semanalmente las pruebas hepáticas durante el primer mes luego del TCMH y con menos frecuencia a partir de entonces, de acuerdo con la práctica médica estándar.

En los pacientes adultos en el ensayo INO-VATE ALL, se produjeron aumentos en las anomalías de las pruebas hepáticas. Las pruebas hepáticas anormales de Grado 3 o 4 de AST, ALT y bilirrubina total se produjeron en 7/160 (4%), 7/161 (4%) y 8/161 pacientes (5%), respectivamente.

En los pacientes pediátricos del Estudio WI203581 (ITCC-059), se produjeron alteraciones en las pruebas hepáticas, con aumentos de Grado 3 o 4 en AST, ALT y bilirrubina en sangre en 11/53 (21%), 11/53 (21%) y 5/53 (9%) pacientes, respectivamente (ver Reacciones Adversas).

En todos los pacientes, monitoree las pruebas hepáticas, incluidas la ALT, la AST, la bilirrubina total y la fosfatasa alcalina, antes de y después de cada dosis de BESPONSA. Con base en las elevaciones de las pruebas hepáticas, suspenda, reduzca la dosis o interrumpa permanentemente el tratamiento con BESPONSA (ver Posología y Modo de Administración).

Aumento del riesgo de Mortalidad sin recaída Post-trasplante

En los pacientes adultos en el ensayo INO-VATE ALL, se observó una tasa de mortalidad más alta posterior al TCMH sin recaída en los pacientes que recibieron BESPONSA en comparación con el grupo con quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador, lo que generó una tasa de mortalidad más alta posterior al TCMH el Día 100.

En total, a 79/164 (48%) pacientes en el grupo con BESPONSA y a 35/162 (22%) pacientes en el grupo con quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador, se les realizó un TCMH de seguimiento. La tasa de mortalidad posterior al TCMH sin recaída fue de 31/79 (39%) y 8/35 (23%) en el grupo con BESPONSA en comparación con el grupo con quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador, respectivamente.

En el grupo con BESPONSA, las causas más comunes de mortalidad posterior al TCMH sin recaída incluyeron EVO e infecciones. Cinco de los 18 eventos de EVO que se produjeron después del TCMH

fueron mortales. En el grupo con BESPONSA, entre los pacientes con EVO en curso al momento de la muerte, 6 pacientes murieron debido a un fallo multiorgánico (FMO) o a una infección (3 pacientes murieron debido a FMO, 2 pacientes murieron debido a una infección y 1 paciente murió debido a un FMO y una infección).

En los pacientes pediátricos del Estudio WI203581 (ITCC-059), 26/53 pacientes (49%) se sometieron a un TCMH de seguimiento. La tasa de mortalidad sin recaída posterior al TCMH fue de 7/26 (27%).

Monitoree las toxicidades posteriores al TCMH, incluidos los signos y síntomas de infección y EVO (ver Advertencias y Precauciones).

Mielosupresión

BESPONSA puede causar mielosupresión, incluidas trombocitopenia y neutropenia (ver Reacciones Adversas).

En pacientes adultos en el ensayo INO-VATE ALL, se produjeron trombocitopenia y neutropenia en 83/164 pacientes (51%) y 81/164 pacientes (49%), respectivamente. Ocurrió trombocitopenia y neutropenia de Grado 3 en 23/164 pacientes (14%) y 33/164 pacientes (20%), respectivamente. Ocurrió trombocitopenia y neutropenia de Grado 4 en 46/164 pacientes (28%) y 45/164 pacientes (27%), respectivamente. Ocurrió neutropenia febril, que puede ser potencialmente mortal, en 43/164 pacientes (26%). Para los pacientes que se encontraban en CR o CRi al final del tratamiento, la recuperación de los recuentos de plaquetas a $>50.000/\text{mm}^3$ fue posterior a 45 días después de la dosis final en 15/164 pacientes (9%) que recibieron BESPONSA y en 3/162 pacientes (2%) que recibieron la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador.

Se produjeron complicaciones asociadas con la mielosupresión (incluidas infecciones y sangrado/hemorragia) en pacientes que recibieron BESPONSA (ver Reacciones Adversas). Ocurrieron infecciones, incluidas infecciones serias, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales o mortales, en 79/164 pacientes (48%). Ocurrieron infecciones mortales, incluidas neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, choque séptico y sepsis por pseudomonas en 8/164 pacientes (5%). Ocurrieron infecciones bacterianas, virales y fúngicas.

Se produjo hemorragia en 54/164 pacientes (33%). Se produjo hemorragia de Grado 3 o 4 en 8/164 pacientes (5%), incluida una muerte en 1/164 pacientes (1%) (hemorragia intraabdominal). El tipo de hemorragia más frecuente fue epistaxis, que se presentó en 24/164 pacientes (15%).

En los pacientes pediátricos del Estudio WI203581 (ITCC-059), se produjo trombocitopenia de Grado 3 o 4 en 24/53 (45%) pacientes. Ocurrió neutropenia de Grado 3 o 4 en 21/53 (40%) pacientes. Se produjeron Infecciones en 23/53 (43%) pacientes y hemorragia en 22/53 (42%) pacientes. Los tipos más frecuentes de hemorragia fueron hematoma en 8/53 (15%), hemorragia bucal en 6/53 (11%) y epistaxis en 6/53 (11%) pacientes (ver Reacciones Adversas).

Monitoree los hemogramas antes de cada dosis de BESPONSA y monitoree para detectar signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión durante el tratamiento con BESPONSA. Según corresponda, administre medicamentos antiinfecciosos preventivos y realice análisis de vigilancia durante y después del tratamiento con BESPONSA. En función de la severidad de la mielosupresión, reduzca la dosis, suspenda temporalmente o interrumpa permanentemente el tratamiento con BESPONSA (ver Posología y Modo de Administración).

