

ALLEGATO I

RIASSUNTO DELLE CARATTERISTICHE DEL PRODOTTO

Agenzia Italiana del Farmaco

1. DENOMINAZIONE DEL MEDICINALE

BESPONSA 1 mg polvere per concentrato per soluzione per infusione

2. COMPOSIZIONE QUALITATIVA E QUANTITATIVA

Ogni flaconcino contiene 1 mg di inotuzumab ozogamicin.

Dopo la ricostituzione (vedere paragrafo 6.6), 1 ml di soluzione contiene 0,25 mg di inotuzumab ozogamicin.

Inotuzumab ozogamicin è un coniugato anticorpo farmaco (ADC) composto da un anticorpo monoclonale IgG4 kappa anti-CD22 umanizzato ricombinante (prodotto nelle cellule ovariche di criceto cinese mediante tecnologia del DNA ricombinante) legato in modo covalente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide.

Per l'elenco completo degli eccipienti, vedere paragrafo 6.1.

3. FORMA FARMACEUTICA

Polvere per concentrato per soluzione per infusione (polvere per concentrato).

Tavoletta o polvere liofilizzata, di colore da bianco a biancastro.

4. INFORMAZIONI CLINICHE

4.1 Indicazioni terapeutiche

BESPONSA è indicato in monoterapia per il trattamento di pazienti adulti con leucemia linfoblastica acuta (LLA) da precursori delle cellule B CD22-positivi, recidivante o refrattaria. I pazienti adulti con LLA da precursori delle cellule B, recidivante o refrattaria, positiva per il cromosoma Philadelphia (Ph⁺), devono aver fallito il trattamento con almeno un inibitore della tirosinchinasi (TKI) .

4.2 Posologia e modo di somministrazione

BESPONSA deve essere somministrato sotto la supervisione di un medico esperto nell'utilizzo di medicinali antineoplastici e in un ambiente in cui siano prontamente disponibili apparecchiature per la rianimazione.

Nel considerare l'uso di BESPONSA come trattamento della LLA a cellule B, recidivante o refrattaria, è richiesta la positività basale del CD22 > 0% accertata con un test validato e sensibile prima di iniziare il trattamento (vedere paragrafo 5.1).

Per i pazienti con linfoblasti circolanti, si raccomanda prima della dose iniziale la citoriduzione con una combinazione di idrossiurea, steroidi e/o vincristina per ottenere una conta dei blasti periferici $\leq 10.000/\text{mm}^3$.

Prima della somministrazione, si raccomanda la premedicazione con un corticosteroide, un antipiretico e un antistaminico (vedere paragrafo 4.4).

Per i pazienti con un elevato carico tumorale, prima della somministrazione si raccomandano premedicazione per ridurre i livelli di acido urico e idratazione (vedere paragrafo 4.4).

I pazienti devono essere tenuti sotto osservazione durante e per almeno 1 ora dopo la fine dell'infusione per monitorare sintomi di reazioni da infusione (vedere paragrafo 4.4).

Posologia

BESPONSA deve essere somministrato in cicli da 3 a 4 settimane.

Per i pazienti che si sottopongono al trapianto di cellule staminali ematopoietiche (HSCT), la durata raccomandata del trattamento è di 2 cicli. Un terzo ciclo potrebbe essere considerato per i pazienti che non raggiungono una remissione completa (CR) o una remissione completa con recupero ematologico incompleto (CRi) e una negatività della malattia minima residua (MRD) dopo 2 cicli (vedere paragrafo 4.4). Per i pazienti che non procedono al HSCT, possono essere somministrati fino a un massimo di 6 cicli. Tutti i pazienti che non raggiungono una CR/CRi entro 3 cicli devono interrompere il trattamento.

La Tabella 1 mostra i regimi di dosaggio raccomandati.

Per il primo ciclo, la dose totale raccomandata di BESPONSA per tutti i pazienti è di 1,8 mg/m² per ciclo, somministrata in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²). Il Ciclo 1 dura 3 settimane ma può essere esteso a 4 settimane se il paziente raggiunge una CR o una CRi e/o per consentire il recupero dalla tossicità.

Per i cicli successivi, la dose totale raccomandata di BESPONSA è di 1,5 mg/m² per ciclo, somministrata in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,5 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²), per i pazienti che raggiungono una CR/CRi oppure 1,8 mg/m² per ciclo, somministrata in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²), per i pazienti che non raggiungono una CR/CRi. I cicli successivi durano 4 settimane.

Tabella 1. Regime di dosaggio per il Ciclo 1 e i cicli successivi in base alla risposta al trattamento

	Giorno 1	Giorno 8^a	Giorno 15^a
Regime di dosaggio per il Ciclo 1			
Tutti i pazienti:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata del ciclo	21 giorni ^b		
Regime di dosaggio per i cicli successivi in base alla risposta al trattamento			
Pazienti che hanno raggiunto una CR^c o CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,5	0,5	0,5
Durata del ciclo	28 giorni ^e		
Pazienti che non hanno raggiunto una CR^c o CRi^d:			
Dose (mg/m ²)	0,8	0,5	0,5
Durata del ciclo	28 giorni ^e		

Abbreviazioni: ANC = conta assoluta dei neutrofilici; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero ematologico incompleto.

^a +/- 2 giorni (far trascorrere almeno 6 giorni tra una dose e l'altra).

^b Per i pazienti che raggiungono una CR/CRi e/o per consentire il recupero dalla tossicità, la durata del ciclo può essere estesa fino a 28 giorni (ovvero, 7 giorni di intervallo senza trattamento a partire dal Giorno 21).

^c La CR è definita come < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, pieno recupero della conta del sangue periferico (piastrine ≥ 100 × 10⁹/L e ANC ≥ 1 × 10⁹/L) e risoluzione di eventuale malattia extramidollare.

- ^d La CRi è definita come < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, recupero parziale della conta del sangue periferico (piastrine < 100 × 10⁹/L e/o ANC < 1 × 10⁹/L) e risoluzione di eventuale malattia extramidollare.
- ^e Intervallo di sospensione del trattamento di 7 giorni a partire dal Giorno 21.

Modifiche della dose

La modifica della dose di BESPONSА può essere necessaria in base alla sicurezza e alla tollerabilità dei singoli soggetti (vedere paragrafo 4.4). La gestione di alcune reazioni avverse da farmaco può richiedere sospensioni della somministrazione e/o riduzioni della dose oppure interruzione permanente di BESPONSА (vedere paragrafi 4.4 e 4.8). Se la dose viene ridotta a causa di tossicità correlata a BESPONSА, la dose non deve essere aumentata nuovamente.

La Tabella 2 e la Tabella 3 mostrano le linee guida per la modifica della dose per tossicità ematologiche e non-ematologiche, rispettivamente. Non è necessario interrompere la somministrazione di BESPONSА all'interno di un ciclo di trattamento (ovvero Giorni 8 e/o 15 a causa di neutropenia o trombocitopenia, ma si raccomanda di interrompere la somministrazione delle dosi all'interno di un ciclo di trattamento in caso di tossicità non-ematologiche.

Tabella 2. Modifiche della dose per tossicità ematologiche all'inizio di un ciclo di trattamento (Giorno 1)

Tossicità ematologica	Tossicità e modifica/modifiche della dose
Livelli prima del trattamento con BESPONSА:	
L'ANC era $\geq 1 \times 10^9/L$	Se l'ANC diminuisce, sospendere il successivo ciclo di trattamento fino al recupero dell'ANC $\geq 1 \times 10^9/L$.
La conta piastrinica era $\geq 50 \times 10^9/L^a$	Se la conta piastrinica diminuisce, sospendere il successivo ciclo di trattamento fino al recupero della conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L^a$.
L'ANC era $< 1 \times 10^9/L$ e/o la conta piastrinica era $< 50 \times 10^9/L^a$	Se l'ANC e/o la conta piastrinica diminuisce, sospendere il successivo ciclo di trattamento fino a quando non si verifichi almeno una delle seguenti condizioni: - Recupero dell'ANC e della conta piastrinica almeno ai livelli basali del ciclo precedente, oppure - Recupero dell'ANC $\geq 1 \times 10^9/L$ e della conta piastrinica $\geq 50 \times 10^9/L^a$, oppure - Malattia stabile o migliorata (sulla base della valutazione del midollo osseo più recente) e la riduzione di ANC e conta piastrinica è considerata correlata alla malattia di base (non considerata come tossicità correlata a BESPONSА).

Abbreviazione: ANC = conta assoluta dei neutrofili.

^a La conta piastrinica utilizzata per la somministrazione deve essere indipendente dalla trasfusione di sangue.

Tabella 3. Modifiche della dose per tossicità non-ematologiche in qualsiasi momento durante il trattamento

Tossicità non-ematologica	Modifica/modifiche della dose
VOD/SOS o altra tossicità epatica grave	Interrompere definitivamente il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Bilirubina totale $> 1,5 \times ULN$ e AST/ALT $> 2,5 \times ULN$	Sospendere la somministrazione fino al recupero della bilirubina totale $\leq 1,5 \times ULN$ e di AST/ALT $\leq 2,5 \times ULN$ prima di ogni dose a meno che non sia dovuta a malattia di Gilbert o emolisi. Interrompere definitivamente il trattamento se la bilirubina totale non torna a $\leq 1,5 \times ULN$ o AST/ALT non torna a $\leq 2,5 \times ULN$ (vedere paragrafo 4.4).

Tabella 3. Modifiche della dose per tossicità non-ematologiche in qualsiasi momento durante il trattamento

Tossicità non-ematologica	Modifica/modifiche della dose
Reazione da infusione	Sospendere l'infusione e iniziare un'appropriata gestione medica. A seconda della gravità della reazione da infusione, considerare l'interruzione dell'infusione o la somministrazione di steroidi e antistaminici. Per reazioni gravi o pericolose per la vita, interrompere definitivamente il trattamento (vedere paragrafo 4.4).
Tossicità non-ematologica di grado $\geq 2^a$ (correlata a BESPONSA)	Sospendere il trattamento fino al recupero al Grado 1 o ai livelli di grado pre-trattamento prima di ogni dose.

