República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Disposición

Número: DI-2020-1262-APN-ANMAT#MS

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Lunes 9 de Marzo de 2020

Referencia: 1-47-1110-1052-17-8

VISTO el Expediente Nº 1-47-1110-1052-17-8 del Registro de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA y

CONSIDERANDO:

Que por las referidas actuaciones la firma PFIZER S.R.L. solicita se autorice la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de una nueva especialidad medicinal que será importada a la República Argentina.

Que las actividades de importación y comercialización de especialidades medicinales se encuentran contempladas en la Ley 16.463 y en los Decretos Nros. 9.763/64 y 150/92 (t.o. 1993) y sus normas complementarias.

Que por las características que presenta el producto BESPONSA/ INOTUZUMAB OZOGAMICINA, la solicitud presentada encuadra dentro de lo previsto por las Disposiciones ANMAT Nros. 7075/11 y 7729/11.

Que la solicitud presentada ha sido evaluada por la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos de esta Administración Nacional, concluyéndose que el producto cuya autorización se solicita presenta un aceptable balance beneficio-riesgo, permitiendo por lo tanto sustentar el otorgamiento de la inscripción en el REM del producto BESPONSA para la indicación solicitada.

Que, asimismo, la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos, enumera las siguientes condiciones y requerimientos a los fines de otorgar la inscripción del producto: 1) que la condición de venta sea BAJO RECETA ARCHIVADA; 2) que en atención a que se trata de una entidad terapéutica de origen biológico se deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo presentado ante el Departamento de Farmacovigilancia (FVG) a los fines de que esta Administración Nacional pueda realizar un seguimiento estrecho de la seguridad y eficacia del medicamento, debiendo presentar los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del mismo ante la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos del INAME; 3) que considera necesario

incluir el producto dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos; 4) presentar informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos, 5) todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

Que respecto al punto 3) precedente, cabe destacar que la Resolución del Ministerio de Salud Nº 435/11 estableció un Sistema de Trazabilidad que permitiera asegurar el control y seguimiento de las especialidades medicinales, desde la producción o importación del producto hasta su adquisición por parte del usuario o paciente, y que además permitiera brindar toda otra información suministrada en la actualidad por el sistema de troquel para que en forma inmediata asegure su reemplazo, disponiendo asimismo que esta ANMAT sería la autoridad de aplicación de la norma.

Que siguiendo estos lineamientos, se dictó la Disposición ANMAT Nº 3683/11 la cual implementó el Sistema de Trazabilidad de Medicamentos para todas aquellas personas físicas o jurídicas que intervengan en la cadena de comercialización, distribución, y dispensación de especialidades medicinales incluidas en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de esta Administración Nacional que contengan algunos de los Ingredientes Farmacéuticos Activos (IFA`s) incluidos en el Anexo I de la mencionada Disposición, en los términos y condiciones allí establecidas.

Que teniendo en cuenta lo dispuesto por la normativa transcripta, corresponde incluir al producto BESPONSA/ INOTUZUMAB OZOGAMICINA dentro del Sistema de Trazabilidad de Medicamentos, de conformidad con la Disposición ANMAT Nº 3683/11 y complementarias.

Que finalmente, cabe destacar que los datos característicos del producto a ser transcriptos en la Disposición autorizante y en el Certificado correspondiente, han sido convalidados el área técnica anteriormente citada.

Que, asimismo, de acuerdo con lo informado, el/los establecimiento/s que realizará/n la elaboración y el control de calidad de la especialidad medicinal en cuestión demuestran aptitud a esos efectos.

Que se aprobaron los proyectos de rótulos y prospectos correspondientes.

Que por lo expuesto corresponde autorizar la inscripción en el REM de la especialidad medicinal BESPONSA.

Que la Dirección Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos ha tomado la intervención de su competencia.

Que la Dirección de Asuntos Jurídicos ha tomado la intervención de su competencia.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE

MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1º.- Autorizase a la firma PFIZER S.R.L. la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM) de la ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA de la especialidad medicinal de nombre comercial BESPONSA y nombre genérico INOTUZUMAB OZOGAMICINA, la que de acuerdo a lo solicitado en el tipo de Trámite N° BIOL 1.2 será importada a la República Argentina por PFIZER S.R.L. según los Datos Identificatorios Característicos que figuran en la presente disposición.

ARTÍCULO 2º.- Extiéndase el Certificado de Inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales con los datos identificatorios característicos autorizados por el Artículo 1º de la presente disposición.

ARTICULO 3º.- La vigencia del Certificado será de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la presente Disposición.

ARTICULO 4º.- Acéptase el texto de rótulos que consta en el Anexo IF-2019-87291072-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5º.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 6º.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2019-87290050-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 7º.- En los rótulos y prospectos autorizados deberá figurar la leyenda: “ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD CERTIFICADO Nº”, con exclusión de toda otra leyenda no contemplada en la norma legal vigente.

ARTÍCULO 8º.- Con carácter previo a la comercialización de la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente disposición, el titular deberá notificar a esta Administración Nacional la fecha de inicio de la importación del primer lote a comercializar a los fines de realizar la verificación técnica consistente en la constatación de la capacidad de control correspondiente.

ARTICULO 9º.- Establécese que la firma PFIZER S.R.L. deberá cumplir con el Plan de Gestión de Riesgo autorizado por esta Administración Nacional.

ARTICULO 10º.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que deberá presentar cada seis meses los informes de avance, las modificaciones y las actualizaciones del Plan de Gestión de Riesgo ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 11º.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que deberá presentar los informes de seguridad periódicos cada seis meses luego de la comercialización efectiva del producto ante la Dirección de Evaluación y control de Biológicos y Radiofármacos.

ARTICULO 12º.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que todo cambio en el perfil de seguridad o de eficacia del producto deberá evidenciarse en la correspondiente modificación del prospecto.

ARTICULO 13º.- Hágase saber a la firma PFIZER S.R.L. que deberá proporcionar a todos los profesionales sanitarios que vayan a utilizar el medicamento una guía que contenga la información importante sobre cómo utilizar el medicamento así como del material informativo que puedan ofrecer a los pacientes.

ARTICULO 14º.- Establécese que con relación a la especialidad medicinal cuya inscripción se autoriza por la presente Disposición, deberá cumplirse con los términos de la Disposición ANMAT Nº 3683/11.

ARTICULO 15º.- En caso de incumplimiento de las obligaciones previstas en los artículos precedentes, esta Administración Nacional podrá suspender la comercialización del producto aprobado por la presente disposición, cuando consideraciones de salud pública así lo ameriten.

ARTÍCULO 16º.- Regístrese. Gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Por la Mesa de Entradas, notifíquese al interesado y hágase entrega de la presente Disposición, el Certificado, rótulos, prospectos e información para el paciente. Cumplido, archívese.

DATOS IDENTIFICATORIOS CARACTERISTICOS DE LA

ESPECIALIDAD MEDICINAL

1. **DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

   Razón social: PFIZER S.R.L.

1. **DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

   Nombre comercial: BESPONSA

   Nombre genérico: INOTUZUMAB OZOGAMICINA

   Concentración: 25 mg/ml **Forma farmacéutica:** polvo liofilizado

   Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica o porcentual:

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO **(NOMBRE COMUN)**	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**
INOTUZUMAB OZOGAMICINA	1	mg

EXCIPIENTES	**CONTENIDO**	**UNIDAD DE MEDIDA**
TROMETAMINA	10	mg
SACAROSA	200	mg
POLISORBATO 80	0,4	mg

CLORURO DE SODIO	2,4	mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s: BIOTECNOLOGICO

Envase primario: 1 frasco ampolla de vidrio de borosilicato de tipo I con polvo liofilizado.

Presentaciones: un frasco ampolla con polvo liofilizado.

Periodo de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Sin reconstituir: Conservar en heladera, entre 2ºC-8ºC. No congelar. Conservar en el envase original para proteger el medicamento de la luz. Producto reconstituido: Usar la solución reconstituida inmediatamente o hasta 4 horas luego de estar refrigerada (2ºC-8ºC). Proteger de la luz. No congelar.

Condición de expendio: Venta bajo receta ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación /es terapéuticas autorizadas: Está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante o refractaria de células B precursoras.

1. **DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S**

- WYETH PHARMACEUTICALS DIVISION OF WYETH HOLDINGS LLC, A SUBSIDIARY OF PFIZER INC., 401 North middletown road, pearl river, nueva york 10965, estados unidos. Elaboración de principio activo, del producto terminado hasta la etapa de acondicionamiento primario y control de calidad en origen.
- PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, 7000 Portage rOAd, kalamazoo, michigan 49001, estados unidos. Elaboración del producto terminado únicamente para la etapa de acondicionamiento secundario.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÒN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

EXPEDIENTE Nº: 1-47-1110-1052-17-8

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.03.09 13:40:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.09 13:40:08 -03:00

ORIGINAL

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2488
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULOS

ENVASE PRIMARIO - ETIQUETA FRASCO AMPOLLA CON POLVO LIOFILIZADO

BESPONSA
INOTUZUMAB OZOGAMICINA 1 MG
Polvo Liofilizado
para solución para infusión

PFIZER SRL

LOTE:

VENCIMIENTO:

VÍA DE ADMINISTRACION: IV

CONTENIDO POR UNIDAD: 1 mg

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

ORIGINAL

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2489
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE ROTULOS

ENVASE SECUNDARIO - ESTUCHE

BESPONSA
INOTUZUMAB OZOGAMICINA 1 MG
Polvo Liofilizado
para solución para infusión

PFIZER SRL

VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA **Industria Estadounidense**

COMPOSICION:
Cada frasco ampolla contiene 1 mg de Inotuzumab Ozogamicina. Excipientes: trometamina, sacarosa, polisorbato 80, cloruro de sodio.

Luego de la reconstitución, cada frasco ampolla contiene 0,25 mg/ml de inotuzumab ozogamicina.

LOTE:

VENCIMIENTO:

VÍA DE ADMINISTRACIÓN: Intravenosa.

POSOLOGIA: Ver prospecto adjunto.

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

MANTENER FUERA DEL ALCNACE DE LOS NIÑOS
No utilizar después de la fecha de vencimiento

Especialidad Medicinal Autorizada por el Ministerio de Salud. Certificado N°....

Elaboración y acondicionamiento primario: Wyeth Pharmaceuticals, Division de Wyeth Holdings LLC, 401 North Middletown Road, Pearl River, Nueva York 10965, Estados Unidos de América.
Acondicionamiento secundario: Pharmacia and Upjohn Company, 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América.

Importado por: Pfizer SRL, Carlos Berg 3669, Ciudad de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

PRESENTACION
1 frasco ampolla con polvo liofilizado.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87291072-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

Referencia: Rotulo BESPONSA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 2 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:23:28 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:23:28 -03'00'

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2494
A.N.M.A.T.

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) recidivante o refractaria de células B precursoras.

DESCRIPCIÓN
BESPONSA (inotuzumab ozogamicina) es un conjugado anticuerpo-fármaco dirigido a CD22 que consiste en 3 componentes:
1) el anticuerpo kappa inotuzumab de la inmunoglobulina recombinante humanizada, clase G, subtipo 4 (IgG4) específico para CD22 humano;
2) N-acetil gamma caliqueamicina que provoca rupturas de ADN bicaternario
3) un ligando ácido escindible compuesto por la condensación del ácido butanoico (AcBut) 4(4 '-acetilfenoxi) y la 3-metil-3-hidracida mercaptobutano (conocida como dimetilhidrazida) que une covalentemente al N-acetil gamma calicheamicina con inotuzumab.
La inotuzumab ozogamicina tiene un peso molecular aproximado de 160 kDa. Aproximadamente 6 moléculas de derivado de caliqueamicina se unen a cada molécula del anticuerpo. La inotuzumab ozogamicina se produce por la conjugación química de los componentes del anticuerpo y del metabolito. El anticuerpo es producido en células de mamífero (ovario de hámster chino), y el derivado de caliqueamicina semisintético se produce por fermentación microbiana seguida de modificación sintética.
BESPONSA (inotuzumab ozogamicina) para inyección intravenosa se suministra como un polvo liofilizado estéril y libre de conservantes, en frasco ampolla. Es monodosis.

PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS
Mecanismo de acción
La inotuzumab ozogamicina es un conjugado de anticuerpo-fármaco (ADC por sus siglas en inglés) dirigido a receptores CD22. La inotuzumab es un anticuerpo IgG4 humanizado que reconoce específicamente receptores CD22 humanos. El metabolito, N-acetil-gamma-caliqueamicina, es un producto natural semisintético citotóxico. La N-acetil-gamma-caliqueamicina está unida covalentemente al anticuerpo a través de un ligando. 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 dimetilhidrazida N-acetil-gamma-caliqueamicina mediante anclaje hidrolítico 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:
Efectos Farmacodinámicos
Se ha demostrado *in vitro* que la inotuzumab ozogamicina exhibe una citotoxicidad potente, selectiva y dependiente de la dosis; contra las líneas celulares LLA. En modelos de ratones no

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2495
A.N.M.A.T.

clínicos, la inotuzumab ozogamicina causó la regresión de los xenoinjertos subcutáneos establecidos de LLA y protegió contra la LLA diseminada sistémica.

Electrofisiología cardíaca
Basado en un análisis de respuesta a la exposición farmacocinética en 250 pacientes con LLA reincidente o refractaria, u otras neoplasias hematológicas, que recibieron 1,8 mg/m^2/ciclo de inotuzumab ozogamicina administrada en 3 dosis divididas en día 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) y día 15 (0,5 mg/m^2) de un ciclo de 21 a 28 días o 1,8 mg/m^2/ciclo administrado una vez cada 4 semanas, respectivamente, el intervalo QTcF mediano aumentó 2,53 milisegundos (mseg) respecto al valor basal (97,5 percentil: 4,92 mseg) a la concentración máxima observada (C_{max}) estimada para los pacientes con LLA reincidente o refractaria (371 ng/mL) y 3,87 mseg de la línea base (97,5 percentil: 7,54 mseg) a una Cmax promedio 1,5 veces más alta (569 ng/ml).

En un estudio clínico aleatorizado en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), se midieron incrementos en QTcF ≥ 60 ms desde la línea de base en 4/162 (3%) pacientes en el grupo BESPONSA y 3/124 (2%) pacientes en el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador. No se observaron aumentos en QTcF de> 500 mseg en ninguno de los pacientes en el grupo BESPONSA y 1/124 (1%) en el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador. Los cambios máximos de QTcF (intervalo de confianza del 90% [IC]) desde la línea de base fueron 16,5 mseg (14,3-18,7) en el grupo BESPONSA y 10,8 mseg (8,0-13,6) en el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador. El análisis de la tendencia central de los cambios en el intervalo QTcF desde la línea de base mostró que el límite superior más alto del IC del 90% para el QTcF fue de 21,1 mseg (observado al Ciclo 4 / Día 1/1) en el grupo BESPONSA y 21,2 mseg Ciclo 2/ Día 1/1 hora) en grupo elección de quimioterapia por parte del investigador (vea Advertencias y Precauciones).

Farmacocinética:
En los pacientes con LLA recidivante o refractaria, la exposición en estado estacionario se alcanzó hacia el Ciclo 4. La C_{max} media de inotuzumab ozogamicina fue de 308 ng/mL. El AUC total estimado medio por ciclo fue de 100.000 ng*h/ ml.

Distribución
In vitro, la unión de N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida a proteínas plasmáticas humanas es de aproximadamente 97%. *In vitro*, la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida es un sustrato de la glicoproteína P (P-gp). En humanos, el volumen total de distribución de la 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
Las propiedades farmacocinéticas de la inotuzumab ozogamicina se caracterizaron bien por dos modelos compartimentales separados, lineales y dependientes del tiempo. En 234 pacientes con LLA recidivante o refractaria, el clearance de la inotuzumab ozogamicina en estado estacionario fue de 0,0333 L/h y la vida media terminal (t½) fue de 12,3 días. Después de la administración de dosis múltiples, se predijo una acumulación de 5,3 veces de inotuzumab ozogamicina en el ciclo 4. Basándose en un análisis farmacocinético poblacional en 765 pacientes, se encontró que el área de superficie corporal afectó significativamente la disposición de la inotuzumab ozogamicina. La dosis de BESPONSA se administra en función del área de la superficie corporal (ver Posología y Modo de Administración).

Interacciones con medicamentos

Efecto de otros medicamentos sobre BESPONSA

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2496
M.A.T.

In vitro, la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida se metaboliza principalmente a través de la reducción no enzimática. Por lo tanto, es poco probable que la coadministración de BESPONSA con inhibidores o inductores de enzimas metabolizantes del citocromo P450 (CYP) o uridina difosfato glucuronosiltransferasa (UGT), altere la exposición a la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida.

Basándose en un análisis farmacocinético poblacional en 736 pacientes, la administración concomitante de fármacos citorreductores incluyendo hidroxiurea, factores estimulantes de colonias de granulocitos, incluyendo filgrastim o lenograstim; y los inhibidores de P gp, no tuvieron ningún efecto aparente sobre el clearance de la inotuzumab ozogamicina.

Efecto de BESPONSA sobre otros medicamentos
Efecto sobre substratos de CYP
In vitro, la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida y la inotuzumab ozogamicina demostraron ser inhibidores débiles de las actividades de CYP1A2, CYP2A6 (probado sólo con inotuzumab ozogamicina), CYP2B6, CYP2C8, CYP2C9, CYP2C19, CYP2D6 y CYP3A4/5 o Inducir las actividades de CYP1A2, CYP2B6 y CYP3A4 a concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto sobre substratos de UGT
In vitro, la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida demostraron ser inhibidores débiles de las actividades de UGT1A1, UGT1A4, UGT1A6, UGT1A9 y UGT2B7 en concentraciones clínicamente relevantes.

Efecto sobre substratos transportadores de medicamentos
In vitro, la N-acetil-gamma-caliqueamicina dimetilhidrazida demostraron ser inhibidores débiles de las actividades de Pgp, proteína de resistencia al cáncer de mama (BCRP), transportador de aniones orgánicos (OAT) 1 y OAT3, transportador de cationes orgánicos (OCT) 2 y polipéptido transportador de aniones orgánicos (OATP) 1B1 y OATP1B3 a concentraciones clínicamente relevantes.

Raza, edad y sexo
Basándose en un análisis farmacocinético poblacional, la edad, la raza y el sexo, no afectaron significativamente la disposición de la inotuzumab ozogamicina.

Insuficiencia hepática
No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de BESPONSA en pacientes con insuficiencia hepática.
Basándose en un análisis farmacocinético poblacional en 765 pacientes, el clearance de la inotuzumab ozogamicina en pacientes con insuficiencia hepática definida por la categoría, según el Grupo de Trabajo de Disfunción de Órganos del Instituto Nacional del Cáncer (NCI ODWG), B1 (bilirrubina total ≤ ULN y AST> ULN; n = 133) o B2 (bilirrubina total > 1,0 1,5 × LSN y AST en cualquier nivel, n = 17), fue similar a los pacientes con función hepática normal (bilirrubina total/ AST ≤ ULN; n = 611). En 3 pacientes con insuficiencia hepática definida por el NCI ODWG como categoría C (bilirrubina total> 1,5 3 × LSN y AST de cualquier nivel) y 1 paciente con categoría D (bilirrubina total> 3 × LSN y AST de cualquier nivel), el clearance de la inotuzumab ozogamicina no parece reducirse.

Insuficiencia renal
No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de BESPONSA en pacientes con insuficiencia renal.
Basándose en el análisis farmacocinético de la poblacional en 765 pacientes, el clearance de inotuzumab ozogamicina en pacientes con insuficiencia renal leve (CLcr 60-89 mL/min; n = 237), insuficiencia renal moderada (CLcr 30-59 ml/min; n = 122) o insuficiencia renal severa (CLcr 15-29 mL/min; n=4) fue similar a los pacientes con función renal normal (CLcr ≥90 mL/min; n = 402) (ver Uso en Poblaciones Específicas). La seguridad y eficacia de la inotuzumab ozogamicina no se ha estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

ESTUDIOS CLÍNICOS

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2497
A.N.M.A.T.

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

La seguridad y la eficacia de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria se evaluaron en un estudio aleatorizado, abierto, internacional, multicéntrico, de Fase 3 (Estudio 1). Los pacientes seleccionados tenían ≥18 años de edad con cromosomas Filadelfia negativos o con cromosomas Filadelfia positivos con precursores de células B para LLA recidivante o refractaria. Se requirió que todos los pacientes tuvieran blastos de médula ósea ≥ 5% y que hubieran recibido 1 o 2 regímenes de quimioterapia de inducción previa para LLA. Se requirió a los pacientes con LLA precursor de células B positivas para el cromosoma Filadelfia positivo, que tuvieran una enfermedad cuyo tratamiento con al menos 1 inhibidor de tirosina quinasa y quimioterapia estándar haya fallado. La Tabla 1 muestra el régimen de dosificación utilizado para tratar a los pacientes.
En total, 326 pacientes fueron asignados al azar al estudio.

Entre los 218 pacientes iniciales que fueron asignados al azar para recibir BESPONSA (N = 109) o la elección de quimioterapia por parte del investigador, incluidos FLAG, MXN/Ara C, o HIDAC (N = 109), y que fueron evaluados por CR/CRi, de acuerdo al Comité Independiente de Adjudicación (EAC por sus siglas en inglés), 142 (65%) pacientes habían recibido 1 régimen de tratamiento previo para LLA y 74 (34%) pacientes habían recibido 2 regímenes de tratamiento previos para LLA. La edad media fue de 47 años (rango: 18-79 años), 186 (85%) pacientes tenían LLA negativa para cromosomas Filadelfia, 133 (61%) pacientes tenían una duración de primera remisión <12 meses y 39 (18%) pacientes Habían sido sometidos a un TCTH antes de recibir BESPONSA o la elección de quimioterapia por parte del investigador.

Entre los 326 pacientes que fueron asignados al azar a recibir BESPONSA (N = 164) o la elección de quimioterapia por el investigador (N = 162), 215 (66%) pacientes habían recibido 1 régimen de tratamiento previo para LLA y 108 (33%) pacientes habían recibido 2 tratamientos previos para LLA. La edad media fue de 47 años (rango: 18-79 años), 276 (85%) pacientes tenían LLA negativa en cromosomas Filadelfia, 206 (63%) pacientes tenían una duración de primera remisión <12 meses y 55 (18%) pacientes Se sometieron a un HSCT antes de recibir BESPONSA o la elección de quimioterapia por parte del Investigador.

Todos los pacientes evaluados presentaron LLA precursora de células B que expresaron CD22, con un ≥90% de pacientes evaluados que eran positivos en un 70% al blasto CD22 leucémico, antes del tratamiento; según se evaluó mediante citometría de flujo realizada en un laboratorio central.

Los criterios de valoración primarios fueron Remisión completa/Remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CR/CRi por sus siglas en inglés), evaluados por un Comité Independiente de Adjudicación (EAC por sus siglas en inglés) independiente, ciego y por tasa de supervivencia global (OS por sus siglas en inglés). Los criterios de valoración secundarios incluyeron enfermedad residual mínima negativa (MRD por sus siglas en inglés), duración de la remisión (DoR por sus siglas en inglés), tasa de Trasplante de células madre hematopoyéticas (TCTH) y supervivencia libre de progresión (SLP). Se analizaron CR/CRi, MRD y DoR en los 218 pacientes inicialmente asignados al azar y se analizó la tasa de OS, SLP y TCTH en todos los 326 pacientes asignados al azar.