Reacciones relacionadas a la infusión

BESPONSA puede causar reacciones relacionadas con la infusión. En pacientes adultos en el ensayo INO-VATE ALL, se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en pacientes que recibieron BESPONSA. Se produjeron reacciones relacionadas con la infusión (todas de Grado 2) en 4/164 pacientes (2%) (Ver Reacciones Adversas). Las reacciones relacionadas con la infusión se produjeron,

en general, en el Ciclo 1 poco después de la finalización de la infusión de BESPONSA, y se resolvieron de manera espontánea o con manejo terapéutico médico.

En los pacientes pediátricos del Estudio W1203581 (ITCC-059), se produjeron reacciones relacionadas con la infusión en 4/53 (8%) pacientes (ver Reacciones adversas).

Premedicación con corticosteroides, antipiréticos y antihistamínicos antes de la dosificación (ver Posología y Modo de Administración).

Monitoree detenidamente a los pacientes durante y, al menos, 1 hora después de la finalización de la infusión para detectar la posible aparición de reacciones relacionadas con la infusión, incluidos síntomas tales como fiebre, escalofríos, erupción o problemas respiratorios. Interrumpa la infusión e inicie el manejo terapéutico médico adecuado si se produce una reacción relacionada con la infusión. Según la severidad de la reacción relacionada con la infusión, considerar la interrupción de la infusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones a la infusión severas o potencialmente mortales, interrumpa permanentemente el tratamiento con BESPONSA (ver Posología y Modo de Administración).

Prolongación del intervalo QT

BESPONSA puede causar la prolongación del intervalo QT. En los pacientes adultos en el ensayo INOVATE ALL, se produjeron aumentos en el intervalo QT corregido para la frecuencia cardíaca mediante la fórmula de Fridericia (QTcF) de $\geq$ a 60 ms a partir del valor inicial en 4/162 pacientes (3%). Se informó prolongación del intervalo QT de Grado 2 en 2/164 pacientes (1%) (ver Reacciones Adversas y Propiedades Farmacológicas).

En los pacientes pediátricos del Estudio W1203581 (ITCC-059), se produjeron aumentos en el intervalo QTcF >60 ms respecto del valor inicial en 7/49 (14%) pacientes. 3/52 (6%) de los pacientes presentaron valores de QTcF >500 ms (ver Reacciones Adversas).

Administre BESPONSA con precaución en los pacientes que tienen antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QTc, que están tomando medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT (ver Interacciones Medicamentosas) y en pacientes con alteraciones electrolíticas (ver Interacciones Medicamentosas). Obtener electrocardiogramas (ECG) y electrolitos antes del inicio del tratamiento, después del inicio de cualquier medicamento conocido por prolongar el intervalo QTc, y monitorearlos periódicamente según la indicación clínica durante el tratamiento (ver Interacciones Medicamentosas, Propiedades Farmacológicas).

Toxicidad Embriofetal

En función de su mecanismo de acción y los hallazgos a partir de los estudios en animales, BESPONSA puede causar daño embriofetal si se administra a una mujer embarazada. En estudios en animales, inotuzumab ozogamicina causó toxicidad embriofetal, a partir de una dosis que fue aproximadamente 0,4 veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, con base en el área bajo la curva de concentración en función del tiempo (ABC). Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 8 meses después de la última dosis. Recomiende a los pacientes masculinos con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que empleen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 5 meses después de la última dosis. Advierta a las mujeres embarazadas del riesgo potencial para el feto. Recomiende a las mujeres que se comuniquen con su proveedor de atención médica si quedan embarazadas o si se sospecha de embarazo durante el tratamiento con BESPONSA (ver Uso en Poblaciones Específicas, Propiedades Farmacológicas, Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad).

CARCINOGENESIS, MUTAGENESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD

No se han realizado estudios de carcinogenicidad formales con la inotuzumab ozogamicina. En los estudios de toxicidad, las ratas recibieron dosis semanales de inotuzumab ozogamicina durante 4 o 26 semanas en dosis de hasta 4,1 mg/m² y 0,73 mg/m², respectivamente. Después de 26 semanas de dosificación, las ratas desarrollaron adenomas hepatocelulares en el hígado con la dosis de 0,73 mg/m² (aproximadamente 2 veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, con base en el ABC).

Inotuzumab ozogamicina fue clastogénico *in vivo* en la médula ósea de ratones macho que recibieron dosis únicas $\geq 1,1 \text{ mg/m}^2$. Esta información es coherente con la inducción de roturas en el ADN que se sabe que ejerce la calicheamicina. La N acetil-gamma-calicheamicina dimetilhidrazida (el agente citotóxico liberado a partir de la inotuzumab ozogamicina) fue mutagénica en un ensayo de mutación inversa bacteriana *in vitro* (Ames).

En un estudio de fertilidad en hembras y desarrollo embrionario temprano, a ratas hembra se les administraron dosis intravenosas diarias de inotuzumab ozogamicina de hasta $0,11 \text{ mg/m}^2$ durante 2 semanas antes del apareamiento hasta el Día 7 de embarazo. Se observó un aumento en la proporción de resorciones y una disminución en la cantidad de embriones viables y pesos uterinos grávidos en el nivel de dosis de $0,11 \text{ mg/m}^2$ (aproximadamente 2 veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, con base en el ABC). Hubo hallazgos adicionales en los órganos reproductores femeninos en los estudios toxicológicos de dosis repetidas e incluyeron disminución del peso ovárico y uterino y atrofia ovárica y uterina. Los hallazgos en los órganos reproductores masculinos ocurrieron en estudios toxicológicos de repetición de dosis e incluyeron disminución de los pesos testiculares, degeneración testicular, hipospermia y atrofia prostática y de la vesícula seminal. La degeneración testicular y la hipospermia fueron no reversibles después de un período sin dosificación de 4 semanas. En los estudios crónicos de 26 semanas de duración, se produjeron efectos adversos sobre los órganos reproductivos con $\geq 0,07 \text{ mg/m}^2$ en ratas macho y con $0,73 \text{ mg/m}^2$ en monos hembra (ver Uso en Poblaciones Específicas).