Abbreviazioni: ALT = alanina aminotransferasi; AST = aspartato aminotransferasi; ULN = limite superiore della norma; VOD/SOS = malattia veno-occlusiva/sindrome da ostruzione sinusoidale.

^a Grado di gravità in base ai National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE) versione 3.0.

La Tabella 4 mostra le linee guida sulla modifica della dose a seconda della durata delle sospensioni della somministrazione a causa della tossicità.

Tabella 4. Modifiche della dose a seconda della durata della sospensione della somministrazione a causa della tossicità

Durata della sospensione della somministrazione a causa della tossicità	Modifica/modifiche della dose
< 7 giorni (all'interno di un ciclo)	Sospendere la dose successiva (far trascorrere almeno 6 giorni tra una dose e l'altra).
≥ 7 giorni	Omettere la dose successiva all'interno del ciclo.
≥ 14 giorni	Una volta raggiunto un recupero adeguato, ridurre la dose totale del 25% per il ciclo successivo. Se è necessaria un'ulteriore modifica della dose, ridurre il numero di dosi a 2 per ciclo per i cicli successivi. Se una diminuzione del 25% della dose totale seguita da una diminuzione a 2 dosi per ciclo non è tollerata, interrompere definitivamente il trattamento.
> 28 giorni	Prendere in considerazione l'interruzione permanente di BESPONSA.

Popolazioni speciali

Pazienti anziani

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale in base all'età (vedere paragrafo 5.2).

Compromissione epatica

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione epatica definita da bilirubina totale $\leq 1,5 \times$ limite superiore della norma (ULN) e aspartato aminotransferasi (AST)/alanina aminotransferasi (ALT) $\leq 2,5 \times$ ULN (vedere paragrafo 5.2). Sono disponibili informazioni di sicurezza limitate in pazienti con bilirubina totale $> 1,5 \times$ ULN e AST/ALT $> 2,5 \times$ ULN prima della somministrazione. Sospendere la somministrazione fino al recupero della bilirubina totale a $\leq 1,5 \times$ ULN e AST/ALT a $\leq 2,5 \times$ ULN prima di ogni dose a meno che non sia dovuta a sindrome di Gilbert o emolisi. Interrompere permanentemente il trattamento se la bilirubina totale non torna a $\leq 1,5 \times$ ULN o AST/ALT non torna a $\leq 2,5 \times$ ULN (vedere Tabella 3 e paragrafo 4.4).

Compromissione renale

Non è necessario alcun aggiustamento della dose iniziale nei pazienti con compromissione renale lieve, moderata o grave (clearance della creatinina [CL_{cr}] 60-89 ml/min, 30-59 ml/min o 15-29 ml/min, rispettivamente) (vedere paragrafo 5.2). La sicurezza e l'efficacia di BESPONSA non sono state studiate nei pazienti con malattia renale allo stadio terminale.

Popolazione pediatrica

La sicurezza e l'efficacia di BESPONSA nei bambini da 0 a < 18 anni di età non sono state stabilite. Non ci sono dati disponibili.

Modo di somministrazione

BESPONSA è per uso endovenoso. L'infusione deve essere somministrata in 1 ora.

BESPONSA non deve essere somministrato come push o bolo endovenoso.

BESPONSA deve essere ricostituito e diluito prima della somministrazione. Per le istruzioni sulla ricostituzione e diluizione di BESPONSA prima della somministrazione, vedere paragrafo 6.6.

4.3 Controindicazioni

- Ipersensibilità al principio attivo o ad uno qualsiasi degli eccipienti elencati al paragrafo 6.1.
- Pazienti con malattia veno-occlusiva del fegato/sindrome da ostruzione sinusoidale (VOD/SOS) precedente confermata grave o in corso.
- Pazienti con grave malattia epatica in corso (ad es., cirrosi, iperplasia rigenerativa nodulare, epatite attiva).

4.4 Avvertenze speciali e precauzioni d'impiego

Tracciabilità

Al fine di migliorare la tracciabilità dei medicinali biologici, il nome e il numero di lotto del medicinale somministrato devono essere chiaramente riportati.

Epatotossicità, inclusa VOD/SOS

Epatotossicità, inclusa VOD/SOS epatica grave, pericolosa per la vita e talvolta fatale, è stata riportata nei pazienti con LLA recidivante o refrattaria che hanno ricevuto BESPONSA (vedere paragrafo 4.8). BESPONSA ha aumentato significativamente il rischio di VOD/SOS in misura maggiore rispetto a quello dei regimi chemioterapici standard in questa popolazione di pazienti. Questo rischio era più marcato nei pazienti sottoposti a HSCT successivo.

Nei seguenti sottogruppi, la frequenza riportata di VOD/SOS post-HSCT era $\geq 50\%$:

- Pazienti che hanno ricevuto un regime di condizionamento HSCT contenente 2 agenti alchilanti;
- Pazienti di età ≥ 65 anni; e
- Pazienti con bilirubina sierica \geq ULN prima dell'HSCT.

Deve essere evitato l'uso di regimi di condizionamento HSCT contenenti 2 agenti alchilanti. Il rapporto rischio/beneficio deve essere valutato attentamente prima di somministrare BESPONSA a pazienti in cui è probabilmente inevitabile l'uso futuro di regimi di condizionamento HSCT contenenti 2 agenti alchilanti.

In pazienti in cui la bilirubina sierica è \geq ULN prima del HSCT, l'HSCT dopo il trattamento con BESPONSA può essere effettuato solo dopo attenta considerazione del rapporto rischio/beneficio. Se

questi pazienti procedono con l'HSCT, la presenza di eventuali segni e sintomi di VOD/SOS deve essere monitorata attentamente (vedere paragrafo 4.2).

Altri fattori dei pazienti che sembrano essere associati a un aumento del rischio di VOD/SOS dopo il HSCT comprendono HSCT precedente, età ≥ 55 anni, storia di malattia epatica e/o epatite prima del trattamento, terapie di salvataggio in fase avanzata e un maggior numero di cicli di trattamento.

È necessaria un'attenta valutazione dei pazienti sottoposti a un HSCT precedente prima di somministrare BESPONSА. Nessun paziente con LLA recidivante o refrattaria trattato con BESPONSА nell'ambito degli studi clinici era stato sottoposto a HSCT nei 4 mesi precedenti.

I pazienti con una storia di malattia epatica devono essere valutati con attenzione (ad es., ecografia, test dell'epatite virale) prima del trattamento con BESPONSА per escludere una malattia epatica grave in corso (vedere paragrafo 4.3).

A causa del rischio di VOD/SOS, per i pazienti che procedono al HSCT la durata raccomandata del trattamento con inotuzumab ozogamicin è di 2 cicli; un terzo ciclo potrebbe essere considerato per i pazienti che non raggiungono una CR o una CRi e una negatività della MRD dopo 2 cicli (vedere paragrafo 4.2).

Devono essere monitorati attentamente i segni e sintomi di VOD/SOS in tutti i pazienti, in particolare post-HSCT. I segni possono includere innalzamento della bilirubina totale, epatomegalia (che può essere dolorosa), rapido aumento di peso e ascite. Il solo monitoraggio della bilirubina totale potrebbe non identificare tutti i pazienti a rischio di VOD/SOS. In tutti i pazienti devono essere monitorati i test epatici, tra cui ALT, AST, bilirubina totale e fosfatasi alcalina, prima e dopo ogni dose di BESPONSА. Per i pazienti che sviluppano anomalie dei parametri della funzionalità epatica, i valori epatici e i segni e sintomi clinici di epatotossicità devono essere monitorati più frequentemente. Per i pazienti che procedono al HSCT, i parametri della funzionalità epatica devono essere monitorati attentamente durante il primo mese post-HSCT, e poi meno frequentemente, secondo la pratica medica standard. L'aumento dei parametri della funzionalità epatica può richiedere sospensione della somministrazione, riduzione della dose oppure interruzione permanente di BESPONSА (vedere paragrafo 4.2).

In caso di VOD/SOS il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2). Se si verifica una VOD/SOS grave, il paziente deve essere curato secondo la pratica medica standard.

Mielosoppressione/citopenie

Nei pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin sono state riportate neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febbrile, linfopenia e pancitopenia, alcune delle quali pericolose per la vita (vedere paragrafo 4.8).

In alcuni pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin sono state riportate complicazioni associate a neutropenia e trombocitopenia (comprese infezioni ed episodi di sanguinamento/emorragici, rispettivamente) (vedere paragrafo 4.8).

I valori dell'emocromo completo devono essere monitorati prima di ogni dose di BESPONSА e i segni e sintomi di infezione durante il trattamento e dopo l'HSCT (vedere paragrafo 5.1), sanguinamento/emorragia e altri effetti di mielosoppressione devono essere monitorati durante il trattamento. Se appropriato, devono essere somministrati anti-infettivi in profilassi e devono essere impiegati test di controllo durante e dopo il trattamento.

La gestione di infezioni gravi, sanguinamenti/emorragie e altri effetti di mielosoppressione, tra cui neutropenia grave o trombocitopenia, può richiedere la sospensione della somministrazione, la riduzione della dose o l'interruzione del trattamento (vedere paragrafo 4.2).

Reazioni da infusione

Nei pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin, sono state riportate reazioni da infusione (vedere paragrafo 4.8).