La Tabla 1 muestra los resultados de eficacia de este estudio.

Tabla 1. Resultados de eficacia en pacientes con LLA refractaria o reincidente precursora de células B, que recibieron BESPONSA o la elección de quimioterapia por el investigador

	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 responden (CR/CRi)						

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2498
A.N.M.A.T.

n (%) [95% CI]	39 (35.8) [26.8-45.5]	19 (17.4) [10.8-25.9]	49 (45.0) [35.4-54.8]	13 (11.9) [6.5-19.5]	88 (80.7) [72.1-87.7]	32 (29.4) [21.0-38.8]
Valor - p[c]	0.0011		<0.0001		<0.0001	
MRD Negativa[d]						
n	35	6	34	3	69	9
Proporción[e] (%) [95% CI]	35/39 (89.7) [75.8-97.1]	6/19 (31.6) [12.6-56.6]	34/49 (69.4) [54.6-81.7]	3/13 (23.1) [5.0-53.8]	69/88 (78.4) [68.4-86.5]	9/32 (28.1) [13.7-46.7]
Valor p[c]	<0.0001		0.0034		<0.0001	

DoR[f]						
n	39	18	45	14	84	32
Mediana, meses [95% IC]	8.0 [4.9-10.4]	4.9 [2.9-7.2]	4.6 [3.7-5.7]	2.9 [0.6-5.7]	5.4 [4.2-8.0]	3.5 [2.9-6.6]
HR[g] [95% IC]	0.352 [0.152-0.813]		0.401 [0.181-0.887]		0.502 [0.303-0.832]	
Valor -p[h]	0.0058		0.0104		0.0031	

	BESPONSA (N=164)	**HIDAC, FLAG, or MXN/Ara-C (N=162)**
OS		
Mediana (meses) [95% IC]	7.7 [6.0-9.2]	6.2 [4.7-8.3]
HR[g] [97.5% CI]	0.751 [0.568-0.993]	
Valor-p[h]	0.0105	
OS acortada 49.3 meses		
RMST (mo) [95% CI]	15.2 (12.6-17.8)	10.8 (8.8-12.9)
Diferencia RMST (meses) [95% CI]	4.3 [1.0-7.6]	
Valor-p[i]	0.0051	
SLP		
Mediana (meses) [95% CI]	5.0 [3.7-5.6]	1.8 [1.5-2.2]
HR[g] [97.5% CI]	0.452 [0.336-0.609]	
Valor -p[h]	<0.0001	
Proporción TCTH		
n (%) [95% CI]	71 (43,3) [35,6 - 51,2]	18 (11,1) [6,7 - 17,0]
Valor -p	<0.0001	

Abreviaturas: IC=Intervalo de confianza; CR=Remisión completa; CRi=Remisión completa con recuperación hematológica incompleta; DoR=Duración de la remisión; EAC=Comité Independiente

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2499
A.N.M.A.T.

de Adjudicación; FLAG=fludarabina + citarabina + factor de estimulación de colonias de granulocitos; HIDAC=Dosis alta de citarabina; HR=Cociente de riesgo; TCTH=Trasplante de células madre hematopoyéticas; MRD=Enfermedad residual mínima; MXN/AraC=Mitoxantrona + ciratabina; N/n=Número de pacientes; OS=Tasa de supervivencia global; SLP=Supervivencia libre de progresión; RMST=Tiempo medio de supervivencia restringido.

[a] CR de acuerdo al EAC definido como blastos en la médula ósea y ausencia de blastos leucémicos en sangre periférica <5%, recuperación parcial de conteo en sangre periférica (plaquetas ≥ 100 x 10^9/L y recuento absoluto de neutrófilos [ANC] ≥1 x 10^9 L) y resolución de cualquier enfermedad extramedular (Estado de enfermedad extracelular de Ciclo 1).

[b] CRi de acuerdo al EAC definido como como blastos en la médula ósea y ausencia de blastos leucémicos en sangre periférica <5%, recuperación parcial de conteo en sangre periférica (plaquetas <100 x 10^9/L y/o [ANC] <1 x 10^9 L) y resolución de cualquier enfermedad extramedular (Estado de enfermedad extracelular de Ciclo 1).

[c] Valor p de una cola usando la prueba de Chi Cuadrado

[d] MRD negativa se definió por prueba de citometría de flujo como células leucémicas que comprendían <1 x 10^4 (<0,01%) de las células nucleadas de la médula ósea

[e] La proporción se definió como el número de pacientes que obtuvieron MRD negativa, dividido por el total de pacientes que lograron CR/CRi de acuerdo al EAC

[f] DoR, basado en una fecha de corte más tarde que el CR/CRi, se definió para los pacientes que lograron CR/CRi de acuerdo a la evaluación del investigador, a la fecha del evento de SLP o a la fecha de censura si no se documentó ningún SLP.

[g] Se estimó utilizando la regresión estratificada de Cox

[h] Valor p de una cola, usando la prueba estratificada de Log-rank

[i] Valor p de una cola

Entre los 218 pacientes aleatorizados inicialmente, 64/88 (73%) y 21/88 (24%) de los pacientes que respondieron de acuerdo al EAC, alcanzaron un CR/CRi en los ciclos 1 y 2 respectivamente, en el grupo de BESPONSA y 29/32 (91 %) Y 1/32 (3%) de los pacientes que respondieron de acuerdo al EAC lograron un CR/CRi en los ciclos 1 y 2, respectivamente, en el grupo de la elección del investigador de quimioterapia.

De los 164 pacientes asignados BESPONSA, 62 pacientes lograron y permanecieron en CR/CRi y procedieron directamente a TCTH con una mediana de 4,9 semanas (rango: 3,4 - 7,1 semanas) entre la última dosis de BESPONSA y el inicio del TCTH.

En general, 79/164 (48%) pacientes en el grupo BESPONSA y 35/162 (20,4%) pacientes en el grupo de elección de quimioterapia por parte del investigador tenían un seguimiento para TCTH. Esto incluyó 71 y 18 pacientes en los grupos BESPONSA y de elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente, que procedieron directamente a TCTH. La tasa de mortalidad post-TCTH fue similar en el grupo BESPONSA y el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador (51/79 [64,6%] y 23/35 [65,7%], respectivamente). Sin embargo, la mortalidad post-TCTH al día 100 y la mortalidad sin recaída después de la TCTH fueron mayores en el grupo BESPONSA en comparación con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador. El porcentaje de mortalidad por TCTH en el día 100 fue de 25,3% (IC del 95%: 17,1; 36,4) y 5,7% (IC del 95%: 1,5; 21,0) en el grupo BESPONSA comparado con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente. La tasa de mortalidad post-TCTH sin recaída fue de 32/79 (40,5%) y 8/35 (22,9%) en el grupo BESPONSA en comparación con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente. En el grupo BESPONSA, las causas más comunes de mortalidad post-TCTH sin recaídas incluyeron infección y enfermedad veno- oclusiva y síndrome de obstrucción sinusoidal (VOD/SOS) (ver Advertencias y precauciones).

En general, un beneficio de supervivencia tardía fue evidente para BESPONSA: hubo 36 pacientes en comparación con 14 pacientes con OS ≥ 2 años en el grupo BESPONSA y el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente, con 30/36 (83,3%) pacientes y 12/14 (85,7%) pacientes con OS ≥2 años que tuvieron un TCTH después del tratamiento en el grupo BESPONSA y el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2500
A.N.M.A.T.

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

Entre los 326 pacientes asignados al azar, la probabilidad de supervivencia a los 24 meses fue del 22,8% en el grupo BESPONSA y del 10,0% en el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador. Debido a los riesgos no proporcionales observados para la OS, un análisis exploratorio basado en el tiempo de supervivencia medio restringido (RMST) mostró una extensión de 4.3 meses (p de una cola = 0.0051) en 49.3 meses de esperanza de vida para los pacientes en el grupo BESPONSA.

Los resultados informados por los pacientes se midieron utilizando el Cuestionario Principal de Calidad de Vida de la Organización Europea para la Investigación y Tratamiento del Cáncer (EORTC QLQ-C30). BESPONSA resultó en una mejor estimación de las puntuaciones medias post-base (BESPONSA y elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente) en el funcionamiento físico (75,0 versus 68,1; p = 0,0139), el funcionamiento de los roles (64,7 versus 53,4; p = 0,0065), el funcionamiento social (68,1 frente a 59,8 P = 0,0336), y pérdida del apetito (17,6 frente a 26,3; p = 0,0193) en comparación con la elección de quimioterapia por parte del investigador

Pacientes con LLA recidivante o refractaria que recibieron 2 o más regímenes de tratamiento previos para LLA - Estudio 2
La seguridad y la eficacia de BESPONSA fueron evaluadas en un estudio Fase 1/2, que comprendió un solo grupo, abierto, multicéntrico (Estudio 2). Los pacientes candidatos eran ≥18 años de edad con LLA precursor de células B recidivante o refractaria. En la Fase 1 del estudio, se determinó que la dosis recomendada de BESPONSA era de 1,8 mg/m^2/ciclo, administrada a una dosis de 0,8 mg/m^2 el día 1 y 0,5 mg/m^2 los días 8 y 15 de un ciclo de 28 días; con una reducción de la dosis al alcanzar un CR/CRi. Entre los 35 pacientes en la Fase 2 que recibieron BESPONSA en la dosis recomendada, 15 (43%) y 17 (49%) pacientes habían recibido 2 o más de 2 regímenes de tratamiento previos para LLA, respectivamente. La mediana de edad fue de 34 años (rango: 20-79 años) y 6 (17%) pacientes tenían una duración de primera remisión <12 meses. De estos 35 pacientes, 24/35 pacientes (69% [IC del 95%: 50,7 83,2]) alcanzaron CR/CRi. De los 24 pacientes que alcanzaron CR/CRi, 18/24 (75%) pacientes también lograron MRD negativa. La mediana de la DoR fue de 3,8 meses (IC del 95%: 2,2 5,8), la mediana de la SLP fue de 3,7 meses (IC del 95%: 2,6-4,7) y la mediana de la OS fue de 6,4 meses (IC del 95%: 4,5; 7,9).

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN
Para los pacientes con linfoblastos circulantes, se recomienda la citorreducción con una combinación de hidroxiurea, esteroides y/o vincristina, para un conteo de blastos periférico ≤ 10.000/mm^3 antes de la primera dosis .
Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración (ver Advertencias y Precauciones). Los pacientes deben ser observados durante y por lo menos 1 hora después del final de la infusión, en caso de síntomas de las reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Precauciones).

Régimen de dosis recomendado
Administrar BESPONSA por infusión intravenosa durante 1 hora. No administrar BESPONSA vía intravenosa en bolo.
Administrar BESPONSA en ciclos de 3 a 4 semanas.
Para los pacientes que proceden al trasplante de células madre hematopoyéticas (TCTH), la duración recomendada del tratamiento con BESPONSA es de 2 ciclos. Un tercer ciclo puede ser considerado para aquellos pacientes que no alcanzan una remisión completa (CR) o una remisión completa con recuperación hematológica incompleta (CRI) y una enfermedad residual mínima (MRD) negativa después de 2 ciclos (ver Advertencias y Precauciones).
Para pacientes que no proceden a un TCTH, luego de haber logrado el CR o CRi y una MRD negativa, se puede administrar ciclos adicionales, hasta un máximo de 6 ciclos.
Los pacientes que no lograron un CR/CRi luego de 3 ciclos, deben discontinuar el tratamiento.

La tabla 2 muestra los regímenes de dosis recomendadas.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2501
A.N.M.A.T.