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo

En función de su mecanismo de acción y los hallazgos de estudios en animales (ver Propiedades Farmacológicas, Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad, BESPONSA puede causar daño embriofetal si se administra a mujeres embarazadas. No existen datos disponibles sobre la administración de BESPONSA en mujeres embarazadas que informen un riesgo asociado al medicamento. En estudios sobre el desarrollo embriofetal en ratas, inotuzumab ozogamicina causó toxicidad embriofetal en exposiciones sistémicas maternas que fueron $\geq 0,4$ veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, con base en el ABC (ver Datos). Recomiende a los pacientes sobre el posible riesgo para el feto.

En la población general de EE. UU., el riesgo de fondo calculado de presentar defectos de nacimiento importantes y abortos espontáneos en embarazos clínicamente reconocidos corresponde a rangos que oscilan entre un 2% y un 4% y entre un 15% y un 20%, respectivamente.

Datos

Datos sobre Animales

En estudios de desarrollo embriofetal en ratas, los animales preñados recibieron dosis intravenosas diarias de hasta $0,36 \text{ mg/m}^2$ de inotuzumab ozogamicina durante el período de organogénesis. Se observaron toxicidades embriofetales, incluido el aumento de reabsorciones y el retraso del crecimiento fetal, según lo evidenciado por la disminución de los pesos fetales vivos y el retraso de la osificación esquelética, con dosis $\geq 0,11 \text{ mg/m}^2$ (aproximadamente 2 veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, con base en el ABC). También ocurrió retraso en el crecimiento fetal con dosis de $0,04 \text{ mg/m}^2$ (aproximadamente 0,4 veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, según el ABC).

En un estudio de desarrollo embriofetal en conejos, las hembras preñadas recibieron dosis intravenosas diarias de hasta $0,15 \text{ mg/m}^2$ (aproximadamente 3 veces la exposición en pacientes con la dosis máxima recomendada, según el ABC) durante el período de organogénesis. Con una dosis de $0,15 \text{ mg/m}^2$, se observó una ligera toxicidad materna en ausencia de cualquier efecto sobre el desarrollo embriofetal.

Lactancia

Resumen del riesgo

LLD_Arg_USPIv3.0_12Mar2024_v1

No existen datos sobre la presencia de la inotuzumab ozogamicina o sus metabolitos en la leche materna humana, sobre los efectos en el lactante amamantado, ni sobre los efectos en la producción de leche. Debido a las posibles reacciones adversas serias en lactantes amamantados, aconseje a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BESPONSA ni durante 2 meses después de la última dosis.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

En función de su mecanismo de acción y los hallazgos a partir de los estudios en animales, BESPONSA puede causar daño embriofetal si se administra a una mujer embarazada (ver Uso en Poblaciones Específicas).

Prueba de Embarazo

Verifique el estado del embarazo en pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva antes de iniciar el tratamiento con BESPONSA.

Anticoncepción

Mujeres

Recomiende a las mujeres con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BESPONSA y durante 8 meses después de la última dosis (ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad).

Hombres

Recomiende a los pacientes de sexo masculino con parejas de sexo femenino con capacidad reproductiva que utilicen un método anticonceptivo efectivo durante el tratamiento con BESPONSA y durante 5 meses después de la dosis final (ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad).

Infertilidad

Mujeres

Con base en los hallazgos en animales, BESPONSA puede disminuir la fertilidad en pacientes de sexo femenino con capacidad reproductiva (ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad).

Hombres

Con base hallazgos en animales, BESPONSA puede perjudicar la fertilidad en pacientes de sexo masculino con capacidad reproductiva (ver Carcinogénesis, mutagénesis, deterioro de la Fertilidad).

Uso pediátrico

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de BESPONSA en los pacientes pediátricos de 1 año y mayores con LLA de precursores de células B positiva para CD22 recidivante o resistente al tratamiento. La administración de BESPONSA para esta indicación está respaldada por la evidencia de seguridad y efectividad en el Estudio W1203581 (ITCC-059) (ver Reacciones Adversas, Estudios Clínicos). El estudio incluyó a pacientes en los siguientes grupos etarios: 2 pacientes de 1 año a <2 años, 10 pacientes de 2 años a <6 años, 20 pacientes de 6 años a <12 años y 20 pacientes de 12 años a <17 años. En comparación con los adultos, los pacientes pediátricos presentaron una mayor incidencia de alteraciones en las pruebas hepáticas; con aumentos de grado 3-4 en AST, ALT y bilirrubina total en 21%, 21% y 9%, respectivamente, en pacientes pediátricos tratados con BESPONSA en comparación con 4%, 4% y 5% en adultos.

No se ha establecido la seguridad ni la eficacia de BESPONSA en pacientes <1 año de edad con LLA de células B precursoras positiva para CD22 recidivante o resistente al tratamiento.

Uso geriátrico

En el ensayo INO-VATE ALL, 30/164 pacientes (18%) tratados con BESPONSA tenían ≥65 años. No se identificaron diferencias en las respuestas entre los pacientes mayores y los más jóvenes.

Con base en un análisis farmacocinético poblacional realizado en 765 pacientes, no es necesario realizar ningún ajuste de la dosis inicial en función de la edad (ver Propiedades Farmacológicas).

Insuficiencia Hepática

Con base en un análisis de farmacocinética poblacional, la depuración de inotuzumab ozogamicina en pacientes con deterioro hepático leve (bilirrubina total menor o igual que el LSN y AST mayor que el LSN o bilirrubina total $>1,0^{1,5} \times \text{LSN}$ y cualquier nivel de AST; $n = 150$) fue similar a los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total/AST menor o igual que el LSN; $n = 611$). En pacientes con deterioro hepático moderado (bilirrubina total $>1,5^3 \times \text{LSN}$ y AST de cualquier nivel; $n = 3$) y deterioro hepático severo (bilirrubina total $>3 \times \text{LSN}$ y cualquier nivel de AST; $n = 1$), la depuración de inotuzumab ozogamicina no pareció reducirse (ver Propiedades Farmacológicas).