Prima della somministrazione, si raccomanda la premedicazione con un corticosteroide, un antipiretico e un antistaminico (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati attentamente durante e per almeno 1 ora dopo la fine dell'infusione per la potenziale insorgenza di reazioni da infusione, tra cui sintomi quali ipotensione, vampate di calore o problemi respiratori. Se si verifica una reazione da infusione, l'infusione deve essere sospesa e deve essere iniziata una adeguata terapia medica di supporto. A seconda della gravità della reazione da infusione, deve essere presa in considerazione l'interruzione dell'infusione o la somministrazione di steroidi e antistaminici (vedere paragrafo 4.2). Per reazioni gravi o pericolose per la vita, il trattamento deve essere interrotto definitivamente (vedere paragrafo 4.2).

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Nei pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin è stata riportata TLS, che può essere pericolosa per la vita o fatale (vedere paragrafo 4.8).

Prima della somministrazione a pazienti con un elevato carico tumorale, si raccomandano la premedicazione per ridurre i livelli di acido urico e l'idratazione (vedere paragrafo 4.2).

I pazienti devono essere monitorati per i segni e sintomi di TLS e trattati secondo la pratica medica standard.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nei pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.8 e 5.2).

BESPONSA deve essere somministrato con cautela nei pazienti che hanno una storia di prolungamento dell'intervallo QT, o la predisposizione al prolungamento dell'intervallo QT, che stanno assumendo medicinali noti per prolungare l'intervallo QT (vedere paragrafo 4.5) e nei pazienti con disturbi elettrolitici. ECG ed elettroliti devono essere controllati prima dell'inizio del trattamento e monitorati periodicamente durante il trattamento (vedere paragrafi 4.8 e 5.2).

Amilasi e lipasi aumentate

In pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin sono stati riportati aumenti di amilasi e lipasi (vedere paragrafo 4.8).

I pazienti devono essere monitorati per l'aumento di amilasi e lipasi. Deve essere valutata la presenza di una potenziale malattia epatobiliare e di conseguenza trattata secondo la pratica medica standard.

Immunizzazioni

La sicurezza dell'immunizzazione con vaccini virali vivi durante o dopo la terapia con BESPONSA non è stata studiata. La vaccinazione con vaccini virali vivi non è raccomandata per almeno 2 settimane prima dell'inizio del trattamento con BESPONSA, durante il trattamento e fino al recupero dei linfociti B dopo l'ultimo ciclo di trattamento.

Eccipienti

Contenuto di sodio

Questo medicinale contiene meno di 1 mmol (23 mg) di sodio per 1mg di inotuzumab ozogamicin, cioè 'senza sodio'.

Questo medicinale può essere ulteriormente preparato per la somministrazione con soluzioni contenenti sodio (vedere paragrafi 4.2 e 6.6) e questo deve essere tenuto in considerazione relativamente alla quantità totale di sodio da tutte le fonti che verranno somministrate al paziente.

4.5 Interazioni con altri medicinali ed altre forme d'interazione

Non sono stati effettuati studi d'interazione (vedere paragrafo 5.2).

Sulla base dei dati *in vitro*, è improbabile che la co-somministrazione di inotuzumab ozogamicin con inibitori o induttori del citocromo P450 (CYP) o enzimi uridina difosfato-glucuronosiltransferasi (UGT) che metabolizzano il medicinale, modifichi l'esposizione a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide. Inoltre, è improbabile che inotuzumab ozogamicin e N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide modifichino l'esposizione dei substrati di enzimi CYP ed è improbabile che N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide modifichi l'esposizione dei substrati di enzimi UGT o dei maggiori trasportatori di medicinali.

Nei pazienti che ricevono inotuzumab ozogamicin è stato osservato un prolungamento dell'intervallo QT (vedere paragrafo 4.4). Pertanto, l'uso concomitante di inotuzumab ozogamicin con medicinali noti per prolungare l'intervallo QT o indurre torsione di punta deve essere attentamente valutato. L'intervallo QT deve essere monitorato in caso di associazione di tali medicinali (vedere paragrafi 4.4, 4.8 e 5.2).

4.6 Fertilità, gravidanza e allattamento

Donne in età fertile/Contracezione in uomini e donne

Le donne in età fertile devono evitare la gravidanza durante il trattamento con BESPONSA.

Le donne devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con BESPONSA e per almeno 8 mesi dopo l'ultima dose. Gli uomini con partner femminili in età fertile devono usare un metodo contraccettivo efficace durante il trattamento con BESPONSA e per almeno 5 mesi dopo l'ultima dose.

Gravidanza

I dati relativi all'uso di inotuzumab ozogamicin in donne in gravidanza non esistono. Sulla base dei risultati di sicurezza preclinici, inotuzumab ozogamicin può causare danno embrio-fetale quando somministrato a donne in gravidanza. Gli studi sugli animali hanno mostrato una tossicità riproduttiva (vedere paragrafo 5.3).

BESPONSA non deve essere usato in gravidanza a meno che il potenziale beneficio per la madre non superi i potenziali rischi per il feto. Le donne in gravidanza, o le pazienti che iniziano una gravidanza durante il trattamento con inotuzumab ozogamicin, o i pazienti in trattamento di sesso maschile che sono partner di donne in gravidanza, devono essere informati dei possibili rischi per il feto.

Allattamento al seno

Non ci sono dati sulla presenza di inotuzumab ozogamicin o dei suoi metaboliti nel latte umano, riguardo gli effetti sul bambino allattato con latte materno o gli effetti sulla produzione di latte. A

causa delle potenziali reazioni indesiderate nei bambini allattati con latte materno, le donne non devono allattare con latte materno durante il trattamento con BESPONSA e per almeno 2 mesi dopo l'ultima dose (vedere paragrafo 5.3).

Fertilità

Sulla base di risultati preclinici, la fertilità maschile e femminile può essere compromessa dal trattamento con inotuzumab ozogamicin (vedere paragrafo 5.3). Non sono disponibili informazioni relative alla fertilità nei pazienti. Gli uomini e le donne devono richiedere un'adeguata assistenza medica per la conservazione della fertilità prima del trattamento.

4.7 Effetti sulla capacità di guidare veicoli e sull'uso di macchinari

BESPONSA altera moderatamente la capacità di guidare veicoli e di usare macchinari. I pazienti potrebbero avvertire stanchezza durante il trattamento con BESPONSA (vedere paragrafo 4.8). Pertanto, si raccomanda cautela nella guida e nell'uso di macchinari.

4.8 Effetti indesiderati

Riassunto del profilo di sicurezza

Le reazioni avverse più comuni ($\geq 20\%$) sono state trombocitopenia (51%), neutropenia (49%), infezioni (48%), anemia (36%), leucopenia (35%), affaticamento (35%), emorragia (33%), piressia (32%), nausea (31%), cefalea (28%), neutropenia febbrile (26%), transaminasi aumentate (26%), dolore addominale (23%), gamma-glutamilttransferasi aumentata (21%) e iperbilirubinemia (21%).

Nei pazienti che hanno ricevuto BESPONSA, le reazioni avverse più comuni ($\geq 2\%$) sono state infezione (23%), neutropenia febbrile (11%), emorragia (5%), dolore addominale (3%), piressia (3%), VOD/SOS (2%) e affaticamento (2%).

Tabella delle reazioni avverse

La Tabella 5 mostra le reazioni avverse segnalate in pazienti con LLA recidivante o refrattaria che hanno ricevuto BESPONSA.

Le reazioni avverse sono elencate secondo la classificazione per sistemi e organi e per categoria di frequenza, utilizzando la seguente convenzione: molto comune ($\geq 1/10$); comune (da $\geq 1/100$ a $< 1/10$); non comune (da $\geq 1/1.000$ a $< 1/100$); raro (da $\geq 1/10.000$ a $< 1/1.000$); molto raro ($< 1/10.000$); non nota (la frequenza non può essere definita sulla base dei dati disponibili). All'interno di ciascuna categoria di frequenza, gli effetti indesiderati sono presentati in ordine decrescente di gravità.

Tabella 5. Reazioni avverse segnalate in pazienti con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria che hanno ricevuto BESPONSA

Classificazione per sistemi e organi secondo MedDRA	Molto comune	Comune
Infezioni ed infestazioni	Infezione (48%) ^a (comprende sepsi e batteriemia [17%], micosi [9%], infezione delle vie aeree inferiori [12%], infezione delle vie aeree superiori [12%], infezione batterica [1%], infezione virale [7%], infezione gastrointestinale [4%], infezione della cute [4%])	
Patologie del sistema emolinfopoietico	Neutropenia febbrile (26%) Neutropenia (49%) Trombocitopenia (51%) Leucopenia (35%) Linfopenia (18%) Anemia (36%)	Pancitopenia ^b (2%)
Disturbi del sistema immunitario		Ipersensibilità (1%)
Disturbi del metabolismo e della nutrizione	Appetito ridotto (12%)	Sindrome da lisi tumorale (2%) Iperuricemia (4%)
Patologie del sistema nervoso	Cefalea (28%)	
Patologie vascolari	Emorragia ^c (33%) (comprende emorragia del sistema nervoso centrale [1%], emorragia del tratto gastrointestinale superiore [6%], emorragia del tratto gastrointestinale inferiore [4%], epistassi [15%])	
Patologie gastrointestinali	Dolore addominale (23%) Vomito (15%) Diarrea (17%) Nausea (31%) Stomatite (13%) Stipsi (17%)	Ascite (4%) Distensione dell'addome (6%)
Patologie epatobiliari	Iperbilirubinemia (21%) Transaminasi aumentate (26%) GGT aumentata (21%)	VOD/SOS (3% [pre-HSCT] ^d)
Patologie sistemiche e condizioni relative alla sede di somministrazione	Piressia (32%) Affaticamento (35%) Brividi (11%)	
Esami diagnostici	Fosfatasi alcalina aumentata (13%)	Prolungamento dell'intervallo QT in ECG (1%) Amilasi aumentata (5%) Lipasi aumentata (9%)
Traumatismo, avvelenamento e complicazioni da procedura	Reazione da infusione (10%)	

Le reazioni avverse hanno incluso episodi dovuti a tutte le cause emergenti dal trattamento che sono iniziati il giorno stesso o dopo il Ciclo 1 Giorno 1 ed entro 42 giorni dopo l'ultima dose di BESPONSA, ma prima dell'inizio di un nuovo trattamento antitumorale (compreso il HSCT).