Para el primer ciclo, la dosis total recomendada de BESPONSA para todos los pacientes es de 1,8 mg/m^2 por ciclo, administrada como 3 dosis divididas en los días 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) y 15 (0,5 mg/m^2). El ciclo 1 tiene una duración de 3 semanas, pero puede extenderse hasta 4 semanas si el paciente alcanza un CR o CRi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad.

Para los ciclos posteriores, la dosis total recomendada de BESPONSA es de 1,5 mg / m2 por ciclo, administrada en 3 dosis divididas en días 1 (0,5 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) y 15 (0,5 mg/m^2) para los pacientes que alcanzan una CR o CRi o 1,8 mg/m^2 por ciclo administrada como 3 dosis divididas en los días 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) y 15 (0,5 mg/m^2) para los pacientes que no lograron una CR o CRi. Los ciclos posteriores tienen una duración de 4 semanas.

Tabla 2: Régimen de dosis para el ciclo 1 y los ciclos subsecuentes, dependiendo de la respuesta al tratamiento

	Día 1	Día 8	Día 15
Régimen de dosis para el Ciclo 1			
Todos los pacientes:			
Dosis (mg/m^2)[b]	0.8	0.5	0.5
Duración del ciclo	21 días[c]		
Régimen de dosis para ciclos subsequentes, dependiendo de la respuesta al tratamiento			
Pacientes que lograron CR[d] o CRi[e]:			
Dosis (mg/m^2)[b]	0.5	0.5	0.5
Duración del ciclo	28 días[f]		
Pacientes que no lograron CR[d] o CRi[e]:			
Dosis (mg/m^2)[b]	0.8	0.5	0.5
Duración del ciclo	28 días[f]		

Abreviaturas: CR=Remisión completa; CRi=Remisión completa con recuperación hematológica incompleta.
[a] +/- 2 días (mantener un mínimo de 6 días entre dosis)
[b] La dosis se basa el área corporal del paciente (m^2)
[c] Para los pacientes que lograron una CR o CRi, y/o para permitir la recuperación de la toxicidad, la duración del ciclo puede ser extendida hasta 28 días (ej. tratamiento de 7 días sin intervalo, comenzando el día 21)
[d] CR de acuerdo al EAC definido como blastos en la médula ósea y ausencia de blastos leucémicos en sangre periférica <5%, recuperación parcial de conteo en sangre periférica (plaquetas ≥ 100 x 10^9/L y recuento absoluto de neutrófilos [ANC] ≥1 x 10^9 L) y resolución de cualquier enfermedad extramedular (Estado de enfermedad extracelular de Ciclo 1).
[e] CRi de acuerdo al EAC definido como como blastos en la médula ósea y ausencia de blastos leucémicos en sangre periférica <5%, recuperación parcial de conteo en sangre periférica (plaquetas <100 x 10^9/L y/o [ANC] <1 x 10^9 L) y resolución de cualquier enfermedad extramedular (Estado de enfermedad extracelular de Ciclo 1).
[f] Tratamiento de 7 días sin intervalo, comenzando el día 21

Modificación de la dosis
Es posible que se requiera la modificación de la dosis de BESPONSA en función de la seguridad y la tolerabilidad individual (ver Advertencias y Precauciones). El manejo de algunas reacciones adversas a los medicamentos puede requerir interrupciones de la dosis y/o reducciones de la dosis o discontinuación permanente de BESPONSA (ver Advertencias y Precauciones, Reacciones Adversas). Si la dosis se reduce debido a la toxicidad relacionada con BESPONSA, la dosis no debe volver a aumentar.

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2502
A.N.M.A.T.

La Tabla 2 y la Tabla 3 muestran las directivas de modificación de dosis para toxicidades hematológicas y no hematológicas, respectivamente. Las dosis de BESPONSA dentro de un ciclo de tratamiento (es decir, días 8 y/o 15) no necesitan ser interrumpidas debido a neutropenia o trombocitopenia, pero se recomiendan interrupciones de dosificación dentro de un ciclo para toxicidades no hematológicas.

Tabla 3: Modificación de la dosis para toxicidades hematológicas

Toxicidades Hematológicas	**Modificación de la dosis**
Antes del tratamiento con BESPONSA si:	
RAN $\geq 1 \times 10^9$/L	Si el RAN disminuye, interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta la recuperación del RAN a $\geq 1 \times 10^9$/L.
Conteo de plaquetas $\geq 50 \times 10^9$/L[a]	Si el conteo de plaquetas disminuye, interrumpir el próximo ciclo de tratamiento hasta la recuperación del conteo de plaquetas a $\geq 50 \times 10^9$/L[a].
RAN $< 1 \times 10^9$/L y/o recuento de plaquetas $< 50 \times 10^9$/L[a]	Si el RAN o el conteo de plaquetas disminuye, interrumpir el próximo ciclo de tratamiento, hasta que alguno de estos eventos ocurran: * El RAN y conteo de plaquetas se recuperen al menos hasta el nivel basal para el ciclo anterior, o
	* El RAN se recupere a $\geq 1 \times 10^9$/L y el conteo de plaquetas se recupere a $\geq 50 \times 10^9$/L[a], o
	* Se considera que la enfermedad estable o mejorada (basada en la evaluación más reciente de la médula ósea) y que la disminución del recuento de plaquetas y RAN se debe a la enfermedad subyacente (no se considera toxicidad relacionada con BESPONSA).

Abreviaturas: RAN=Recuento absoluto de neutrófilos
[a] El conteo de plaquetas utilizado para la dosificación, debe ser independiente de la transfusión de sangre.

Tabla 4: Modificación de la dosis para toxicidades no hematológicas

Toxicidades no hematológicas	**Modificación de la dosis**
VOD/SOS u otra toxicidad hepática severa	Discontinuar el tratamiento permanentemente (ver Advertencias y Precauciones)
Bilirrubina total $> 1.5 \times$ ULN y AST/ALT $> 2.5 \times$ ULN	Interrumpir la dosis hasta recuperación de la bilirrubina total a $\leq 1.5 \times$ ULN *y las* AST/ALT a $\leq 2.5 \times$ ULN antes de cada dosis, salvo que sea a causa del síndrome de Gilbert o hemolisis. Discontinuar permanentemente si la bilirrubina total no se recupera a $\leq 1.5 \times$ ULN o las AST/ALT no se recuperan a $\leq 2.5 \times$ ULN (ver Advertencias y Precauciones).

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
POLIO
2503
A.N.M.A.T.

Reacción relacionada a la infusión	Interrumpir la infusión e instituir el manejo médico adecuado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión, considere suspender la infusión o la administración de esteroides y antihistamínicos. En el caso de reacciones graves o potencialmente mortales a la infusión, suspenda permanentemente el tratamiento (ver Advertencias y Precauciones).
Toxicidad no hematológica de Grado ≥2[a] (relacionado a BESPONSA)	Interrumpir el tratamiento hasta la recuperación a Grado 1 o los niveles previos al tratamiento antes de cada dosis.

Abreviaturas: ALT=Alanina aminotransferasa; AST=aspartato aminotransferasa; ULN=Límite superior de normalidad; VOD/SOS=enfermedad hepática venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal.
[a] Grado de severidad de acuerdo al National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events (NCI CTCAE), versión 3.0

La tabla 5 nuestra las directivas para modificar las dosis, dependiendo de la duración de la interrupción de la dosis, a causa de la toxicidad

Tabla 5: Modificación de la dosis, de acuerdo a la duración de la interrupción de la dosis, a causa de la toxicidad

Duración de la interrupción de la dosis a causa de la toxicidad	**Modificación de la(s) dosis**
<7 días (dentro de un ciclo)	Interrumpir la siguiente dosis (mantener un mínimo de 6 días entre dosis)
≥7 días	Omitir la siguiente dosis dentro del ciclo
≥14 días	Una vez lograda la recuperación, disminuir la dosis un 25% para el ciclo subsecuente. Si se requiere una mayor reducción de la dosis, reducir el número de dosis a 2 por ciclo, para los ciclos subsecuentes. Si la reducción del 25% en la dosis total, seguido de la reducción a 2 veces por ciclo no es tolerada, discontinuar permanentemente el tratamiento
>28 días	Considerar la discontinuación permanente del tratamiento

Instrucciones para su reconstitución, dilución y administración
Utilizar técnicas asépticas apropiadas para los procedimientos de reconstitución y dilución. BESPONSA es sensible a la luz y debe protegerse de la luz ultravioleta durante la reconstitución, dilución y administración.

Reconstitución:

- Calcular la dosis (mg) y el número de frascos ampolla de BESPONSA requeridos.
- Reconstituir cada frasco ampolla de 1 mg, con 4 ml de agua estéril para inyección, para obtener una solución de 0,25 mg/ml de BESPONSA
- Con cuidado, gire el frasco ampolla para ayudar a la disolución. **NO LO AGITE**
- Revisar que la solución reconstituida, este libre de partículas o decoloraciones. La solución reconstituida debe ser clara a ligeramente turbia, incolora, y esencialmente libre de partículas extrañas.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2504
A.N.M.A.T.

- BESPONSA es libre de preservantes bacteriostáticos. La solución reconstituida debe ser utilizada inmediatamente, se puede refrigerar (2-8°C) hasta 4 horas. **PROTEGER DE LA LUZ** y **NO CONGELAR**

Dilución:

- Calcular el volumen requerido de la solución reconstituida, para obtener la dosis de acuerdo a la superficie corporal del paciente. Retirar esa cantidad de lo(s) frasco (s) ampolla (s) usando una jeringa. **PROTEGER DE LA LUZ**. Descartar el contenido reconstituido sobrante de BESPONSA en el frasco ampolla.
- Añadir la solución reconstituida a un contenedor para infusión, que contenga una solución del 0,9% de cloruro de sodio para inyección, y llevar a un volumen nominal de 50 ml. **PROTEGER DE LA LUZ.** Se recomienda utilizar un contenedor para infusión de cloruro de polivinilo (PVC) (que contenga ftalato de di(2-etilhexilo) [DEHP] o no), poliolefin (polipropileno y/o polietileno), o acetato de etileno y vinilo (EVA).
- Con cuidado invierta el contenedor de infusión para mezclar las diluciones. **NO AGITAR**
- La solución diluida, debe ser utilizada inmediatamente o almacenada a temperatura ambiente (20-25°C) o refrigerada (2-8°C) hasta por 3 horas. **PROTEGER DE LA LUZ** y **NO CONGELAR**

Administración:

- Si la solución diluida esta refrigerada (2-8°C), la solución debe dejarse a temperatura ambiente (20-25°C) por aproximadamente 1 hora, antes de su administración
- No se requiere filtrar la solución diluida. Sin embargo, si la solución es filtrada, se recomienda filtros de hechos a base de polietersulfona (PSE), fluoruro de polivinilideno (PVDF) o polisulfona hidrofílica (HPS). No utilizar filtros de nylon o mezcla de ésteres de celulosa (MCE).
- Infundir la solución diluida por 1 hora, a una velocidad de 50mL/h a temperatura ambiente (20-25°C). **PROTEGER DE LA LUZ.** Se recomienda el uso de líneas de infusión de PVC (que contengan DEPH o no), poliolefin (polipropileno y/o polietileno), o polibutadieno.

No mezclar BESPONSA o administrar, como infusión junto a otros productos medicinales.