No es necesario realizar ajustes a la dosis inicial cuando se administra BESPONSA a pacientes con bilirrubina total $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver Posología y Modo de Administración). Existe escasa información de seguridad en pacientes con un nivel de bilirrubina total $>1,5 \times \text{LSN}$ y AST/ALT $>2,5 \times \text{LSN}$ antes de la dosificación. Interrumpa la dosificación hasta la recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ y de la AST/ALT a $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ antes de cada dosis, a menos que la causa sea el síndrome de Gilbert o una hemólisis. Interrumpa permanentemente el tratamiento si la bilirrubina total no se recupera a un valor $\leq 1,5 \times \text{LSN}$ o si la AST/ALT no se recupera a un valor $\leq 2,5 \times \text{LSN}$ (ver Posología y Modo Administración y Advertencias y Precauciones).

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

Medicamentos que Prolongan el Intervalo QT

La administración concomitante de BESPONSA con medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT o inducir Torsade de Pointes puede aumentar el riesgo de una prolongación del intervalo QTc de importancia clínica (ver Propiedades Farmacológicas). Suspenda el tratamiento o administre medicamentos concomitantes alternativos que no prolonguen el intervalo QT/QTc mientras el paciente esté consumiendo BESPONSA. Cuando no sea factible evitar el consumo concomitante de medicamentos conocidos por prolongar el intervalo QT/QTc, obtenga los ECG y electrolitos antes del inicio del tratamiento, después del inicio de cualquier medicamento conocido por prolongar el intervalo QTc y monitoree periódicamente según la indicación clínica durante el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas se analizan más detenidamente en otras secciones del prospecto:

- Hepatotoxicidad, incluida EVO hepática (también conocida como SOS) (ver Advertencias y Precauciones).
- Aumento del riesgo de mortalidad posterior al trasplante sin recaídas (ver Advertencias y Precauciones).
- Mielosupresión (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Precauciones).
- *Prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y Precauciones).*

Experiencia en estudios clínicos

Dado que los ensayos clínicos se realizan en condiciones muy diferentes, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un medicamento no se pueden comparar directamente con las tasas obtenidas en los ensayos clínicos de otro medicamento y quizá no reflejen las tasas observadas en la práctica.

LLA de precursores de Células B Recidivante o Resistente al Tratamiento

Pacientes Adultos

Se evaluó la seguridad de BESPONSA en pacientes adultos con LLA de precursores de células B recidivante o resistente al tratamiento en el ensayo INO-VATE ALL. El estudio fue un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA ($n = 164$) frente a la elección de quimioterapia del Investigador

(fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos [FLAG], mitoxantrona + citarabina [MXN/Ara-C] o citarabina en dosis altas [HIDAC]) (n = 143) (ver Estudios Clínicos).

De los 164 pacientes que recibieron tratamiento con BESPONSA, la edad mediana fue de 47 años (rango: 18 a 78 años), el 56% era de sexo masculino, el 68% había recibido 1 régimen de tratamiento previo para la LLA, el 31% había recibido 2 regímenes de tratamiento previos para la LLA, el 68% era de raza blanca, el 19% era de raza asiática y el 2% era de raza negra.

En los pacientes que recibieron tratamiento con BESPONSA, la duración mediana del tratamiento fue de 8,9 semanas (rango: 0,1 a 26,4 semanas), con una mediana de 3 ciclos de tratamiento iniciados en cada paciente. En los pacientes que recibieron la elección de quimioterapia del Investigador, la duración mediana del tratamiento fue de 0,9 semanas (rango: 0,1 a 15,6 semanas), con una mediana de 1 ciclo de tratamiento iniciados en cada paciente.

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

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

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

Se informó EVO en 23/164 pacientes (14%) que recibieron BESPONSA durante o después del tratamiento o después de un TCMH después de la finalización del tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).

En la Tabla 8 se muestran las reacciones adversas con una incidencia $\geq 10\%$ informadas en pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento que recibieron tratamiento con BESPONSA o la elección de quimioterapia del Investigador.

Tabla 8. Reacciones Adversas con $\geq 10\%$ de Incidencia^a en Pacientes Adultos con LLA de precursores de Células B Recidivante o Resistente al Tratamiento que Recibieron BESPONSA o la Elección de Quimioterapia del Investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC)

Sistema Corporal Reacción Adversa	BESPONSA (N = 164)		FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC (N = 143 ^b)	
	Todos los Grados	$\geq$ Grado 3	Todos los Grados	$\geq$ Grado 3
	%	%	%	%
Infecciones				
Infección ^c	48	28	76	54
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Trombocitopenia ^d	51	42	61	59
Neutropenia ^e	49	48	45	43
Anemia ^f	36	24	59	47
Leucopenia ^g	35	33	43	42
Neutropenia febril	26	26	53	53

Tabla 8. Reacciones Adversas con $\geq 10\%$ de Incidencia^a en Pacientes Adultos con LLA de precursores de Células B Recidivante o Resistente al Tratamiento que Recibieron BESPONSA o la Elección de Quimioterapia del Investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC)

Sistema Corporal Reacción Adversa	BESPONSA (N = 164)		FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC (N = 143 ^b)	
	Todos los Grados	$\geq$ Grado 3	Todos los Grados	$\geq$ Grado 3
	%	%	%	%
Linfopenia ^h	18	16	27	26
Trastornos del metabolismo y de la nutrición				
Disminución del apetito	12	1	13	2
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza ⁱ	28	2	27	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia ^j	33	5	28	5
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas	31	2	46	0
Dolor abdominal ^k	23	3	23	1
Diarrea	17	1	38	1
Estreñimiento	16	0	24	0
Vómitos	15	1	24	0
Estomatitis ^l	13	2	26	3
Trastornos hepatobiliares				
Hiperbilirrubinemia	21	5	17	6
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración				
Fatiga ^m	35	5	25	3
Pirexia	32	3	42	6
Escalofríos	11	0	11	0
Pruebas complementarias				
Aumento de las transaminasas ⁿ	26	7	13	5
Aumento de la gamma-glutamyl transferasa	21	10	8	4
Fosfatasa alcalina aumentada	13	2	7	0

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

Los términos preferentes se recuperaron mediante la aplicación del Diccionario Médico de Actividades Regulatorias (MedDRA), versión 18.1.