I termini preferiti sono stati recuperati mediante l'applicazione del Dizionario Medico per le Attività Regolatorie (MedDRA) versione 19.1.

Abbreviazioni: LLA = leucemia linfoblastica acuta; VOD/SOS = malattia veno-occlusiva del fegato/sindrome da ostruzione sinusoidale; ECG = elettrocardiogramma; GGT = gamma-glutamilttransferasi; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche.

- ^a Infezione include anche altri tipi di infezione (11%). Nota: i pazienti potrebbero aver avuto > 1 tipo di infezione.
- ^b Pancitopenia comprende i seguenti termini preferiti riportati: insufficienza midollare, aplasia midollare febbrile e pancitopenia.
- ^c Emorragia comprende anche altri tipi di emorragia (17%). Nota: i pazienti potrebbero aver avuto > 1 tipo di emorragia.
- ^d VOD/SOS comprende 1 ulteriore paziente con VOD che si è manifestata il Giorno 56 senza interferenza del HSCT. VOD/SOS è stata riportata anche in 18 pazienti dopo un successivo HSCT.

Descrizione di specifiche reazioni avverse

Epatotossicità, inclusa VOD/SOS

Nello studio clinico pivotal (N=164), VOD/SOS è stata riportata in 23 (14%) pazienti, inclusi 5 (3%) pazienti durante la terapia in studio o in follow-up senza interferenza del HSCT. Tra i 79 pazienti che sono stati sottoposti ad un successivo HSCT (8 dei quali hanno ricevuto una terapia di salvataggio aggiuntiva dopo il trattamento con BESPONSA prima di procedere al HSCT), VOD/SOS è stata riportata in 18 (23%) pazienti. Cinque dei 18 episodi di VOD/SOS emersi dopo il HSCT sono risultati fatali (vedere paragrafo 5.1).

VOD/SOS è stata riportata fino a 56 giorni dopo l'ultima dose di inotuzumab ozogamicin senza interferenza del HSCT. Il tempo mediano dal HSCT all'insorgenza di VOD/SOS è stato di 15 giorni (intervallo: 3-57 giorni). Dei 5 pazienti che hanno manifestato VOD/SOS durante il trattamento con inotuzumab ozogamicin ma senza interferenza del HSCT, 2 pazienti avevano già ricevuto un HSCT prima del trattamento con BESPONSA.

Tra i pazienti che sono stati sottoposti a HSCT dopo il trattamento con BESPONSA, VOD/SOS è stata riportata in 5/11 (46%) pazienti sottoposti a un HSCT sia prima sia dopo il trattamento con BESPONSA e in 13/68 (19%) pazienti sottoposti solo al HSCT dopo il trattamento con BESPONSA.

Relativamente ad altri fattori di rischio, VOD/SOS è stata riportata in 6/11 (55%) pazienti sottoposti a un regime di condizionamento al HSCT contenente 2 agenti alchilanti e in 9/53 (17%) pazienti sottoposti a un regime di condizionamento contenente 1 agente alchilante, in 7/17 (41%) pazienti di età \geq 55 anni e in 11/62 (18%) pazienti di età < 55 anni, in 7/12 (58%) pazienti con bilirubina sierica \geq ULN prima del HSCT e in 11/67 (16%) pazienti con bilirubina sierica < ULN prima del HSCT.

Nello studio pivotal (N=164), iperbilirubinemia e transaminasi aumentate sono state riportate in 35 (21%) e 43 (26%) pazienti, rispettivamente. Iperbilirubinemia di grado \geq 3 e transaminasi aumentate sono state riportate in 9 (6%) e 11 (7%) pazienti, rispettivamente. Il tempo mediano alla comparsa di iperbilirubinemia e transaminasi aumentate è stato di 73 giorni e 29 giorni, rispettivamente.

Per la gestione clinica dell'epatotossicità, comprese VOD/SOS, vedere paragrafo 4.4.

Mielosoppressione/citopenie

Nello studio pivotal (N=164), trombocitopenia e neutropenia sono state riportate in 83 (51%) e 81 (49%) pazienti, rispettivamente. Trombocitopenia e neutropenia di grado 3 sono state riportate in 23 (14%) e 33 (20%) pazienti, rispettivamente. Trombocitopenia e neutropenia di grado 4 sono state riportate in 46 (28%) e 45 (27%) pazienti, rispettivamente. La neutropenia febbrile, che può essere pericolosa per la vita, è stata riportata in 43 (26%) pazienti.

Per la gestione clinica di mielosoppressione/citopenie, vedere paragrafo 4.4.

Infezioni

Nello studio pivotal (N=164), infezioni, incluse infezioni gravi, alcune delle quali pericolose per la vita o fatali, sono state riportate in 79 (48%) pazienti. Le frequenze di specifiche infezioni sono state: sepsi e batteriemia (17%), infezione delle vie aeree inferiori (12%), infezione delle vie aeree superiori (12%), micosi (9%), infezione virale (7%), infezione gastrointestinale (4%), infezione della cute (4%) e infezione batterica (1%). Infezioni fatali, tra cui polmonite, sepsi neutropenica, sepsi, shock settico e sepsi da pseudomonas, sono state riportate in 8 (5%) pazienti.

Per la gestione clinica delle infezioni, vedere paragrafo 4.4.

Sanguinamento/emorragia

Nello studio clinico pivotal (N=164), episodi di sanguinamento/emorragici, per lo più di grado lieve, sono stati riportati in 54 (33%) pazienti. Le frequenze di specifici episodi emorragici/sanguinamenti sono state: epistassi (15%), emorragia del tratto gastrointestinale superiore (6%), emorragia del tratto gastrointestinale inferiore (4%) ed emorragia del sistema nervoso centrale (SNC) (1%). Episodi di sanguinamento/emorragici di grado 3/4 sono stati riportati in 8/164 (5%) pazienti. È stato riportato un episodio di sanguinamento/emorragico di grado 5 (emorragia intra-addominale).

Per la gestione clinica degli episodi di sanguinamento/emorragici, vedere paragrafo 4.4.

Reazioni da infusione

Nello studio pivotal (N=164), reazioni da infusione sono state riportate in 17 (10%) pazienti. Tutti gli episodi sono stati di grado ≤ 2 . Le reazioni da infusione in genere si sono verificate nel Ciclo 1 e poco dopo la fine dell'infusione di inotuzumab ozogamicin e si sono risolte spontaneamente o con terapia medica.

Per la gestione clinica delle reazioni da infusione, vedere paragrafo 4.4.

Sindrome da lisi tumorale (TLS)

Nello studio pivotal (N=164), la TLS, che può essere pericolosa per la vita o fatale, è stata riportata in 4/164 (2%) pazienti. TLS di grado 3/4 è stata riportata in 3 (2%) pazienti. La TLS si è manifestata poco dopo la fine dell'infusione di inotuzumab ozogamicin e si è risolta con terapia medica.

Per la gestione clinica della TLS, vedere paragrafo 4.4.

Prolungamento dell'intervallo QT

Nello studio pivotal (N=164), aumenti massimi dell'intervallo QT corretto per la frequenza cardiaca utilizzando la formula di Fridericia ($QTcF \geq 30$ msec e ≥ 60 msec rispetto al basale) sono stati misurati in 30/162 (19%) e 4/162 (3%) pazienti, rispettivamente. Un aumento dell'intervallo QTcF di > 450 msec è stato osservato in 26/162 (16%) pazienti. Nessun paziente ha riportato un aumento dell'intervallo QTcF > 500 msec. Il prolungamento dell'intervallo QT di grado 2 è stato riportato in

2/164 (1%) pazienti. Non sono stati riportati prolungamenti dell'intervallo QT di grado ≥ 3 o episodi di torsione di punta.

Per il monitoraggio periodico di ECG e livelli di elettroliti, vedere paragrafo 4.4.

Amilasi e lipasi aumentate

Nello studio pivotal (N=164), sono stati riportati aumenti di amilasi e lipasi in 8 (5%) e 15 (9%) pazienti, rispettivamente. Aumenti di amilasi e lipasi di grado ≥ 3 sono stati riportati in 3 (2%) e 7 (4%) pazienti, rispettivamente.

Per il monitoraggio periodico di amilasi e lipasi aumentate, vedere il paragrafo 4.4.

Immunogenicità

Negli studi clinici di BESPONSA in pazienti con LLA recidivante o refrattaria, 7/236 (3%) pazienti sono risultati positivi per gli anticorpi anti-inotuzumab ozogamicin. Nessun paziente è risultato positivo per gli anticorpi neutralizzanti anti-inotuzumab ozogamicin. Nei pazienti che sono risultati positivi agli anticorpi anti-inotuzumab ozogamicin non è stato osservato alcun effetto sulla clearance di BESPONSA in base all'analisi farmacocinetica della popolazione. Il numero di pazienti era troppo piccolo per valutare l'impatto degli anticorpi anti-inotuzumab ozogamicin su efficacia e sicurezza.

Segnalazione delle reazioni avverse sospette

La segnalazione delle reazioni avverse sospette che si verificano dopo l'autorizzazione del medicinale è importante, in quanto permette un monitoraggio continuo del rapporto beneficio/rischio del medicinale. Agli operatori sanitari è richiesto di segnalare qualsiasi reazione avversa sospetta tramite il sistema nazionale di segnalazione riportato nell'[allegato V](#).