La tabla 6 muestra los tiempos de almacenamiento y condiciones de reconstitución, dilución y administración de BESPONSA

Tabla 6: Tiempos de almacenamiento y condiciones de reconstitución y dilución de BESPONSA

Solución reconstituida	**Solución diluida**		**Tiempo máximo desde la reconstitución hasta completar la administración**
	Luego de comenzar la dilución	**Administración**	
Usar la solución reconstituida inmediatamente o hasta 4 horas luego de estar refrigerada (2-8°C). **PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR**	Usar la solución diluida inmediatamente o hasta 3 horas luego de estar a temperatura ambiente (20-25°C) o refrigerada (2-8°C). **PROTEGER DE LA LUZ. NO CONGELAR**	Si la solución diluida esta refrigerada (2-8°C), dejar a temperatura ambiente (20-25°C), por 1 hora aproximadamente. Administrar la solución diluida en 1 hora, a una velocidad de 50 mL/h a temperatura ambiente (20-25°C). **PROTEGER DE LA LUZ.**	8 horas

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

PRECAUCIONES Y ADVERTENCIAS
Toxicidad hepática, incluyendo enfermedad hepática venooclusiva/síndrome de obstrucción sinusoidal (VOD/SOS)
LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2505
A.N.M.A.T.

En un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), se reportó hepatotoxicidad grave, con riesgo de vida y algunas veces VOD/SOS fatal, aumentos en las pruebas hepáticas (ver Reacciones Adversas). BESPONSA aumentó el riesgo de VOD/SOS por encima de los regímenes de quimioterapia estándar en esta población de pacientes. Este riesgo fue mayor en pacientes que se sometieron a TCTH después del tratamiento con BESPONSA.

En 23/164 (14%) pacientes, durante o después del tratamiento o después de un TCTH y luego de la finalización del tratamiento, se informó de VOD/SOS. Las pruebas de Grado 3/4 de AST, ALT y bilirrubina total, ocurrieron en 7/160 (4%), 7/161 (4%) y 8/161 (5%) pacientes respectivamente (ver Reacciones Adversas.

Entre los 164 pacientes tratados, se informó VOD/SOS en 5/164 (3%) pacientes durante la terapia de estudio o en el seguimiento sin la intervención de un TCTH. Entre los 79 pacientes que se sometieron a una TCTH posterior (8 de los cuales recibieron terapia de rescate adicional después del tratamiento con BESPONSA antes de proceder a TCTH), VOD/SOS se informó en 18/79 (23%) pacientes. Cinco de los 18 eventos VOD/SOS que ocurrieron después del TCTH fueron fatales.

Se informó de la VOD/SOS hasta 56 días después de la última dosis durante el tratamiento o durante el seguimiento, sin la intervención de un TCTH. El tiempo mediano desde la TCTH hasta la aparición de VOD/SOS fue de 15 días (rango: 3-57 días).

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

Los pacientes que han experimentado VOD/SOS previo o tienen una enfermedad hepática grave en curso (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia regenerativa nodular, hepatitis activa) pueden estar en mayor riesgo de empeoramiento de la enfermedad hepática, incluyendo el desarrollo de VOD/SOS después del tratamiento con BESPONSA.

El TCTH previo, puede estar asociado con un mayor riesgo de VOD/SOS. De los 5 pacientes que experimentaron VOD/SOS durante el tratamiento con BESPONSA pero sin intervención de un TCTH; 2 pacientes también habían recibido un TCTH antes del tratamiento con BESPONSA. Entre los pacientes que se sometieron a TCTH, se informó VOD/SOS, después del TCTH que siguió al tratamiento con BESPONSA, en 5/11 (46%) pacientes que recibieron un TCTH antes y después del tratamiento con BESPONSA, y 13/68 (19%) pacientes que sólo recibieron un TCTH después del tratamiento BESPONSA.

Entre los pacientes que se sometieron a un TCTH, el uso de regímenes de acondicionamiento de TCTH que contienen 2 agentes alquilantes y el último nivel total de bilirrubina ≥ límite superior de normalidad (ULN) antes del seguimiento del TCTH, se asocian significativamente con un mayor riesgo de VOD/SOS después del TCTH. Otros factores que también pueden estar asociados con un mayor riesgo de VOD/SOS después de un TCTH incluyen el aumento de la edad, antecedentes de enfermedad hepática y/o hepatitis antes del tratamiento, lineamientos de terapia de rescate posteriores y un mayor número de ciclos de tratamiento.

Debido al riesgo de VOD/SOS, especialmente después de un TCTH, se debe monitorear de cerca los signos y síntomas de VOD/SOS; estos pueden incluir elevaciones en bilirrubina total, hepatomegalia (que puede ser dolorosa), aumento rápido de peso y ascitis. Vigilar la bilirrubina total puede no identificar a todos los pacientes con riesgo de VOD/SOS. En todos los pacientes, vigile las pruebas hepáticas, incluyendo ALT, AST, bilirrubina total y fosfatasa alcalina, antes y después de cada dosis de BESPONSA. Para los pacientes que desarrollan pruebas hepáticas anormales, se recomienda una vigilancia más frecuente de las pruebas hepáticas y de los signos y síntomas clínicos de la hepatotoxicidad. Para los pacientes que se sometieron a un TCTH, vigile las pruebas hepáticas de cerca durante el primer mes después del TCTH, luego con menos frecuencia, de acuerdo con la práctica médica estándar. La elevación de las pruebas hepáticas puede requerir la interrupción de la dosificación, la reducción de la dosis o la suspensión permanente de BESPONSA (ver Posología y Modo de Administración).

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2506
A.N.M.A.T.

Considere cuidadosamente el beneficio/riesgo antes de administrar BESPONSA a pacientes que han experimentado VOD/SOS previo o pacientes con enfermedad hepática en curso grave (por ejemplo, cirrosis, hiperplasia regenerativa nodular, hepatitis activa). Si estos pacientes son tratados con BESPONSA, vigilar estrechamente los signos y síntomas de VOD/SOS y suspender permanentemente el tratamiento si se observa VOD/SOS (ver Posología y Modo de Administración).

Se debe prestar especial atención cuando se administre BESPONSA a pacientes mayores, que hayan tenido un TCTH previo, que estén en lineamientos tardíos de terapia de rescate, o que tengan antecedentes de hepatopatía y/o hepatitis. En los pacientes que procederán a un TCTH, la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos; un tercer ciclo puede ser considerado para aquellos pacientes que no alcanzan CR o CRi y MRD negativa, después de 2 ciclos (ver Dosis y Administración). Evite el uso de regímenes de acondicionamiento de TCTH que contengan 2 agentes alquilantes.

Discontinuar definitivamente el tratamiento si se produce VOD/SOS (ver Posología y Modo de Administración). Si ocurre VOD/SOS grave, trate según la práctica médica estándar.

Aumento del riesgo de Mortalidad sin recaída Post-trasplante
En un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), hubo una mayor tasa de mortalidad después de un TCTH sin recaída en pacientes que recibieron BESPONSA en comparación con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, dando como resultado una mayor tasa de mortalidad después del TCTH al Día 100 (ver Estudios Clínicos).

En general, 79/164 (48%) pacientes en el grupo BESPONSA y 35/162 (20,4%) pacientes en el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, tenían un seguimiento de TCTH. La tasa de mortalidad post-TCTH fue similar en el grupo BESPONSA y en el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador (51/79 [64,6%] y 23/35 [65,7%], respectivamente). Sin embargo, el día 100 post-mortalidad y post-moralidad sin recaída por TCTH, fueron más altos en el grupo BESPONSA en comparación con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador. La mortalidad después del TCTH en el día 100 fue del 25,3% (IC del 95%: 17,1, 36,4) y 5,7% (IC del 95%: 1,5,21,0) en el grupo BESPONSA en comparación con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente. La tasa de mortalidad post-TCTH sin recaída fue de 32/79 (40,5%) y 8/35 (22,9%) en el grupo BESPONSA en comparación con el grupo elección de quimioterapia por parte del investigador, respectivamente. En el grupo BESPONSA, las causas más comunes de mortalidad post-TCTH sin recaída incluyeron infección y VOD/SOS.

Se debe vigilar de cerca las toxicidades post-TCTH, incluyendo signos y síntomas de infección y VOD/SOS (ver Advertencias y Precauciones). Debido al aumento del riesgo de VOD/SOS que ocurre después de un TCTH, en los pacientes que se someterán a un TCTH, la duración recomendada del tratamiento es de 2 ciclos; un tercer ciclo puede ser considerado para aquellos pacientes que no alcanzan CR o CRi y MRD negativa después de 2 ciclos (ver Dosis y Administración). Evite el uso de regímenes de acondicionamiento HSCT que contengan 2 agentes alquilantes (ver Advertencias y Precauciones).

Mielosupresión/Citopenia
En un estudio clínico aleatorio de BESPONSA en pacientes con LLA recidivante o refractaria (Estudio 1), se reportó neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, neutropenia febril, linfopenia y pancitopenia, algunos potencialmente mortales (ver Reacciones Adversas).

Se reportó trombocitopenia y neutropenia en 83/164 (51%) y 81/164 (49%) pacientes respectivamente. Se reportó trombocitopenia y neutropenia de Grado 3 en 23/164 (14%) pacientes y 33/164 (20%) pacientes respectivamente. Se reportó trombocitopenia y neutropenia de Grado 4 en 46/164 (28%) pacientes y 45/164 (27%) pacientes respectivamente. La neutropenia febril, que puede poner en riesgo la vida, se informó en 43/164 (26%) pacientes.

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2507
A.N.M.A.T.

En algunos pacientes se reportaron complicaciones asociadas con neutropenia y trombocitopenia (incluidas infecciones y hemorragias/eventos hemorrágicos, respectivamente) (ver Reacciones Adversas).

Las infecciones, incluidas infecciones graves, algunas de las cuales pueden poner en riesgo la vida o ser fatales, se informaron en 79/164 (48%) pacientes. Las infecciones fatales, incluyendo neumonía, sepsis neutropénica, sepsis, shock séptico y sepsis pseudomonal, fueron reportadas en 8/164 (5%) pacientes. Se reportaron infecciones bacterianas, virales y fúngicas.

En 54/164 pacientes (33%) se reportaron hemorragias/eventos hemorrágicos, en su mayoría de gravedad leve. En 8/164 (5%) pacientes se reportó hemorragia de Grado 3/4. Se reportó un episodio hemorrágico de grado 5 (hemorragia intraabdominal) en 1/164 pacientes (1%). El episodio hemorrágico más frecuente fue la epistaxis que se informó en 24/164 (15%) pacientes.

Vigilar los recuentos sanguíneos completos antes de cada dosis de BESPONSA y vigilar los signos y síntomas de infección, sangrado/hemorragia u otros efectos de la mielosupresión durante el tratamiento con BESPONSA. Según sea apropiado, administre antibióticos profilácticos e implemente pruebas de vigilancia durante y después del tratamiento con BESPONSA. El manejo de infecciones graves, sangrado/hemorragia u otros efectos de mielosupresión, incluyendo neutropenia severa o trombocitopenia, pueden requerir interrupción de la dosis, reducción de dosis o discontinuación permanente de BESPONSA (ver Posología y Modo de Administración).

Reacciones relacionadas a la infusión

En un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), se reportaron reacciones relacionadas con la infusión, todas ellas de Grado 2 en gravedad, en 4/164 pacientes (2%) (ver Reacciones Adversas). Estas reacciones relacionadas con la infusión generalmente se produjeron poco después de finalizar la infusión de BESPONSA y se resolvieron.

Se recomienda la premedicación con un corticosteroide, antipirético y antihistamínico antes de la administración (ver Posología y Modo de Administración). Vigile a los pacientes de cerca durante y por lo menos 1 hora después de la finalización de la infusión en caso de un posible inicio de reacciones relacionadas con la infusión, incluídos síntomas tales como fiebre, escalofríos, o problemas respiratorios. Si se produce una reacción relacionada con la infusión, interrumpa la infusión e instaure el manejo médico apropiado. Dependiendo de la gravedad de la reacción relacionada con la infusión, considere suspender la infusión o administrar esteroides y antihistamínicos. En caso de reacciones graves o potencialmente mortales, suspenda permanentemente BESPONSA (ver Posología y Modo de Administración).