El grado de severidad de las reacciones adversas estuvo de acuerdo con la versión 3.0 de los CTCAE del NCI. Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; FLAG = fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos; HIDAC = citarabina en dosis altas; TCMH = trasplante de células madre hematopoyéticas; MXN/Ara-C = mitoxantrona + citarabina; N = cantidad de pacientes; CTCAE del NCI = Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

^a Solo se incluyen las reacciones adversas con una incidencia del $\geq 10\%$ en el grupo con BESPONSA.

^b 19 pacientes aleatorizados para recibir FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC no recibieron tratamiento.

^c “Infección” incluye cualquier término preferente informado para BESPONSA recuperado en la Clasificación por Órganos y Sistemas de Infecciones e infestaciones.

^d “Trombocitopenia” incluye los siguientes términos preferentes informados: Recuento de plaquetas reducido y Trombocitopenia.

^e “Neutropenia” incluye los siguientes términos preferentes informados: Neutropenia y Disminución del recuento de neutrófilos.

^f “Anemia” incluye los siguientes términos preferentes informados: Anemia y Disminución de la hemoglobina.

^g “Leucopenia” incluye los siguientes términos preferentes informados: Leucopenia, Monocitopenia y Disminución del recuento de glóbulos blancos.

^h “Linfopenia” incluye los siguientes términos preferentes informados: Disminución del recuento de células B, Disminución del recuento de linfocitos y Linfopenia.

- ⁱ “Dolor de cabeza” incluye los siguientes términos preferentes informados: Dolor de cabeza, Migraña y Dolor de cabeza sinusal.
- ^j “Hemorragia” incluye cualquiera de los términos preferentes informados para BESPONSA recuperados en la Consulta Estandarizada del MedDRA (específica) para términos de Hemorragia (excluidos los términos de laboratorio), que dan como resultado los siguientes términos preferentes: Hemorragia conjuntival, Contusión, Equimosis, Epistaxis, Sangrado de párpado, Hemorragia gastrointestinal, Gastritis hemorrágica, Sangrado gingival, Hematemesis, Hematoquecia, Hematotímpano, Hematuria, Hemorragia intracraneal, Hemorragia subcutánea, Hemorragia hemorroidal, Hemorragia intraabdominal, Hemorragia labial, Hemorragia gastrointestinal baja, Hemorragia mesentérica, Metrorragia, Hemorragia bucal, Hemorragia muscular, Hematoma de la mucosa oral, Petequias, Hematoma posterior al procedimiento, Hemorragia rectal, Choque hemorrágico, Hematoma subcutáneo, Hematoma subdural, Hemorragia gastrointestinal alta y Hemorragia vaginal.
- ^k “Dolor abdominal” incluye los siguientes términos preferentes informados: Dolor abdominal inferior, Dolor abdominal superior, Sensibilidad abdominal, Dolor esofágico y Dolor hepático.
- ^l “Estomatitis” incluye los siguientes términos preferentes informados: Úlcera aftosa, Inflamación de la mucosa, Úlcera bucal, Dolor oral, Dolor orofaríngeo y Estomatitis.
- ^m “Fatiga” incluye los siguientes términos preferentes informados: Astenia y Fatiga.
- ⁿ “Aumento de las transaminasas” incluye los siguientes términos preferentes informados: Aumento de la aspartato aminotransferasa, Aumento de la alanina-aminotransferasa, Lesión hepatocelular e Hipertransaminasemia.

Las reacciones adversas adicionales (todos los grados) que se informaron en menos del 10% de los pacientes tratados con BESPONSA incluyeron: aumento de la lipasa (9%), distensión abdominal (6%), aumento de la amilasa (5%), hiperuricemia (4%), ascitis (4%), reacción relacionada con la infusión (2%; incluye lo siguiente: hipersensibilidad y reacción relacionada con la infusión), pancitopenia (2%; incluye lo siguiente: síndrome de falla medular, aplasia medular febril y pancitopenia), síndrome de lisis tumoral (2%) y prolongación del intervalo QT en el electrocardiograma (1%).

En la Tabla 9 se muestran las alteraciones en los resultados de laboratorio de importancia clínica informadas en los pacientes con LLA recidivante o resistente al tratamiento que recibieron BESPONSA o la quimioterapia correspondiente a la elección del Investigador.

Tabla 9. Alteraciones en los Resultados de Laboratorio en los Pacientes con LLA de precursores de Células B Recidivante o Resistente al Tratamiento que recibieron BESPONSA o la Quimioterapia Correspondiente a la Elección del Investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC)

Alteración en los resultados de laboratorio ^a	N	BESPONSA		N	FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC	
		Todos los Grados	Grado 3/4		Todos los Grados	Grado 3/4
		%	%		%	%
Hematología						
Disminución del recuento de plaquetas	161	98	76	142	100	99
Hemoglobina reducida	161	94	40	142	100	70
Disminución de los leucocitos	161	95	82	142	99	98
Disminución del recuento de neutrófilos	160	94	86	130	93	88
Disminución de linfocitos (absolutos)	160	93	71	127	97	91
Química						
Aumento de GGT	148	67	18	111	68	17
Aumento de AST	160	71	4	134	38	4
Aumento de ALP	158	57	1	133	52	3
Aumento de ALT	161	49	4	137	46	4
Aumento de bilirrubina en sangre	161	36	5	138	35	6
Aumento de la lipasa	139	32	13	90	20	2
Hiperuricemia	158	16	3	122	11	0
Aumento de amilasa	143	15	2	102	9	1

Grado de severidad de las alteraciones en los resultados de laboratorio de acuerdo con los CTCAE del NCI, versión 3.0.

Abreviaturas: LLA = leucemia linfoblástica aguda; ALP = fosfatasa alcalina; ALT = alanina-aminotransferasa; AST = aspartato aminotransferasa; FLAG = fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos; GGT = glutamiltransferasa gamma; HIDAC = citarabina de dosis alta; MXN/Ara-C = mitoxantrona + citarabina; N = cantidad de pacientes; CTCAE del NCI = Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.