4.9 Sovradosaggio

Negli studi clinici in pazienti con LLA recidivante o refrattaria, le dosi massime singole e multiple di inotuzumab ozogamicin sono state 0,8 mg/m² e 1,8 mg/m², rispettivamente, per ciclo, somministrate in 3 dosi separate nei Giorni 1 (0,8 mg/m²), 8 (0,5 mg/m²) e 15 (0,5 mg/m²) (vedere paragrafo 4.2). I sovradosaggi possono causare reazioni avverse coerenti con le reazioni osservate alla dose terapeutica raccomandata (vedere paragrafo 4.8).

In caso di sovradosaggio, l'infusione deve essere sospesa temporaneamente e i pazienti devono essere monitorati per escludere tossicità epatiche ed ematologiche (vedere paragrafo 4.2). La ripresa della somministrazione di BESPONSA alla dose terapeutica corretta deve essere valutata quando tutte le tossicità saranno state risolte.

5. PROPRIETÀ FARMACOLOGICHE

5.1 Proprietà farmacodinamiche

Categoria farmacoterapeutica: Agenti antineoplastici, altri agenti antineoplastici, anticorpi monoclonali, codice ATC: L01XC26.

Meccanismo d'azione

Inotuzumab ozogamicin è un ADC composto da un anticorpo monoclonale anti-CD22 legato in modo covalente a N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide. Inotuzumab è un anticorpo umanizzato del sottotipo 4 classe G dell'immunoglobulina (IgG4) che riconosce specificamente il CD22 umano. La piccola molecola, N-acetil-gamma-calicheamicina, è un prodotto citotossico.

N-acetil-gamma-calicheamicina è legato covalentemente all'anticorpo attraverso un linker scindibile con acido. Dati preclinici suggeriscono che l'attività antitumorale di BESPONSA sia dovuta al legame dell'ADC con le cellule tumorali che esprimono il CD22, seguita dall'internalizzazione del complesso ADC-CD22 e dal rilascio intracellulare di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide tramite scissione idrolitica del linker. L'attivazione di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide determina rotture nel DNA a doppio filamento, inducendo successivamente l'arresto del ciclo cellulare e la morte cellulare per apoptosi.

Efficacia e sicurezza clinica

Pazienti con LLA recidivante o refrattaria che hanno ricevuto 1 o 2 regimi di trattamento precedenti per LLA - Studio 1

La sicurezza e l'efficacia di BESPONSA in pazienti con LLA CD22-positiva recidivante o refrattaria sono state valutate in uno studio in aperto, internazionale, multicentrico, di fase 3 (Studio 1) in cui i pazienti sono stati randomizzati a ricevere BESPONSA (N=164 [164 hanno ricevuto il trattamento]) o la chemioterapia scelta dallo sperimentatore (N=162 [143 hanno ricevuto il trattamento]), specificatamente fludarabina più citarabina più fattore stimolante le colonie granulocitarie (FLAG) (N=102 [93 hanno ricevuto il trattamento]), mitoxantrone/citarabina (MXN/Ara-C) (N=38 [33 hanno ricevuto il trattamento]) o citarabina ad alte dosi (HIDAC) (N=22 [17 hanno ricevuto il trattamento]).

I pazienti eleggibili avevano ≥ 18 anni di età con LLA da precursori delle cellule B CD22-positivi, negativa per il cromosoma Philadelphia (Ph⁻) o Ph⁺ recidivante o refrattaria.

L'espressione del CD22 è stata valutata utilizzando la citometria a flusso basata sull'aspirato midollare. Nei pazienti con un campione di aspirato midollare inadeguato è stato analizzato un campione di sangue periferico. In alternativa, l'espressione del CD22 è stata valutata utilizzando l'immunoistochimica nei pazienti con un aspirato midollare inadeguato e blasti circolanti insufficienti.

Nello studio clinico, la sensibilità di alcuni test condotti localmente era inferiore a quella dei test del laboratorio centralizzato. Di conseguenza, devono essere usati solo test validati a sensibilità elevata dimostrata.

Tutti i pazienti dovevano avere $\geq 5\%$ di blasti nel midollo osseo e aver ricevuto 1 o 2 precedenti regimi di chemioterapia di induzione per la LLA. I pazienti con LLA da precursori delle cellule B Ph⁺ dovevano aver fallito il trattamento con almeno 1 TKI di seconda o terza generazione e la chemioterapia standard. La Tabella 1 (vedere paragrafo 4.2) mostra il regime di dosaggio utilizzato per il trattamento dei pazienti.

Gli endpoint co-primari erano CR/CRi, valutati da un comitato di valutazione indipendente in cieco dell'endpoint (Endpoint Adjudication Committee - EAC), e sopravvivenza globale (OS). Gli endpoint secondari comprendevano negatività della MRD, durata della remissione (DoR), percentuale di HSCT e sopravvivenza libera da progressione (PFS).

L'analisi primaria di CR/CRi e negatività della MRD è stata condotta nei primi 218 pazienti randomizzati e l'analisi di OS, PFS, DoR e percentuale di HSCT è stata condotta in tutti i 326 pazienti randomizzati.

Tra tutti i 326 pazienti randomizzati (popolazione ITT), 215 (66%) pazienti avevano ricevuto 1 precedente trattamento e 108 (33%) pazienti avevano ricevuto 2 precedenti trattamenti per la LLA. L'età mediana era 47 anni (intervallo: 18-79 anni), 206 (63%) hanno avuto una durata della prima remissione < 12 mesi, e 55 (17%) pazienti sono stati sottoposti a HSCT prima di ricevere BESPONSA o la chemioterapia scelta dallo sperimentatore. I 2 gruppi di trattamento erano generalmente bilanciati rispetto alle caratteristiche demografiche e di malattia al basale. Un totale di 276 (85%) pazienti erano affetti da LLA Ph⁻. Dei 49 (15%) pazienti con LLA Ph⁺, 4 di essi non avevano ricevuto un TKI precedente, 28 pazienti avevano ricevuto 1 TKI precedente e 17 pazienti avevano ricevuto 2 TKI precedenti. Il TKI più frequentemente ricevuto era il dasatinib (42 pazienti) seguito da imatinib (24 pazienti).

Le caratteristiche al basale erano simili nei 218 pazienti randomizzati inizialmente.

Dei 326 pazienti (popolazione ITT), 253 pazienti hanno avuto campioni valutabili per l'espressione di CD22 sia nel laboratorio locale sia in quello centrale. In base ai test di laboratorio centrale e locale, 231/253 (91,3%) pazienti e 130/253 (51,4%) pazienti, rispettivamente, avevano $\geq 70\%$ blasti leucemici CD22 positivi al basale.

La Tabella 6 mostra i risultati di efficacia di questo studio.

Tabella 6. Studio 1: Risultati di efficacia in pazienti ≥ 18 anni di età con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria che hanno ricevuto 1 o 2 regimi di trattamento precedenti per la LLA

	BESPONSA (N=109)	HIDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N=109)
CR ^a / CRi ^b ; n (%) [IC 95%]	88 (80,7%) [72,1%-87,7%]	32 (29,4%) [21,0%-38,8%]
Valore p a 2 code < 0,0001		
CR ^a ; n (%) [IC 95%]	39 (35,8%) [26,8%-45,5%]	19 (17,4%) [10,8%-25,9%]
Valore p a 2 code = 0,0022		
CRi ^b ; n (%) [IC 95%]	49 (45,0%) [35,4%-54,8%]	13 (11,9%) [6,5%-19,5%]
Valore p a 2 code < 0,0001		
Negatività della MRD ^c per i pazienti che hanno raggiunto CR/CRi; tasso ^d (%) [IC 95%]	69/88 (78,4%) [68,4%-86,5%]	9/32 (28,1%) [13,7%-46,7%]
Valore p a 2 code < 0,0001		
	BESPONSA (N=164)	HIDAC, FLAG o MXN/Ara-C (N=162)
OS mediana; mesi [IC 95%]	7,7 [da 6,0 a 9,2]	6,2 [da 4,7 a 8,3]
Hazard ratio [IC 95%] = 0,751 [0,588-0,959] Valore p a 2 code = 0,0210		
PFS ^{e, f} mediana; mesi [IC 95%]	5,0 [da 3,9 a 5,8]	1,7 [da 1,4 a 2,1]
Hazard ratio [IC 95%] = 0,450 [0,348-0,581] Valore p a 2 code < 0,0001		
DoR ^g mediana; mesi [IC 95%]	3,7 [da 2,8 a 4,6]	0,0 [-,-]
Hazard ratio [IC 95%] = 0,471 [0,366-0,606] Valore p a 2 code < 0,0001		

Abbreviazioni: LLA = leucemia linfoblastica acuta; ANC = conta assoluta dei neutrofil; Ara-C = citarabina; IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero ematologico incompleto; DoR = durata della remissione; EAC = Endpoint Adjudication Committee; FLAG = fludarabina + citarabina + fattore stimolante le colonie granulocitarie; HIDAC = citarabina ad alte dosi; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; ITT = intent-to-treat; MRD = malattia minima residua; MXN = mitoxantrone; N/n = numero di pazienti; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

^a La CR, stabilita da EAC, è stata definita come < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, pieno recupero della conta del sangue periferico (piastrine $\geq 100 \times 10^9/L$ e ANC $\geq 1 \times 10^9/L$) e risoluzione di eventuale malattia extramidollare.

^b La CRi, stabilita da EAC, è stata definita come < 5% di blasti nel midollo osseo e assenza di blasti leucemici nel sangue periferico, recupero parziale della conta del sangue periferico (piastrine $< 100 \times 10^9/L$ e/o ANC $< 1 \times 10^9/L$) e risoluzione di eventuale malattia extramidollare.