Síndrome de lisis tumoral

En un estudio clínico aleatorio de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), se reportó en 4/164 pacientes (2%) Síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede poner en riesgo la vida o ser fatal (ver Reacciones Adversas). SLT de Grado 3/4 se reportó en 3/164 pacientes (2%). El SLT ocurrió poco después de finalizar la infusión de BESPONSA y se resolvió con el manejo médico. Vigile los signos y síntomas de SLT y trate según la práctica médica estándar.

Prolongación del intervalo QT

En un estudio clínico aleatorizado en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), se midieron aumentos en el intervalo QT, corregido para la frecuencia cardíaca utilizando la fórmula de Fridericia (QTcF), de ≥ 60 msec respecto al valor basal en 4/162 (3%) pacientes. Ningún paciente tenía valores QTcF> 500 mseg (ver Farmacología Clínica). La prolongación del intervalo QT de Grado 2 se informó en 2/164 pacientes (1%). No se informó la prolongación del intervalo QT Grado ≥3 o los eventos de Torsade de Pointes ver Reacciones Adversas).

BESPONSA debe administrarse con precaución en pacientes con antecedentes o predisposición a la prolongación del intervalo QT, que estén tomando medicamentos que se sabe prolongan el intervalo QT y en pacientes con alteraciones electrolíticas (ver Interacciones medicamentosas). Los electrocardiogramas (ECG) y los electrolitos deben obtenerse antes del inicio del tratamiento y ser vigilados periódicamente durante el tratamiento (ver Farmacología Clínica).

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2508
A.N.M.A.T.

Toxicidad Embriofetal
No hay datos en mujeres embarazadas en tratamiento con BESPONSA. Basado en hallazgos de seguridad no clínicos, BESPONSA puede causar daño embrio-fetal (ver Toxicología No Clínica).

Asesorar a las mujeres en edad fértil para evitar quedar embarazadas mientras reciben BESPONSA (ver Uso en Poblaciones Específicas). Las mujeres embarazadas, las pacientes que quedan embarazadas mientras reciben BESPONSA, o los pacientes masculinos en parejas con mujeres embarazadas, deben ser informados del riesgo potencial para el feto (ver Uso en Poblaciones Específicas). Informe a las mujeres que deben ponerse en contacto con su médico si quedan embarazadas o si se sospecha de embarazo durante el tratamiento con BESPONSA.

CARCINOGÉNESIS, MUTAGÉNESIS, DETERIORO DE LA FERTILIDAD
No se han realizado estudios formales de carcinogenicidad con inotuzumab ozogamicina. En los estudios de toxicidad, las ratas se dosificaron semanalmente durante 4 o 26 semanas con inotuzumab ozogamicina a dosis de hasta 4,07 mg/m^2/semana y 0,727 mg/m^2/semana, respectivamente. Después de 4 o 26 semanas de dosificación, las ratas desarrollaron hiperplasia de células ovales, focos celulares alterados y adenomas hepatocelulares en el hígado a ≥0,073 mg/m^2/semana (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC). En 1 mono, se detectó un foco de alteración hepatocelular a 0,732 mg/m^2/semana (aproximadamente 3,1 veces la exposición clínica humana basada en el ABC) al final del período de dosificación de 26 semanas. La relevancia de estos hallazgos animales para los seres humanos es incierta.
Inotuzumab ozogamicina fue clastogénico *in vivo* en la médula ósea de ratones machos que recibieron dosis únicas ≥1,14 mg/m^2. Esto es consistente con la conocida inducción de roturas de ADN por la caliqueamicina y otros antibióticos antitumorales de enediyne. Inotuzumab ozogamicina no fue mutagénico en un ensayo de mutación reversa bacteriana *in vitro* (Ames) cuando se probó hasta la dosis máxima posible.

Principalmente, en los estudios de toxicidad de dosis repetidas de 4 semanas en ratas y monos, se observaron pesos ováricos y uterinos disminuidos a 4,07 o ≥ 0,36 mg/m^2/semana, respectivamente (aproximadamente 21 y 0,9 veces la exposición clínica humana basada en el ABC, respectivamente); y atrofia ovárica, uterina, vaginal y/o mamaria, se observó a 4,07 o ≥ 0,732 mg/m^2/semana, respectivamente (aproximadamente 21 y 3,1 veces la exposición clínica humana basada en el ABC, respectivamente). Los hallazgos en tejidos reproductores femeninos de rata y mono fueron parcialmente reversibles después de un periodo sin dosificación de 4 semanas. En un estudio de fertilidad en ratas hembra, no hubo efectos sobre los ciclos estrales ni el rendimiento de apareamiento hasta la dosis más alta de 0,109 mg/m^2/día (aproximadamente 2,3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC). Sin embargo, la administración de 0.109 mg/m^2/día de inotuzumab ozogamicina resultó en un aumento de la mortalidad fetal embrionaria.

No se han realizado estudios de fertilidad masculina con inotuzumab ozogamicina, sin embargo, en estudios de toxicidad de dosis repetidas de 4 y 26 semanas en ratas, los pesos testiculares disminuidos, ocurrieron a ≥0,073 mg/m^2/semana (aproximadamente 0,3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC) y se correlacionó con degeneración testicular e hipospermia, asociada a dosis ≥0,073 mg/m^2/semana y atrofia vesicular prostática y seminal a 4,07 mg/m^2/semana (aproximadamente 0,3 y 21 veces la exposición clínica humana basada en el ABC), respectivamente. Los hallazgos en los tejidos reproductores masculinos de rata fueron parcialmente reversibles después de un período sin dosificación de 4 semanas. No se identificó el nivel del efecto adverso no observable (NOAEL) para los efectos en los órganos reproductores masculinos, que se observaron en ≥0,073 mg/m^2/ semana en ratas.

USO EN POBLACIONES ESPECIALES

Embarazo
Resumen del riesgo
No hay datos en mujeres embarazadas que usen BESPONSA.
Basado en hallazgos de seguridad no clínicos (ver Farmacología Clínica), BESPONSA puede causar daño embrio-fetal cuando se administra a una mujer embarazada. En los estudios de desarrollo

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2509
A.N.M.A.T.

embrio-fetal de rata, la inotuzumab ozogamicina causó toxicidad embrio-fetal no adversa en exposiciones maternas que fueron ≥ 0,4 veces la exposición clínica humana basada en el área bajo la curva de tiempo de concentración (ABC) a la dosis humana recomendada.

Se debe advertir a las mujeres en edad fértil, que eviten quedar embarazadas mientras reciben BESPONSA. Advertir a las mujeres embarazadas; o a los pacientes masculinos en tratamiento que estén en pareja con mujeres embarazadas; del riesgo potencial para el feto. Se desconoce el riesgo estimado de antecedentes de defectos congénitos y abortos espontáneos para la población indicada. En la población general de EE. UU., El riesgo de antecedentes de defectos congénitos es de 2% 4% y el riesgo de aborto espontáneo es de 15% 20% en embarazos clínicamente reconocidos.

Datos

Datos de animales

En un estudio de fertilidad y desarrollo embrionario temprano en ratas hembra, la inotuzumab ozogamicina se administró por vía intravenosa diariamente durante 2 semanas antes del apareamiento y hasta el día 7 del embarazo, lo que resultó en mortalidad embrio-fetal en presencia de una ligera toxicidad materna a dosis de 0,109 mg/m^2/día con exposiciones sistémicas maternas (aproximadamente 2,3 veces la exposición clínica humana basada en el ABC).

En los estudios de desarrollo fetal embrionario en ratas y conejos, los animales preñados recibieron dosis intravenosas diarias de hasta 0,109 mg/m^2/día o 0,145 mg/m^2/día, respectivamente, durante el período de organogénesis. La dosis tóxica materna de 0,109 mg/m^2/día fue fetotóxica en ratas, lo que resultó en un retraso en el crecimiento fetal, como lo demuestran la disminución de los pesos fetales y el retraso de la osificación esquelética. Un leve retraso del crecimiento fetal en ratas también se observó a 0,036 mg/m^2/día (aproximadamente 0,4 veces la exposición clínica humana basada en el ABC). A una dosis de 0.145 mg/m^2/día en conejos, no hubo efectos en el desarrollo fetal embrionario.

Lactancia

Resumen del riesgo

No existen datos sobre la presencia de la inotuzumab ozogamicina o sus metabolitos en la leche humana, los efectos sobre el lactante amamantado o los efectos sobre la producción de leche. No se puede excluir un riesgo para el recién nacido/lactante. Debido a la posibilidad de reacciones adversas en lactantes amamantados, las mujeres no deben amamantar durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 2 meses después de la dosis final.

Los beneficios para el desarrollo y la salud de la lactancia materna deben ser considerados junto con la necesidad clínica de la madre de BESPONSA y cualquier efecto adverso potencial en el niño amamantado de BESPONSA o de la condición materna subyacente.

Hombres y mujeres con potencial reproductivo

Anticoncepción

Mujeres

La inotuzumab ozogamicina es genotóxica y puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (vea Advertencias y Precauciones, Uso en Poblaciones Específicas, Toxicología No Clínica).

Se debe avisar a las mujeres en edad fértil, que eviten quedar embarazadas mientras reciben inotuzumab ozogamicina. Avisar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 8 meses después de la última dosis.

Hombres

Debido al potencial genotóxico, avise a los hombres en parejas con mujeres potencialmente fértiles, que utilicen anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BESPONSA y durante al menos 5 meses después de la última dosis (ver Toxicología No Clínica).

Esterilidad

Mujeres

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2510
A.N.M.A.T.

Basándose en los hallazgos no clínicos de seguridad, la fertilidad femenina puede verse comprometida por el tratamiento con BESPONSA (ver Toxicología No Clínica).

Hombres
Basándose en los hallazgos no clínicos de seguridad, la fertilidad masculina puede verse comprometida por el tratamiento con BESPONSA (ver Toxicología No Clínica).

Uso pediátrico
La seguridad y eficacia de BESPONSA en la población pediátrica (<18 años), no se ha establecido

Uso geriátrico
Basado en un análisis farmacocinético de población en 765 pacientes, no se requiere un ajuste de la dosis inicial basándose en la edad (ver Farmacología Clínica).
En un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA para el tratamiento de pacientes con LLA (Estudio 1), 30/164 (18%) de los pacientes tratados con BESPONSA tenían ≥65 años de edad. Aunque no se observaron diferencias generales en la seguridad y la eficacia (CR/CRi y supervivencia global [OS]) de BESPONSA entre los pacientes <65 y ≥ 65 años de edad, el aumento de la edad también puede estar asociado con un mayor riesgo de VOD/SOS después de un TCTH (vea Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia Hepática
No se requiere ajuste de la dosis inicial cuando se administra BESPONSA a pacientes con insuficiencia hepática definida por la bilirrubina total ≤1,5 x ULN y AST/ALT ≤2,5 x ULN (ver Farmacología Clínica).

Hay información limitada de seguridad disponible en pacientes con insuficiencia hepática definida por la bilirrubina total >1,5 × ULN y AST/ALT> 2,5 × LSN antes de la dosificación. Interrumpa la dosificación hasta la recuperación de la bilirrubina total a ≤1,5 x ULN y AST/ALT a ≤2,5 x LSN antes de cada dosis, a menos que se deba al síndrome de Gilbert o la hemólisis. Discontinue definitivamente el tratamiento si la bilirrubina total no se recupera a ≤1,5 × ULN o AST/ALT a ≤2,5 × LSN (ver Posología y Modo de Administración, Advertencias y Precauciones).