^a. Las alteraciones en los resultados de laboratorio se resumieron hasta el final del tratamiento + 42 días, pero antes del inicio de un nuevo tratamiento contra el cáncer.

Pacientes Pediátricos

La seguridad de BESPONSA en pacientes pediátricos de 1 año y mayores con LLA de precursores de células B positiva para CD22 recidivante o resistente al tratamiento se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo (ITCC-059) (ver Estudios Clínicos). Los pacientes (n = 53) recibieron la dosis recomendada de BESPONSA (ver Posología y Modo Administración) o BESPONSA en una dosis inicial de 1,4 mg/m²/ciclo (aproximadamente 0,78 veces la dosis inicial recomendada). Los pacientes recibieron BESPONSA durante una mediana de 2 (rango: 1-4) ciclos. La edad mediana de los pacientes que recibieron tratamiento con BESPONSA fue de 9 años (rango: 1-17), donde el 68% era de sexo masculino.

Se presentaron reacciones adversas serias en el 62% de los pacientes tratados con BESPONSA. Las reacciones adversas serias en >2% de los pacientes incluyeron infección (21%), neutropenia febril (17%), EVO (15%), hemorragia (4%), pirexia (6%) y fallo multiorgánico (2%). Se produjeron reacciones

adversas mortales en el 8% de los pacientes tratados con BESPONSA, incluidos fallo multiorgánico, infección pulmonar, sepsis y encefalopatía.

La interrupción permanente de la administración de BESPONSA por reacciones adversas ocurrió en el 21% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente del tratamiento con BESPONSA en 2 o más pacientes incluyeron aumento de ALT y disminución del recuento de plaquetas.

La interrupción de la dosis de BESPONSA por reacciones adversas ocurrió en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis de BESPONSA en 6 pacientes incluyeron aumento de las transaminasas, neutropenia febril y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$), incluidas las alteraciones en los resultados de laboratorio, fueron trombocitopenia, pirexia, anemia, vómitos, infección, hemorragia, neutropenia, náuseas, leucopenia, neutropenia febril, aumento de las transaminasas, dolor abdominal y dolor de cabeza.

La Tabla 10 resume las reacciones adversas en ITCC-059.

Tabla 10. Reacciones Adversas ($\geq 5\%$) en Pacientes Pediátricos (N = 53) con LLA Positiva para CD22 Recidivante o Resistente al Tratamiento en el Estudio W1203581 (ITCC-059)

Sistema Corporal Reacción Adversa	Monoterapia con BESPONSA (N = 53)	
	Todos los Grados	$\geq$ Grado 3
	%	%
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de la administración		
Pirexia	49	4
Edema ^a	19	0
Fatiga ^a	17	0
Dolor	15	2
Escalofríos	8	0
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Anemia ^a	45	38
Neutropenia febril	28	28
Trastornos gastrointestinales		
Vómitos	45	2
Náuseas	32	0
Dolor abdominal ^a	25	2
Estreñimiento	19	2
Estomatitis ^a	17	6
Diarrea	11	0
Infecciones e infestaciones		
Infección ^b	43	23
Trastornos vasculares		
Hemorragia ^d	42	6
Hipotensión	6	4
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza ^a	21	0
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ^a	19	4
Prurito	9	0
Hiperhidrosis	6	0
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor en una extremidad	19	2
Dolor de espalda	6	0
Dolor de cuello	6	0
Debilidad muscular	6	0
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

Tos	17	0
Disnea	8	2
Hipoxia	8	4
Trastornos hepato biliares		
Enfermedad venooclusiva ^a	15	13
Hiperbilirrubinemia ^a	9	8
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		
Disminución del apetito	11	4
Síndrome de lisis tumoral	11	11
Pruebas complementarias		
aumento de peso	8	2
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Reacción relacionada con la infusión ^c	8	0
Trastornos cardíacos		
Taquicardia sinusal	6	2
Trastornos psiquiátricos		
Ansiedad	6	0
El grado de severidad de las reacciones adversas estuvo de acuerdo con la versión 4.03 de los CTCAE del NCI. ^a Incluye otros términos relacionados. ^b Infección incluye cualquier término preferente informado para la clasificación por órganos y sistemas de infecciones e infestaciones que da como resultado los siguientes términos preferentes: Bacteriemia por Acinetobacter, bacteriemia, infección por candida, infección por citomegalovirus, infección relacionada con el dispositivo, sepsis relacionada con el dispositivo, encefalitis, enterocolitis infecciosa, infección fúngica, infección por virus del herpes, herpes zóster, influenza, infección renal, infección de las mucosas, otitis media, paroniquia, neumonía, neumonía fúngica, infección de las vías respiratorias, rinitis, sepsis, sinusitis, infección cutánea, infección en el lugar del estoma, infección de las vías respiratorias superiores, inflamación del tracto urinario, infección del tracto urinario, infección vaginal. ^c Reacción relacionada con la infusión incluye los siguientes términos preferentes: reacción relacionada con la infusión e hipersensibilidad. ^d Hemorragia incluye cualquier TP informado dentro de los términos de hemorragia (excluidos los términos de laboratorio) (SMQ) estrechos, lo que da como resultado los siguientes términos preferentes: hemorragia en el lugar del catéter, diarrea hemorrágica, epistaxis, sangrado gingival, hematemesis, hematoma, hematuria, hemoptisis, hemorragia intracraneal, hemorragia hemorroidal, hemorragia labial, hemorragia bucal, ampollas de sangre oral, petequias, púrpura, púrpura trombocitopénica trombótica y hemorragia gastrointestinal superior.		

En la Tabla 11 se resumen las alteraciones en los resultados de laboratorio en los pacientes pediátricos con LLA recidivante/resistente al tratamiento positiva para CD22 después de recibir la monoterapia con BESPONSA en el Estudio WI203581 (ITCC-059).