^c La negatività della MRD è stata definita mediante citometria a flusso come cellule leucemiche $< 1 \times 10^{-4}$ (< 0,01%) delle cellule nucleate del midollo osseo.

^d Il tasso è stato definito come il numero di pazienti che hanno raggiunto la negatività della MRD diviso per il

numero totale di pazienti che hanno raggiunto CR/CRi stabilita da EAC.

- ^e La PFS è stata definita come il tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla prima data dei seguenti eventi: decesso, progressione della malattia (compresa progressione oggettiva, recidiva da CR/CRi, interruzione del trattamento a causa del deterioramento globale dello stato di salute) e avvio di una nuova terapia di induzione o HSCT post-terapia senza raggiungere la CR/CRi.
- ^f Nella definizione standard di PFS, definita come il tempo intercorso dalla data di randomizzazione alla prima data dei seguenti eventi: decesso, progressione della malattia (compresa progressione oggettiva e recidiva da CR/CRi), l'HR era 0,568 (Valore p a 2 code = 0,0002) e la PFS mediana era 5,6 mesi e 3,7 mesi nel braccio BESPONSA e nel braccio di chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente.
- ^g La durata della remissione è stata definita come il tempo intercorso dalla prima risposta di CR^a o CRi^b secondo il giudizio dello sperimentatore fino alla data di un evento di PFS o alla data di troncamento se non è stato documentato alcun evento di PFS. L'analisi è stata basata sulla popolazione ITT, in cui ai pazienti senza remissione è stata assegnata una durata pari a zero ed è stata considerata un evento.

Tra i primi 218 pazienti randomizzati, 64/88 (73%) e 21/88 (24%) dei pazienti rispondenti valutati da EAC hanno raggiunto una CR/CRi nei Cicli 1 e 2, rispettivamente, nel braccio BESPONSA. Nessun altro paziente ha raggiunto la CR/CRi dopo il Ciclo 3 nel braccio BESPONSA.

I risultati di CR/CRi e di negatività della MRD nei primi 218 pazienti randomizzati sono stati in linea con quelli osservati in tutti i 326 pazienti randomizzati.

Tra tutti i 326 pazienti randomizzati, la probabilità di sopravvivenza a 24 mesi è stata del 22,8% nel braccio BESPONSA e del 10% nel braccio della chemioterapia scelta dallo sperimentatore.

Un totale di 79/164 (48,2%) pazienti nel braccio BESPONSA e di 36/162 (22,2%) pazienti nel braccio della chemioterapia scelta dallo sperimentatore sono stati sottoposti a un HSCT successivo. Quest'ultimo ha incluso 70 e 18 pazienti nel braccio BESPONSA e nel braccio chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente, che sono stati direttamente sottoposti a HSCT. Nei pazienti direttamente sottoposti a HSCT era intercorso un intervallo mediano di 4,8 settimane (intervallo 1-19 settimane) tra l'ultima dose di inotuzumab ozogamicin e il HSCT. Il miglioramento della OS di BESPONSA verso il braccio della chemioterapia scelta dallo sperimentatore è stato riscontrato nei pazienti che erano stati sottoposti a HSCT. Nonostante nel braccio BESPONSA ci sia stata una maggiore frequenza di decessi precoci post-HSCT (al Giorno 100), è risultato evidente il beneficio della sopravvivenza tardiva per BESPONSA. Nei pazienti sottoposti a un HSCT successivo, la OS mediana era 11,9 mesi (IC 95%: 9,2; 20,6) per BESPONSA verso 19,8 mesi (IC 95%: 14,6; 26,7) per la chemioterapia scelta dallo sperimentatore. A 24 mesi la probabilità di sopravvivenza era 38,0% (IC 95%: 27,4; 48,5) verso 35,5% (IC 95%: 20,1; 51,3) per BESPONSA e per la chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente. Inoltre, a 24 mesi la probabilità di sopravvivenza era 38,0% (IC 95%: 27,4; 48,5) per i pazienti sottoposti a un HSCT successivo rispetto all'8,0% (IC 95%: 3,3; 15,3) per i pazienti non sottoposti a un HSCT successivo nel braccio BESPONSA.

BESPONSA ha migliorato la OS verso la chemioterapia scelta dallo sperimentatore per tutti i fattori di stratificazione, inclusi durata della prima remissione ≥ 12 mesi, terapia di salvataggio 1 ed età alla randomizzazione < 55 anni. Inoltre, è stato rilevato un trend di OS migliore con BESPONSA per i pazienti con altri fattori prognostici (Ph⁻, nessun HSCT precedente, $\geq 90\%$ di blasti leucemici positivi a CD22 al basale, assenza di blasti periferici al basale ed emoglobina al basale ≥ 10 g/dl, sulla base di analisi esplorative). I pazienti con riarrangiamenti genici di leucemia a linee miste (LLM), tra cui t(4;11), che in genere hanno un'espressione CD22 inferiore prima del trattamento, hanno avuto un esito di OS peggiore dopo trattamento con BESPONSA o chemioterapia scelta dallo sperimentatore.

Per gli esiti riferiti dai pazienti, la maggior parte dei punteggi relativi ad efficienza e sintomi erano in favore di BESPONSA rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore. Gli esiti riferiti dai pazienti misurati utilizzando il questionario European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of Life Core Questionnaire (EORTC QLQ-C30) sono stati significativamente migliori per BESPONSA come determinato dai punteggi medi post-basale stimati (BESPONSA e chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente) per efficienza di ruolo (64,7 verso 53,4; miglioramento di piccolo grado), efficienza fisica (75,0 verso 68,1; miglioramento di piccolo grado), efficienza sociale (68,1 verso 59,8; miglioramento di medio grado) e perdita di appetito (17,6 verso

26,3; miglioramento di piccolo grado) rispetto alla chemioterapia scelta dallo sperimentatore. È stato individuato un trend in favore di BESPONSA, con miglioramento di piccolo grado, nei punteggi post-basale medi stimati (BESPONSA e scelta dallo sperimentatore, rispettivamente) nello stato di salute globale/Qualità della vita (QoL) (62,1 verso 57,8), efficienza cognitiva (85,3 verso 82,5), dispnea (14,7 verso 19,4), diarrea (5,9 verso 8,9), affaticamento (35,0 verso 39,4). È stato rilevato un trend a favore di BESPONSA nei punteggi medi post-basale stimati usando il questionario EuroQoL 5 Dimension (EQ-5D) (BESPONSA e chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente) per l'indice EQ-5D (0,80 verso 0,76; differenza minima importante per il cancro = 0,06).

Pazienti con LLA recidivante o refrattaria che hanno ricevuto 2 o più regimi di trattamento precedenti per LLA - Studio 2

La sicurezza e l'efficacia di BESPONSA sono state valutate in uno studio a singolo braccio, in aperto, multicentrico, di fase 1/2 (Studio 2). I pazienti eleggibili avevano ≥ 18 anni di età con LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria.

Dei 93 pazienti screenati, 72 pazienti sono stati assegnati al farmaco in studio e trattati con BESPONSA. L'età mediana era 45 anni (intervallo: 20-79); il 76,4% avevano Salvage status ≥ 2 ; il 31,9% erano stati sottoposti a precedente HSCT e il 22,2 % erano Ph⁺. Le più frequenti cause di interruzione permanente del trattamento sono state: progressione/recidiva di malattia (30 [41,7%]), malattia resistente (4 [5,6%]); HSCT (18 [25,0%]) ed eventi avversi (13 [18,1%]).

Nella Fase 1 dello studio, 37 pazienti hanno ricevuto BESPONSA ad una dose totale di 1,2 mg/m² (n=3), 1,6 mg/m² (n=12) o 1,8 mg/m² (n=22). La dose raccomandata di BESPONSA è risultata essere 1,8 mg/m²/ciclo somministrata a una dose di 0,8 mg/m² il Giorno 1 e 0,5 mg/m² nei Giorni 8 e 15 di un ciclo di 28 giorni con una riduzione della dose al raggiungimento di CR/CRi.

Nella Fase 2 dello studio, i pazienti dovevano aver ricevuto almeno 2 regimi di trattamento precedenti per la LLA e i pazienti con LLA a cellule B Ph⁺ dovevano aver fallito il trattamento con almeno 1 TKI. Dei 9 pazienti con LLA a cellule B Ph⁺, 1 paziente aveva ricevuto 1 TKI precedentemente e 1 paziente non aveva ricevuto alcun TKI precedentemente.

La Tabella 7 mostra i risultati di efficacia di questo studio.

Tabella 7. Studio 2: Risultati di efficacia in pazienti ≥ 18 anni di età affetti da LLA da precursori delle cellule B recidivante o refrattaria che hanno ricevuto 2 o più regimi di trattamento precedenti per la LLA

	BESPONSA (N=35)
CR ^a /CRi ^b ; n (%) [IC 95%]	24 (68,6%) [50,7%-83,2%]
CR ^a ; n (%) [IC 95%]	10 (28,6%) [14,6%-46,3%]
CRi ^b ; n (%) [IC 95%]	14 (40,0%) [23,9%-57,9%]
DoR ^f mediana; mesi [IC 95%]	2,2 [da 1,0 a 3,8]
Negatività della MRD ^c per i pazienti che hanno ottenuto CR/CRi; tasso ^d (%) [IC 95%]	18/24 (75%) [53,3%-90,2%]
PFS ^e mediana; mesi [IC 95%]	3,7 [da 2,6 a 4,7]
OS mediana; mesi [IC 95%]	6,4 [da 4,5 a 7,9]

Abbreviazioni: LLA = leucemia linfoblastica acuta; ANC = conta assoluta dei neutrofili; IC = intervallo di confidenza; CR = remissione completa; CRi = remissione completa con recupero ematologico incompleto; DoR = durata della remissione; HSCT = trapianto di cellule staminali ematopoietiche; MRD = malattia

minima residua ; N/n = numero di pazienti; OS = sopravvivenza globale; PFS = sopravvivenza libera da progressione.

a, b, c, d, e, f Per la definizione, vedere Tabella 6 (eccetto per CR/CRi che nello Studio 2 non erano stati stabiliti da EAC)

Nella Fase 2 dello studio, 8/35 (22,9%) pazienti sono andati incontro a HSCT successivo.