Insuficiencia Renal
No se requiere ajuste de la dosis inicial cuando se administra BESPONSA a pacientes con insuficiencia renal leve, moderada o grave (clearance de creatinina [CLcr] 60-89 mL/min, 30-59 mL/min, o 15-29 mL/min, respectivamente) (ver Farmacología Clínica). La seguridad y eficacia de la inotuzumab ozogamicina no se han estudiado en pacientes con enfermedad renal en etapa terminal.

INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS
No se han realizado estudios clínicos de interacción con BESPONSA (ver Farmacología Clínica).
En un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria (Estudio 1), se observó intervalo QT prolongado con la inotuzumab ozogamicina (ver Advertencias y Precauciones, Farmacología Clínica). Por lo tanto, se debe considerar cuidadosamente el uso concomitante de BESPONSA con medicamentos que se sabe que prolongan el intervalo QT o que pueden inducir Torsades de Pointes. Controle el intervalo QT en caso de combinaciones de dichos medicamentos (ver Advertencias y Precauciones).

REACCIONES ADVERSAS
Las siguientes reacciones adversas, incluyendo las recomendaciones para su manejo apropiado, se discuten con más detalle en esta sección:

- Hepatotoxicidad, incluida la VOD/SOS (ver Advertencias y Precauciones)
- Aumento del riesgo de mortalidad sin recaída post-trasplante (ver Advertencias y Precauciones)
- Mielosupresión/citopenias (ver Advertencias y Precauciones)
- Reacciones relacionadas con la infusión (ver Advertencias y Precauciones)
- Síndrome de lisis tumoral (ver Advertencias y Precauciones)
- Prolongación del intervalo QT (ver Advertencias y Precauciones)

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2511
A.N.M.A.T.

Experiencia en estudios clínicos

Debido a que los ensayos clínicos se llevan a cabo en condiciones muy diversas, las tasas de reacciones adversas observadas en los ensayos clínicos de un fármaco no pueden compararse directamente con las tasas en los ensayos clínicos de otro fármaco y pueden no reflejar las tasas observadas en la práctica.

Las reacciones adversas descritas en esta sección reflejan la exposición a BESPONSA en 164 pacientes con LLA reincidente o refractaria que participaron en un estudio clínico aleatorizado de BESPONSA versus la elección de quimioterapia por el investigador (fludarabina + citarabina + factor estimulante de colonias de granulocitos [FLAG], mitoxantrona + citarabina [MXN/Ara-C], o dosis altas de citarabina [HIDAC]) (Estudio 1) (ver Estudios Clínicos).

De los 164 pacientes que recibieron BESPONSA, la mediana de edad fue de 47 años (rango: 18-78 años), 56% eran varones, 68% habían recibido 1 régimen de tratamiento previo para LLA, 31% habían recibido 2 regímenes previos de LLA, 68 % eran caucásicos, 19% asiáticos y 2% negros.

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

En los pacientes que recibieron la elección de quimioterapia por el investigador, la duración media del tratamiento fue de 0,9 semanas (rango: 0,1-15,6 semanas), con una mediana de 1 ciclo de tratamiento iniciado en cada paciente.

En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas más comunes (≥ 20%) fueron trombocitopenia, neutropenia, infección, anemia, leucopenia, fatiga, hemorragia, pirexia, náuseas, cefaleas, neutropenia febril, aumento de las transaminasas, dolor abdominal, aumento de la gamma glutamiltransferasa e hiperbilirrubinemia.

En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas graves más comunes (≥2%) fueron infección, neutropenia febril, hemorragia, dolor abdominal, pirexia, VOD/SOS y fatiga.

En los pacientes que recibieron BESPONSA, las reacciones adversas más comunes (≥ 2%) notificadas como causa de interrupción definitiva fueron infección (6%), trombocitopenia (2%), hiperbilirrubinemia (2%), transaminasas aumentadas (2%) y hemorragia (2%); las reacciones adversas más frecuentes (≥ 5%) notificadas como causa de la interrupción de la dosificación fueron neutropenia (17%), infección (10%), trombocitopenia (10%), transaminasas aumentadas (6%) y neutropenia febril (5%) ; y las reacciones adversas más comunes (≥1%) notificadas como causa de la reducción de dosis fueron neutropenia (1%), trombocitopenia (1%) y transaminasas aumentadas (1%).

La tabla 7 muestra las reacciones adversas, reportadas con una incidencia ≥10%, en pacientes con LLA refractaria o con recaída, que recibieron BESPONSA o que recibieron la elección de quimioterapia por el investigador (solo se incluyen las reacciones adversas con incidencia ≥10% en el grupo BESPONSA)

Tabla 7: Reacciones adversas en pacientes con LLA precursora de células B refractaria o con recaída, que recibieron BESPONSA o la elección de quimioterapia por el investigador (FLAG,MXN/Ara-C, o HIDAC)

Clasificación por Organos y sistemas	**BESPONSA (N=164)**		**FLAG, MXN/Ara-C, o HIDAC (N=143[b])**	
Reacciones Adversas	**Todos los grados**	**Grade ≥3**	**Todos los grados**	**Grade ≥3**
	%	%	%	%
Infecciones e Infestaciones				
Infección[c]	48	28	76	54
Trastornos linfáticos y de la sangre				
Trombocitopenia[d]	51	42	61	59

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2572
A.N.M.A.T.

Neutropenia[e]	49	48	45	43
Anemia[f]	36	24	59	47
Leucopenia[g]	35	33	43	42
Neutropenia febril	26	26	53	53
Linfopenia[h]	18	16	27	26
Trastornos del Metabolismo y la Nutrición				
Disminución del apetito	12	1	13	2
Trastornos del Sistema Nervioso				
Cefalea[i]	28	2	27	1
Trastornos vasculares				
Hemorragia[j]	33	5	28	5
Trastornos Gastrointestinales				
Nausea	31	2	46	0
Dolor abdominal [k]	23	3	23	1
Diarrea	17	1	38	1
Constipación	16	0	24	0
Vómitos	15	1	24	0
Estomatitis[l]	13	2	26	3
Trastornos Hepatobiliares				
Hiperbilirubinemia	21	5	17	6
Trastornos generales y del sitio de administración				
Fatiga[m]	35	5	25	3
Pirexia	32	3	42	6
Escalofríos	11	0	11	0
Investigaciones				
Aumento de transaminasas [n]	26	7	13	5
Aumento de Gamma-glutamiltransferasa	21	10	8	4
Aumento de fosfatasa alcalina	13	2	7	0

[a] Solo se incluyeron las reacciones adversas con incidencia ≥10% en el grupo BESPONSA
[b] 19 pacientes aleatorizados para FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC, no recibieron tratamiento
[c] La infección incluye cualquier término preferido de BESPONSA que se haya encontrado en las Infecciones e Infestaciones de la Clasificación de Órganos de Sistemas.
[d] Trombocitopenia incluye los siguientes términos preferidos: Conteo de plaquetas disminuido y trombocitopenia
[e] Neutropenia incluye los siguientes términos preferidos: Neutropenia y el recuento de neutrófilos disminuido.
[f] La anemia incluye los siguientes términos preferidos: Anemia y hemoglobina disminuida.
[g] La leucopenia incluye los siguientes términos preferidos reportados: Leucopenia, monocitopenia y recuento de leucocitos disminuidos.

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 2513 A.N.M.A.T.

[h] La linfopenia incluye los siguientes términos preferidos: Disminución del recuento de linfocitos B, disminución del número de linfocitos y linfopenia.
[i] La cefalea incluye los siguientes términos preferidos: cefalea, migraña y cefalea sinusal.
[j] La hemorragia incluye los siguientes término preferidos para BESPONSA, de acuerdo al Estándar MedDRA Query (angosto) para términos de hemorragia (sin incluir términos de laboratorio), dando como resultado los siguientes términos preferidos: Hemorragia conjuntival, contusión, equimosis, epistaxis, sangrado de párpados, hemorragia gastrointestinal, gastritis hemorrágica, hemorragia gingival, hematemesis, hematoquecia, hemotímpano, hematuria, hemorragia intracraneal, hemorragia subcutánea, hemorragia hemorroidal, hemorragia intraabdominal, hemorragia labial, hemorragia del tracto gastrointestinal bajo, hemorragia mesentérica, metrorragia, hemorragia bucal, hemorragia muscular, hematoma de la mucosa oral, petequias, hematoma post-operatorio, hemorragia rectal, shock hemorrágico, hematoma subcutáneo, hematoma subdural, hemorragia del tracto gastrointestinal superior y hemorragia vaginal.
[k] El dolor abdominal incluye los siguientes términos preferidos: dolor abdominal, dolor abdominal inferior, dolor abdominal superior, sensibilidad abdominal, dolor esofágico y dolor hepático.
[l] La estomatitis incluye los siguientes términos preferidos: úlcera aftosa, inflamación mucosa, ulceración bucal, dolor oral, dolor orofaríngeo y estomatitis.
[m] La fatiga incluye los siguientes término preferidos: astenia y fatiga
[n] Las transaminasas aumentadas incluyen los siguientes términos preferidos: Aspartato aminotransferasa aumentada, alanina aminotransferasa aumentada, lesión hepatocelular e hipertransaminasemia.

Otras reacciones adversas (todos los grados) notificadas en <10% de los pacientes tratados con BESPONSA incluyeron:

- Trastornos de la sangre y del sistema linfático: pancitopenia (2%, incluye los siguientes términos preferidos: fallo de la médula ósea, aplasia febril de la médula ósea y pancitopenia)
- Trastornos del metabolismo y de la nutrición: hiperuricemia (4%), síndrome de lisis tumoral (2%) (ver Advertencias y Precauciones)
- Trastornos gastrointestinales: distensión abdominal (6%), ascitis (4%)
- Trastornos hepatobiliares: VOD/SOS (3% pre TCTH; que incluye 1 paciente adicional con VOD/SOS que ocurrió al día 56 sin intervención del TCTH (ver Advertencias y Precauciones)
- Investigaciones: aumento de la lipasa (9%), aumento de la amilasa (5%), QT prolongado en electrocardiograma (1%) (ver Advertencias y Precauciones)
- Complicaciones de lesiones, envenenamiento y procedimientos: reacción relacionada con la infusión (2%; incluye los siguientes términos preferidos: hipersensibilidad y reacción relacionada con la infusión) (ver Advertencias y Precauciones)

La tabla 8 muestra las anormalidades de laboratorio clínicamente importantes, en pacientes con LLA con recaída o refractaria, que recibieron BESPONSA o la elección de quimioterapia por el investigador.

Tabla 8: Anormalidades de laboratorio en pacientes con LLA con recaída o refractaria que recibieron BESPONSA o la elección de quimioterapia por el investigador (FLAG, MXN/Ara-C o HIDAC)

		BESPONSA			**FLAG, MXN/Ara-C, o HIDAC**	
		Todos los grados	**Grado 3/4**		**Todos los grados**	**Grado 3/4**
Anormalidad de laboratorio	**N**	**%**	**%**	**N**	**%**	**%**
Hematología						
Disminución del conteo de plaquetas	161	98	76	142	100	99

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2514
A.N.M.A.T.

Disminución de hemoglobina	161	94	40	142	100	70
Disminución de leucocitos	161	95	82	142	99	98
Disminución conteo de neutrófilos	160	94	86	130	93	88
Disminución de linfocitos (absolutos)	160	93	71	127	97	91
Química						
Aumento GGT	148	67	18	111	68	17
Aumento AST	160	71	4	134	38	4
Aumento ALP	158	57	1	133	52	3
Aumento ALT	161	49	4	137	46	4
Aumento de bilirrubina en sangre	161	36	5	138	35	6
Aumento de 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 anomalías de laboratorio según NCI CTCAE 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=Gama-glutamil transferasa; HIDAC=Dosis alta de citarabina; MXN/Ara-C=Mitoxantrona + citarabina; N=Número de pacientes; NCI CTCAE: Criterio Común de Toxicidad para Reacciones Adversas del Instituto del Cáncer Nacional.

Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad.
En estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria, se evaluó la inmunogenicidad de BESPONSA utilizando un inmunoensayo basado en electroquimioluminiscencia (ECL) para analizar los anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina. Para los pacientes cuyos sueros dieron positivo para los anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina, se realizó un ensayo de luminiscencia basado en células para detectar anticuerpos neutralizantes.
En estudios clínicos de BESPONSA en pacientes con LLA reincidente o refractaria, 7/236 (3%) pacientes dieron positivo para anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina. Ningún paciente resultó positivo para neutralizar los anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina. En los pacientes que dieron positivo para los anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina, la presencia de anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina no afectó la depuración después del tratamiento con BESPONSA.
La detección de anticuerpos anti-inotuzumab ozogamicina depende en gran medida de la sensibilidad y especificidad del ensayo. La incidencia de la positividad del anticuerpo (incluyendo el anticuerpo neutralizante) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluyendo la metodología del ensayo, las concentraciones de fármacos en circulación, el manejo de la muestra, el momento de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra inotuzumab ozogamicina con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2515
A.N.M.A.T.

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° ...

Elaboración y acondicionamiento primario:
Wyeth Pharmaceuticals, Division de Wyeth Holdings LLC, subsidiaria de Pfizer Inc, 401 North Middletown Road, Pearl River, Nueva York 10965, Estados Unidos de América.

Acondicionamiento secundario:
Pharmacia and Upjohn Company, 7000 Portage Road, Kalamazoo, Michigan 49001, Estados Unidos de América.

Importado por:
PFIZER S.R.L.
Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.
Directora Técnica: Sandra Beatriz Maza, Farmacéutica.

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 31/Marzo/2015

Para mayor información respecto al producto, comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

LLD_Arg_USPIv14.0_31Mar2015_v1

María Cecilia Lezcano
Co-Directora Técnica
Apoderada Legal
Pfizer S.R.L.

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87290589-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

Referencia: Prospecto BESPONSA

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 22 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 16:22:32 -03:00

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2019.09.25 16:22:33 -03:00

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO
2560
A.N.M.A.T.

PROYECTO DE PROSPECTO - Información para el paciente

BESPONSA
INOTUZUMAB OZOGAMICINA 1 mg
Polvo Liofilizado
para solución para infusión

Venta bajo receta archivada — Industria Estadounidense

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

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 experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
- - Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto.
-

"Este medicamento ha sido prescripto sólo para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas".

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) recidivante o refractaria de células B precursoras.

ANTES DE USAR BESPONSA
No tome BESPONSA SI:

- Es alérgico a inotuzumab ozogamicina o a alguno de los demás componentes de este medicamento.
- Ha padecido anteriormente enfermedad venoclusiva grave confirmada (una afección en la cual los vasos sanguíneos del hígado se dañan y se bloquean por coágulos sanguíneos) o padece enfermedad venoclusiva en la actualidad.
- 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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

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

- Tiene antecedentes de problemas o enfermedades del hígado, o si tiene signos y síntomas de una enfermedad grave llamada enfermedad venoclusiva hepática, una afección en la que los vasos sanguíneos del hígado se dañan y se bloquean por coágulos de sangre. La enfermedad venoclusiva puede ser mortal y está relacionada con un rápido aumento de peso, dolor en el lado superior derecho del abdomen (tripa), 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 hemorragias 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 cardiaco), 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 cardiacos 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 periodo de 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 cardiacos 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.

Niños y adolescentes
BESPONSA no se debe utilizar en niños y adolescentes menores de 18 años de edad, ya que no hay datos disponibles en esta población.

Otros medicamentos y BESPONSA

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2562
A.N.M.A.T.

Informe a su médico si 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 quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción

Evite quedarse embarazada o concebir un hijo. 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 se 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 administra BESPONSA

- 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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2563
A.N.M.A.T.

Antes del tratamiento con BESPONSA, 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, se le pueden administrar 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 cardiaco), riñón (por ejemplo, disminución de la orina, sangre en la orina), y nervios y músculos (por ejemplo, espasmos musculares, debilidad, calambres).

Posibles efectos adversos

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 tiene 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 sección 2); 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 cardiaco), 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 sección 2); los signos y síntomas incluyen un cambio en la actividad eléctrica del corazón que puede producir ritmos cardiacos 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

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Dirección de Evaluación de Medicamentos FOLIO 2564 A.N.M.A.T.

- 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 cardiaco (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

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° ...

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

Acondicionamiento secundario:

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

Dirección de Evaluación de Medicamentos
FOLIO 2565
A.N.M.A.T.

Pharmacia and Upjohn Company, 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: Sandra B. Maza, Farmacéutica.

Para mayor información respecto al producto comunicarse al teléfono (011) 4788-7000

"Ante cualquier inconveniente con el producto el paciente puede llenar la ficha que está en la página web de la ANMAT: htpp://
www.anmat.gov.ar/farmacovigilancia/Notificar.asp
o llamar a ANMAT responde 0800-333-1234"

Fecha última revisión: .../.../...
LPD: 31/Marzo/2015

PFIZER S.R.L.
M. CECILIA LEZCANO
CO-DIRECTORA TECNICA
APODERADA LEGAL

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2019 - Año de la Exportación

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número: IF-2019-87290050-APN-DECBR#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 25 de Septiembre de 2019

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
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:21:39 -03'00'

Patricia Ines Aprea
Jefe I
Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
DN: cn=GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE, c=AR, o=SECRETARIA DE GOBIERNO DE MODERNIZACION, ou=SECRETARIA DE MODERNIZACION ADMINISTRATIVA, serialNumber=CUIT 30715117564
Date: 2019.09.25 16:21:39 -03'00'

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

CERTIFICADO DE INSCRIPCIÓN EN EL REGISTRO DE ESPECIALIDADES MEDICINALES (REM)

CERTIFICADO Nº 59185

La Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica (ANMAT), certifica que se autoriza la inscripción en el Registro de Especialidades Medicinales (REM), de un nuevo producto con los siguientes datos identificatorios característicos:

1. **DATOS DE LA EMPRESA TITULAR DEL CERTIFICADO**

   Razón social: PFIZER S.R.L.

2. **DATOS DE LA ESPECIALIDAD MEDICINAL**

   Nombre comercial: BESPONSA

   Nombre genérico: INOTUZUMAB OZOGAMICINA

   Concentración: 25 mg/ml

   Forma farmacéutica: polvo liofilizado

   Formula cuali-cuantitativa por unidad de forma farmacéutica porcentual:

INGREDIENTE ACTIVO FARMACEUTICO (NOMBRE COMUN)	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
INOTUZUMAB OZOGAMICINA	1	mg

IF-2020-25951483-APN-DGA#ANMAT

EXCIPIENTES	CONTENIDO	UNIDAD DE MEDIDA
TROMETAMINA	10	mg
SACAROSA	200	mg
POLISORBATO 80	0,4	mg
CLORURO DE SODIO	2,4	mg

Origen y fuente del/de los Ingrediente/s farmacéutico/s Activo/s

BIOTECNOLOGICO

Envase primario: 1 frasco ampolla de vidrio de borosilicato de tipo I con polv liofilizado.

Presentaciones: un frasco ampolla con polvo liofilizado.

Periodo de vida útil: 24 (VEINTICUATRO) MESES

Forma de conservación: Sin reconstituir: Conservar en heladera, entre 2ºC 8ºC. No congelar. Conservar en el envase original para proteger medicamento de la luz. Producto reconstituido: Usar la solución reconstituid inmediatamente o hasta 4 horas luego de estar refrigerada (2ºC-8ºC). Proteg de la luz. No congelar.

Condición de expendio: VENTA BAJO RECETA ARCHIVADA

Vía de administración: intravenosa

Indicación /es terapéuticas autorizadas: Está indicado para el tratamier de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) recidivante o refractaria de células precursoras.

3. DATOS DEL/DE LOS ELABORADOR/ES AUTORIZADO/S

- WYETH PHARMACEUTICALS DIVISION OF WYETH HOLDINGS LLC, A SUBSIDIARY OF PFIZER INC., 401 NORTH MIDDLETOWN ROAD, PEARL RIVER, NUEVA YORK 10965, ESTADOS UNIDOS. Elaboración de principio activo, del producto terminado hasta la etapa de acondicionamiento primario y control de calidad en origen.
- PHARMACIA & UPJOHN COMPANY, 7000 PORTAGE ROAD, KALAMAZOO MICHIGAN 49001, ESTADOS UNIDOS. Elaboración del producto terminado únicamente para la etapa de acondicionamiento secundario.

3.1 NOMBRE Y DIRECCION DEL RESPONSABLE DE LA SOLICITUD DE AUTORIZACION DE COMERCIALIZACIÒN, IMPORTACION EN LA ARGENTINA Y DEL CONTROL DEL PRODUCTO TERMINADO UNA VEZ IMPORTADO Y DEL ALMACENAMIENTO.

- PFIZER S.R.L., Carlos Berg 3669, Ciudad Autónoma de Buenos Aires, Argentina.

El presente certificado tendrá una validez de 5 (CINCO) años a partir de la fecha de la disposición autorizante.

Expediente N: 1-47-1110-1052-17-8

1262 09 MAR 2020

Farm. Manuel R. Limeres
Administrador Nacional
A.N.M.A.T.

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Ref: Otorgamiento de troquel

PFIZER S.R.L.
Dirección Técnica

Atento lo solicitado, esta Dirección informa que el número de troquel que se otorgó al producto BESPONSA / INOTUZUMAB OZOGAMICINA, Certificado N° 59.185, de acuerdo con el siguiente detalle, es:

Forma farmacéutica	Concentración	Número de troquel
POLVO LIOFILIZADO	25 MG / ML	660313

DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA
DEPARTAMENTO DE INTEGRACIÓN DE INFORMACIÓN REGISTRAL
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 12 de marzo de 2020
fes

Bioq. Claudia A. Barraro
Jefa de Departamento de Integración
de Información Registral
Dirección de Gestión de Información Técnica

anmat
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Ministerio de Salud
Presidencia de la Nación

Ref: Otorgamiento de troquel

PFIZER S.R.L.
Dirección Técnica

Atento lo solicitado, esta Dirección informa que el número de troquel que se otorgó al producto BESPONSA / INOTUZUMAB OZOGAMICINA, Certificado N° 59.185, de acuerdo con el siguiente detalle, es:

Forma farmacéutica	Concentración	Número de troquel
POLVO LIOFILIZADO	25 MG / ML	660313

DIRECCIÓN DE GESTIÓN DE INFORMACIÓN TÉCNICA
DEPARTAMENTO DE INTEGRACIÓN DE INFORMACIÓN REGISTRAL
Ciudad Autónoma de Buenos Aires, 12 de marzo de 2020
fes

Bioq. Claudia A. Barlaro
Jefa de Departamento de Integración de Información Registral
Dirección de Gestión de Información Técnica

Digitally signed by LIMERES Manuel Rodolfo
Date: 2020.03.09 13:40:06 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Manuel Limeres
Administrador Nacional
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUME
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.03.09 13:40:08 -03:00

República Argentina - Poder Ejecutivo Nacional
2020 - Año del General Manuel Belgrano

Hoja Adicional de Firmas
Informe gráfico

Número: IF-2020-25971839-APN-DGA#ANMAT

CIUDAD DE BUENOS AIRES
Miércoles 15 de Abril de 2020

Referencia: CERTIFICADO INSCRIP REGISTRO- PFIZER SRL

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 13:19:19 -03:00

Cecilia Castaño
Asesor Administrativo
Dirección General de Administración
Administración Nacional de Medicamentos, Alimentos y Tecnología Médica

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.04.15 13:20:08 -03:00