Tabla 11. Alteraciones en los Resultados de Laboratorio Seleccionadas en Pacientes Pediátricos con LLA Recidivante/Resistente al Tratamiento positiva para CD22 después de Recibir Monoterapia con BESPONSA en el Estudio W1203581 (ITCC-059)

Alteración en los Resultados de Laboratorio	Monoterapia con BESPONSA		
		Todos los Grados	Grado 3/4
	N	%	%
Hematología			
Disminución del recuento de plaquetas	53	100	85
Disminución del recuento de neutrófilos	53	98	96
Glóbulos blancos reducidos	53	98	89
Hemoglobina reducida	53	96	42
Disminución del recuento de linfocitos	52	87	73
Química			
Aumento de AST	53	87	21
Aumento de ALT	53	83	21
Aumento de GGT	33	79	27
Aumento de bilirrubina en sangre	53	30	9
Aumento de ALP	53	28	0
Aumento de la lipasa	48	23	4
Aumento de la amilasa sérica	49	14	0
Grado de severidad de las alteraciones en los resultados de laboratorio de acuerdo con los CTCAE del NCI, versión 4.03. Abreviaturas: N = cantidad de sujetos con una evaluación válida posterior al valor de referencia; CTCAE del NCI = Criterios Comunes de Toxicidad para Eventos Adversos del Instituto Nacional del Cáncer.			

SOBREDOSIFICACIÓN

No existe tratamiento o antídoto para la sobredosificación de BESPONSA. El tratamiento de la sobredosificación de BESPONSA, debe consistir en lineamientos de terapia de soporte.

Ante la eventualidad de una sobredosificación concurrir al Hospital más cercano o comunicarse con los Centros de Toxicología:

Hospital de Pediatría R. Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777

CONSERVACIÓN

Conservar en heladera, entre 2°C - 8°C. No congelar. Conservar en el envase original para proteger el medicamento de la luz.

Para condiciones de conservación del medicamento luego de su reconstitución, ver “Instrucciones para su reconstitución, dilución y administración”.

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene 1 frasco ampolla con polvo liofilizado.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal autorizada por el Ministerio de Salud - Certificado N° 59.185

Elaboración y acondicionamiento primario:

Wyeth Pharmaceuticals, Division de Wyeth Holdings LLC, 401 North Middletown Road, Pearl River, Nueva York 10965, Estados Unidos.

Acondicionamiento secundario:

Pharmacia & Upjohn Company LLC, 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos.

LLD_Arg_USPIv3.0_12Mar2024_v1

Importado por:

PFIZER S.R.L.

Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 12/Marzo/2024

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono 0 800 266 7902



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Prospecto BESPONSA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 25 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.13 10:26:35 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.13 10:26:36 -03:00

Información para el paciente

BESPONSA **INOTUZUMAB OZOGAMICINA 1 mg** Polvo Liofilizado para solución para infusión

Venta bajo receta archivada

Industria Estadounidense

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

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico.
- Si usted o su hijo experimentan efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.

COMPOSICIÓN

Cada frasco ampolla contiene 1 mg de inotuzumab ozogamicina. Excipientes: trometamina 10 mg, sacarosa 200 mg, polisorbato 80 0,4 mg, cloruro de sodio 2,4 mg.

Luego de la reconstitución 1 mL de la solución reconstituida contiene 0,25 mg de inotuzumab ozogamicina.

QUÉ ES BESPONSA Y PARA QUÉ SE UTILIZA

BESPONSA está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B positivos para CD22 recidivante o refractaria al tratamiento en pacientes adultos y pediátricos de 1 año y mayores.

ANTES DE USAR BESPONSA

No tome BESPONSA SI:

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

Advertencias y precauciones

La primera vez que reciba este medicamento y durante el curso del tratamiento, informe a su médico o enfermero si usted o su hijo:

- Tiene antecedentes de problemas o enfermedades del hígado, o si tiene signos y síntomas de una enfermedad grave llamada enfermedad venooclusiva hepática, una afección en la que los vasos sanguíneos del hígado se dañan y se bloquean por coágulos de sangre. La enfermedad venooclusiva puede ser mortal y está relacionada con un rápido aumento de peso, dolor en el lado superior derecho del abdomen (vientre), aumento del tamaño del hígado, acumulación de líquido que causa hinchazón en el abdomen y análisis de sangre con bilirrubina y/o enzimas del hígado elevadas (que pueden dar lugar a un color amarillento de la piel y los ojos). Esta afección se puede producir durante el tratamiento con BESPONSA o tras el tratamiento posterior de trasplante de células madre. El trasplante de células madre es una operación para trasplantar las células madre (células que se

convierten en nuevas células sanguíneas) de otra persona en su torrente sanguíneo. Esta operación se puede realizar si su enfermedad responde completamente al tratamiento

- Tiene signos o síntomas de un número bajo de células sanguíneas conocidas como neutrófilo (a veces acompañados de fiebre), glóbulos rojos, glóbulos blancos, linfocitos o un número bajo de componentes sanguíneos conocidos como plaquetas; estos signos y síntomas incluyen el desarrollo de una infección o fiebre, hematomas con facilidad o sangrados frecuentes en la nariz
- Experimenta signos y síntomas de una reacción relacionada con la perfusión, como fiebre y escalofríos o problemas para respirar durante o poco después de la perfusión de BESPONSA
- Experimenta signos y síntomas de síndrome de lisis tumoral, que puede estar relacionado con síntomas en el estómago e intestino (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), corazón (por ejemplo, cambios en el ritmo cardíaco), riñones (por ejemplo, disminución de la orina, sangre en la orina) y nervios y músculos (por ejemplo, espasmos musculares, debilidad, calambres) durante o poco después de la perfusión de BESPONSA.
- Tiene antecedentes o tendencia a la prolongación del intervalo QT (un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir ritmos cardíacos irregulares graves), está tomando medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT y/o tiene niveles anormales de electrolitos (por ejemplo, calcio, magnesio, potasio)
- Tiene elevaciones de las enzimas amilasa o lipasa que pueden ser un signo de problemas con su páncreas o hígado, y la vesícula biliar o las vías biliares.