Popolazione pediatrica

L'Agenzia europea dei medicinali ha rinviato l'obbligo di presentare i risultati degli studi con BESPONSa in uno o più sottogruppi della popolazione pediatrica per il trattamento della LLA recidiva o refrattaria (vedere paragrafo 4.2 per informazioni sull'uso pediatrico).

5.2 Proprietà farmacocinetiche

Nei pazienti con LLA recidivante o refrattaria trattati con inotuzumab ozogamicin alla dose iniziale raccomandata di 1,8 mg/m²/ciclo (vedere paragrafo 4.2), l'esposizione allo *steady state* è stata raggiunta entro il Ciclo 4. La concentrazione sierica massima (C_{max}) media (SD) di inotuzumab ozogamicin è stata di 308 ng/ml (362). L'area totale simulata media (SD) sotto la curva concentrazione-tempo (AUC) per ciclo allo *steady state* è stata di 100 mcg•h/ml (32,9).

Distribuzione

In vitro, il legame della N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide alle proteine plasmatiche umane è di circa il 97%. *In vitro*, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide è un substrato della P-glicoproteina (P-gp). Negli esseri umani, il volume totale di distribuzione di inotuzumab ozogamicin è stato di circa 12 L.

Biotrasformazione

In vitro, N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide è stato metabolizzato principalmente attraverso la riduzione non enzimatica. Nell'uomo, i livelli sierici di N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide erano tipicamente al di sotto del limite di quantificazione (50 pg/ml), ma in alcuni pazienti sono stati rilevati sporadici livelli misurabili di calicheamicina non coniugata fino a 276 pg/ml.

Eliminazione

La farmacocinetica di inotuzumab ozogamicin è stata ben caratterizzata da un modello a 2 compartimenti con componenti di clearance lineare e tempo dipendente. In 234 pazienti con LLA recidivante o refrattaria, la clearance di inotuzumab ozogamicin allo *steady state* è stata di 0,0333 L/h e l'emivita di eliminazione (t_{1/2}) alla fine del Ciclo 4 è stata di circa 12,3 giorni. Dopo la somministrazione di dosi multiple, è stato osservato un accumulo di 5,3 volte di inotuzumab ozogamicin tra i Cicli 1 e 4.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione in 765 pazienti, l'area di superficie corporea è risultata incidere in modo significativo sull'eliminazione di inotuzumab ozogamicin. La dose di inotuzumab ozogamicin viene somministrata in base alla superficie corporea (vedere paragrafo 4.2).

Età, etnia e sesso

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione, età, etnia e sesso di appartenenza non hanno influenzato significativamente l'eliminazione di inotuzumab ozogamicin.

Compromissione epatica

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su inotuzumab ozogamicin in pazienti con compromissione epatica.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione in 765 pazienti, la clearance di inotuzumab ozogamicin nei pazienti con compromissione epatica definita dalla categoria B1 del National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group (NCI ODWG) (bilirubina totale \leq ULN e AST $>$ ULN; n=133) o B2 (bilirubina totale $>$ 1,0-1,5 \times ULN e AST qualsiasi livello; n=17) era simile a quella dei pazienti con funzionalità epatica normale (bilirubina totale/AST \leq ULN; n=611) (vedere paragrafo 4.2). In 3 pazienti con compromissione epatica definita dalla categoria C dell'NCI ODWG (bilirubina totale $>$ 1,5-3 \times ULN e AST qualsiasi livello) e in 1 paziente con compromissione epatica definita dalla categoria D dell'NCI ODWG (bilirubina totale $>$ 3 \times ULN e AST qualsiasi livello), la clearance di inotuzumab ozogamicin non è risultata ridotta.

Compromissione renale

Non sono stati condotti studi formali di farmacocinetica su inotuzumab ozogamicin in pazienti con compromissione renale.

Sulla base di un'analisi di farmacocinetica di popolazione in 765 pazienti, la clearance di inotuzumab ozogamicin in pazienti con compromissione renale lieve (CL_{cr} 60-89 ml/min; n = 237), compromissione renale moderata (CL_{cr} 30-59 ml/min; n = 122) o compromissione renale grave (CL_{cr} 15-29 ml/min; n = 4) era simile a quella dei pazienti con funzionalità renale normale (CL_{cr} \geq 90 ml/min; n = 402) (vedere paragrafo 4.2). Inotuzumab ozogamicin non è stato studiato nei pazienti con malattia renale in stadio terminale (vedere paragrafo 4.2).

Elettrofisiologia cardiaca

Un'analisi di farmacocinetica/farmacodinamica ha suggerito una correlazione tra l'aumento delle concentrazioni sieriche di inotuzumab ozogamicin e il prolungamento degli intervalli QTc nei pazienti LLA e Linfoma Non-Hodgkin (LNH). La mediana (limite superiore dell'IC 95%) per la variazione di QTcF a una concentrazione C_{max} sopratherapeutica è stata di 3,87 msec (7,54 msec).

In uno studio clinico randomizzato in pazienti affetti da LLA recidivante o refrattaria (Studio 1), aumenti massimi dell'intervallo QTcF di \geq 30 msec e \geq 60 msec rispetto al basale sono stati misurati in 30/162 (19%) e 4/162 (3%) pazienti nel braccio inotuzumab ozogamicin, rispettivamente, verso i 18/124 (15%) e 3/124 (2%) nel braccio della chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente. Aumenti dell'intervallo QTcF di $>$ 450 msec e $>$ 500 msec sono stati osservati in 26/162 (16%) e nessuno dei pazienti nel braccio inotuzumab ozogamicin verso i 12/124 (10%) e 1/124 (1%) pazienti nel braccio della chemioterapia scelta dallo sperimentatore, rispettivamente (vedere paragrafo 4.8).

5.3 Dati preclinici di sicurezza

Tossicità a dosi ripetute

Negli animali, i principali organi bersaglio includevano fegato, midollo osseo e organi linfatici con le variazioni ematologiche associate, rene e sistema nervoso. Altri cambiamenti osservati includevano effetti sugli organi riproduttivi maschili e femminili (vedere di seguito) e lesioni epatiche preneoplastiche e neoplastiche (vedere di seguito). La maggior parte degli effetti sono stati reversibili o parzialmente reversibili, tranne che per gli effetti su fegato e sistema nervoso. La rilevanza dei risultati irreversibili negli animali per gli esseri umani è incerta.

Genotossicità

Inotuzumab ozogamicin è risultato clastogenico *in vivo* nel midollo osseo di topi maschi. Tale risultato è coerente con la nota induzione di rotture del DNA ad opera di calicheamicina. N-acetil-gamma-calicheamicina dimetilidrazide (l'agente citotossico rilasciato da inotuzumab ozogamicin) è risultato mutageno in un test di reversione di una mutazione batterica (Ames) *in vitro*.

Potenziale cancerogeno

Non sono stati condotti studi formali di cancerogenicità su inotuzumab ozogamicin. Negli studi di tossicità, i ratti hanno sviluppato iperplasia delle cellule ovali, foci epatocellulari alterati e adenomi epatocellulari nel fegato a circa 0,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC. In 1 scimmia, un focus di alterazione epatocellulare è stato rilevato a circa 3,1 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC alla fine del periodo di dosaggio di 26 settimane. La rilevanza di questi risultati negli animali per gli esseri umani è incerta.

Tossicità riproduttiva

La somministrazione di inotuzumab ozogamicin a ratti femmina alla dose tossica per la madre (circa 2,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC) prima dell'accoppiamento e durante la prima settimana di gestazione ha provocato tossicità embrio-fetale, tra cui un aumento dei riassorbimenti e una diminuzione degli embrioni vitali. La dose tossica per la madre (circa 2,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC) ha portato anche a un ritardo nella crescita del feto, comprendente diminuzione del peso fetale e ritardo nell'ossificazione scheletrica. Si è anche verificato un lieve ritardo della crescita fetale nei ratti a circa 0,4 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC (vedere paragrafo 4.6).

Si considera che inotuzumab ozogamicin abbia il potenziale di alterare la funzione riproduttiva e la fertilità in donne e uomini sulla base di risultati preclinici (vedere paragrafo 4.6). Negli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti e nelle scimmie, le osservazioni sulla riproduzione nella femmina includevano atrofia delle ovaie, dell'utero, della vagina e della ghiandola mammaria. Il livello senza effetti indesiderati osservati (NOAEL) per gli effetti sugli organi riproduttivi femminili in ratti e scimmie è stato di circa 2,2 e 3,1 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC, rispettivamente. Negli studi di tossicità a dosi ripetute nei ratti, le osservazioni sulla riproduzione nel maschio includevano degenerazione testicolare, associata a ipospermia, e atrofia della prostata e delle vescicole seminali. Il NOAEL non è stato identificato per gli effetti sugli organi riproduttivi maschili, che sono stati osservati a circa 0,3 volte l'esposizione clinica nell'uomo basata sull'AUC.

6. INFORMAZIONI FARMACEUTICHE

6.1 Elenco degli eccipienti

Saccarosio
Polisorbato 80
Sodio cloruro
Trometamina

6.2 Incompatibilità

In assenza di studi di compatibilità, questo medicinale non deve essere miscelato con altri medicinali, ad eccezione di quelli menzionati nel paragrafo 6.6.