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

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

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

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

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

Otros medicamentos y BESPONSA

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

Embarazo, lactancia y fertilidad

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

Anticoncepción

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

Embarazo

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

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

Fertilidad

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

Lactancia

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

Conducción y uso de máquinas

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

Como tomar BESPONSA

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

Cómo se le administra BESPONSA a usted o a su hijo

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

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

Medicamentos administrados antes del tratamiento con BESPONSA

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

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

Posibles efectos adversos en adultos

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

Informe a su médico de forma inmediata si usted o su hijo tienen signos y síntomas de alguno de los siguientes efectos adversos graves:

- Reacciones relacionadas con la perfusión; los signos y síntomas incluyen fiebre y escalofríos durante o poco después de la perfusión con BESPONSA.

- Enfermedad venoclusiva hepática; los signos y síntomas incluyen rápido aumento de peso, dolor en el lado superior derecho del abdomen, aumento del tamaño del hígado, acumulación de líquido que causa hinchazón en el abdomen y elevación de la bilirrubina y/o enzimas del hígado (que pueden dar lugar a un color amarillento de la piel y los ojos).
- Un número bajo de células sanguíneas conocidas como neutrófilos (a veces acompañado de fiebre), glóbulos rojos, glóbulos blancos, linfocitos o un número bajo de componentes de la sangre conocidos como plaquetas (ver Advertencias y precauciones); los signos y síntomas incluyen el desarrollo de una infección o fiebre, hematomas con facilidad o hemorragias frecuentes en la nariz.
- Síndrome de lisis tumoral; que puede estar relacionado con síntomas en el estómago e intestino (por ejemplo, náuseas, vómitos, diarrea), corazón (por ejemplo, cambios en el ritmo cardíaco), riñones (por ejemplo, disminución de la orina, sangre en la orina) y nervios y músculos (por ejemplo, espasmos musculares, debilidad, calambres).
- Prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y precauciones); los signos y síntomas incluyen un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir ritmos cardíacos irregulares graves. Informe a su médico si tiene síntomas tales como vértigos, mareo o desmayo.

Otros efectos adversos pueden incluir:

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

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

Frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

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

Posibles efectos adversos en Pacientes Pediátricos

LL PLD_Arg_USPIv3.0_12Mar2024_v1

La seguridad de BESPONSA en pacientes pediátricos de 1 año y mayores con leucemia linfoblástica aguda (LLA) precursora de células B recidivante o refractaria al tratamiento se evaluó en un estudio clínico abierto. Los pacientes recibieron la dosis recomendada de BESPONSA o BESPONSA en una dosis inicial de 1,4 mg/m²/ciclo (aproximadamente 0,78 veces la dosis inicial recomendada). Los pacientes recibieron BESPONSA durante una mediana de 2 (rango: 1-4) ciclos. La edad mediana de los pacientes que recibieron tratamiento con BESPONSA fue de 9 años (rango: 1-17), donde el 68% era de sexo masculino.

Se presentaron efectos adversos serios en el 62% de los pacientes tratados con BESPONSA. Las reacciones adversas serias en >2% de los pacientes incluyeron infección (21%), neutropenia febril (disminución de un tipo glóbulo blanco que puede favorecer el desarrollo de infecciones) (17%), enfermedad venoclusiva hepática (EVO) (15%), sangrado (4%), fiebre (6%) y fallo multiorgánico (2%). Se produjeron reacciones adversas mortales en el 8% de los pacientes tratados con BESPONSA, incluidos fallo multiorgánico, infección pulmonar, sepsis y encefalopatía.

La interrupción permanente de la administración de BESPONSA por reacciones adversas ocurrió en el 21% de los pacientes. Las reacciones adversas que provocaron la interrupción permanente del tratamiento con BESPONSA en 2 o más pacientes incluyeron aumento de ALT (una enzima que puede indicar lesiones en el hígado) y una disminución del recuento de plaquetas (un componente de la sangre).

La interrupción de la dosis de BESPONSA por reacciones adversas ocurrió en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que requirieron la interrupción de la dosis de BESPONSA en 6 pacientes incluyeron aumento de las transaminasas, neutropenia febril y dolor de cabeza.

Las reacciones adversas más comunes (≥20%), incluidas las alteraciones en los resultados de laboratorio, fueron trombocitopenia, fiebre, anemia, vómitos, infección, sangrado, neutropenia, náuseas, leucopenia, neutropenia febril, aumento de las transaminasas, dolor abdominal y dolor de cabeza.

PRESENTACIÓN

Cada envase contiene 1 frasco ampolla con polvo liofilizado.

CONSERVACIÓN

Frasco ampolla sin abrir

Conservar en heladera, entre 2°C - 8°C. No congelar. Conservar en el envase original para proteger el medicamento de la luz.

Solución reconstituida

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

Solución diluida

Utilizar inmediatamente o conservar a temperatura ambiente (entre 20°C y 25°C) o en heladera (entre 2°C y 8°C) hasta por 3 horas. No congelar. Proteger de la luz.

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

No utilizar después de la fecha de vencimiento

Este medicamento debe ser usado exclusivamente bajo prescripción médica y no puede repetirse sin una nueva receta médica.

Especialidad medicinal autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N° 59.185

Elaboración y acondicionamiento primario:

Wyeth Pharmaceuticals, Division de Wyeth Holdings LLC, 401 North Middletown Road, Pearl River, Nueva York 10965, Estados Unidos de América.

LL PLD_Arg_USPIv3.0_12Mar2024_v1

Acondicionamiento secundario:

Pharmacia & Upjohn Company LLC, 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América.

Importado por:

Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

Directora Técnica: María Cecilia Lezcano, Farmacéutica.

Para más información respecto al producto comunicarse al teléfono 0-800-266-7902

“Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT:

[http:// www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp](http://www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp) o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234”

Fecha última revisión: .../.../...

LPD: 12/Marzo/2024



República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
AÑO DE LA RECONSTRUCCIÓN DE LA NACIÓN ARGENTINA

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: Info paciente BESPONSA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 6 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.13 10:26:32 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2025.05.13 10:26:33 -03:00