6.3 Periodo di validità

Flaconcino chiuso

5 anni.

Soluzione ricostituita

BESPONSA non contiene conservanti batteriostatici. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se la soluzione ricostituita non può essere utilizzata immediatamente, può essere conservata fino a 4 ore in frigorifero (2°C - 8°C). Non esporre alla luce e non congelare.

Soluzione diluita

La soluzione diluita deve essere usata immediatamente o conservata a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o in frigorifero (2°C - 8°C). Il tempo massimo dalla ricostituzione alla fine della somministrazione deve essere ≤ 8 ore e tra ricostituzione e diluizione devono intercorrere ≤ 4 ore. Tenere al riparo dalla luce e non congelare.

6.4 Precauzioni particolari per la conservazione

Conservare in frigorifero (2°C - 8°C).

Non congelare.

Conservare nella confezione originale per tenere il medicinale al riparo dalla luce.

Per le condizioni di conservazione dopo la ricostituzione e la diluizione, vedere paragrafo 6.3.

6.5 Natura e contenuto del contenitore

Flaconcino di vetro di tipo I color ambra con tappo di gomma clorobutilica e chiusura a ghiera con cappuccio di protezione a strappo, contenente 1 mg di polvere.

Ogni scatola contiene 1 flaconcino.

6.6 Precauzioni particolari per lo smaltimento e la manipolazione

Istruzioni per la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione

Usare una corretta tecnica asettica per le procedure di ricostituzione e diluizione. Inotuzumab ozogamicin (che ha una densità di 1,02 g/ml a 20°C) è sensibile alla luce e deve essere protetto dalla luce ultravioletta durante la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione.

Il tempo massimo dalla ricostituzione al termine della somministrazione deve essere ≤ 8 ore e tra ricostituzione e diluizione devono intercorrere ≤ 4 ore.

Ricostituzione

- Calcolare la dose (mg) e il numero di flaconcini di BESPONSA necessari.
- Ricostituire ogni flaconcino da 1 mg con 4 ml di acqua per preparazioni iniettabili, per ottenere una soluzione monouso di 0,25 mg/ml di BESPONSA.
- Agitare delicatamente il flaconcino per favorire la dissoluzione. Non agitare.
- Ispezionare la soluzione ricostituita per escludere la presenza di particelle e alterazioni del colore. La soluzione ricostituita deve essere da limpida a leggermente torbida, incolore e sostanzialmente priva di sostanze estranee visibili. Se si osservano particelle o alterazioni del colore, non utilizzare.

- **BESPONSA** non contiene conservanti batteriostatici. La soluzione ricostituita deve essere utilizzata immediatamente. Se la soluzione ricostituita non può essere utilizzata immediatamente, può essere conservata fino a 4 ore in frigorifero (2°C - 8°C). Tenere al riparo dalla luce e non congelare.

Diluizione

- Calcolare il volume richiesto della soluzione ricostituita necessario per ottenere la dose appropriata in base alla superficie corporea del paziente. Aspirare tale quantitativo dal/dai flaconcino/i utilizzando una siringa. Proteggere dalla luce. Eliminare l'eventuale soluzione ricostituita non utilizzata rimasta nel flaconcino.
- Aggiungere la soluzione ricostituita a un contenitore per infusione con sodio cloruro 9 mg/ml (0,9%) soluzione per preparazioni iniettabili, a un volume nominale totale di 50 ml. La concentrazione finale dovrebbe essere tra 0,01 e 0,1 mg/ml. Proteggere dalla luce. Si raccomanda di usare un contenitore per infusione di cloruro di polivinile (PVC) (contenente di(2-etilesil) ftalato [DEHP] o non contenente DEHP), poliolefine (polipropilene e/o polietilene) o etilene vinil acetato (EVA).
- Capovolgere delicatamente il contenitore per infusione per miscelare la soluzione diluita. Non agitare.
- La soluzione diluita deve essere usata immediatamente, conservata a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o in frigorifero (2°C - 8°C). Il tempo massimo dalla ricostituzione al termine della somministrazione deve essere ≤ 8 ore e tra ricostituzione e diluizione ≤ 4 ore. Tenere al riparo dalla luce e non congelare.

Somministrazione

- Se la soluzione diluita viene conservata in frigorifero (2°C - 8°C), deve essere lasciata equilibrare a temperatura ambiente (20°C - 25°C) per circa 1 ora prima della somministrazione.
- Non è necessario filtrare la soluzione diluita. Tuttavia, se la soluzione diluita viene filtrata, si raccomanda l'uso di filtri a base di polietersulfone (PES), fluoruro di polivinilidene (PVDF) o polisolfone idrofilo (HPS). Non utilizzare filtri in nylon o estere di cellulosa mista (MCE).
- Proteggere la sacca per somministrazione endovenosa dalla luce usando un'apposita copertura che blocchi la penetrazione della luce ultravioletta (ovvero, sacche color ambra, marrone scuro o verdi o foglio di alluminio) durante l'infusione. Non è necessario proteggere la linea di infusione dalla luce.
- Infondere la soluzione diluita per 1 ora ad una velocità di 50 ml/ora a temperatura ambiente (20°C - 25°C). Proteggere dalla luce. Sono raccomandate linee di infusione in PVC (contenenti DEHP o non contenenti DEHP), poliolefine (polipropilene e/o polietilene) o polibutadiene.

Non miscelare **BESPONSA** né somministrarlo per infusione con altri medicinali.

La Tabella 8 mostra i tempi di conservazione e le condizioni per la ricostituzione, la diluizione e la somministrazione di **BESPONSA**.

Tabella 8. Tempi e condizioni di conservazione per la soluzione **BESPONSA ricostituita e diluita**

← Tempo massimo dalla ricostituzione fino al termine della somministrazione ≤ 8 ore ^a →		
Soluzione ricostituita	Soluzione diluita	
	Dopo l'inizio della diluizione	Somministrazione
Utilizzare la soluzione ricostituita immediatamente o dopo averla	Utilizzare la soluzione diluita immediatamente o dopo averla conservata a temperatura ambiente (20°C - 25°C) o in frigorifero	Se la soluzione diluita viene conservata in frigorifero (2°C - 8°C), portarla a temperatura ambiente (20°C - 25°C) per circa 1 ora prima

← Tempo massimo dalla ricostituzione fino al termine della somministrazione ≤ 8 ore ^a →		
Soluzione ricostituita	Soluzione diluita	
	Dopo l'inizio della diluizione	Somministrazione
conservata in frigorifero (2°C - 8°C) per un massimo di 4 ore. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.	(2°C - 8°C). Il tempo massimo dalla ricostituzione al termine della somministrazione deve essere ≤ 8 ore e tra ricostituzione e diluizione devono intercorrere ≤ 4 ore. Tenere al riparo dalla luce. Non congelare.	della somministrazione. Somministrare la soluzione diluita in un'infusione di 1 ora a una velocità di 50 ml/h a temperatura ambiente (20°C - 25°C). Tenere al riparo dalla luce.

^a Tra ricostituzione e diluizione devono intercorrere ≤ 4 ore.

Smaltimento

BESPONSA è esclusivamente monouso.

Il medicinale non utilizzato e i rifiuti derivati da tale medicinale devono essere smaltiti in conformità alla normativa locale vigente.

7. TITOLARE DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

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

8. NUMERO(I) DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

EU/1/17/1200/001

9. DATA DELLA PRIMA AUTORIZZAZIONE/RINNOVO DELL'AUTORIZZAZIONE

Data della prima autorizzazione: 29 giugno 2017
Data del rinnovo più recente:

10. DATA DI REVISIONE DEL TESTO

Informazioni più dettagliate su questo medicinale sono disponibili sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali, <http://www.ema.europa.eu>.

ALLEGATO II

- A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI**
- B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO**
- C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO**
- D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE**

A. PRODUTTORE DEL PRINCIPIO ATTIVO BIOLOGICO E PRODUTTORI RESPONSABILI DEL RILASCIO DEI LOTTI

Nome e indirizzo del produttore del principio attivo biologico

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

Nome e indirizzo del produttore responsabile del rilascio dei lotti

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

B. CONDIZIONI O LIMITAZIONI DI FORNITURA E UTILIZZO

Medicinale soggetto a prescrizione medica limitativa (vedere allegato I: riassunto delle caratteristiche del prodotto, paragrafo 4.2).

C. ALTRE CONDIZIONI E REQUISITI DELL'AUTORIZZAZIONE ALL'IMMISSIONE IN COMMERCIO

• **Rapporti periodici di aggiornamento sulla sicurezza (PSUR)**

I requisiti per la presentazione degli PSUR per questo medicinale sono definiti nell'elenco delle date di riferimento per l'Unione europea (elenco EURD) di cui all'articolo 107 *quater*, paragrafo 7, della Direttiva 2001/83/CE e successive modifiche, pubblicato sul sito web dell'Agenzia europea dei medicinali.

D. CONDIZIONI O LIMITAZIONI PER QUANTO RIGUARDA L'USO SICURO ED EFFICACE DEL MEDICINALE

• **Piano di gestione del rischio (RMP)**

Il titolare dell'autorizzazione all'immissione in commercio deve effettuare le attività e le azioni di farmacovigilanza richieste e dettagliate nel RMP approvato e presentato nel modulo 1.8.2 dell'autorizzazione all'immissione in commercio e in ogni successivo aggiornamento approvato del RMP.

Il RMP aggiornato deve essere presentato:

- su richiesta dell'Agenzia europea dei medicinali;
- ogni volta che il sistema di gestione del rischio è modificato, in particolare a seguito del ricevimento di nuove informazioni che possono portare a un cambiamento significativo del profilo beneficio/rischio o a seguito del raggiungimento di un importante obiettivo (di farmacovigilanza o di minimizzazione del rischio).