ANNEXE I

RÉSUMÉ DES CARACTÉRISTIQUES DU PRODUIT

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Les professionnels de la santé déclarent tout effet indésirable suspecté. Voir rubrique 4.8 pour les modalités de déclaration des effets indésirables.

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BESPONSA 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion

2. COMPOSITION QUALITATIVE ET QUANTITATIVE

Chaque flacon contient 1 mg d'inotuzumab ozogamicine.

Après reconstitution (voir rubrique 6.6), 1 ml de solution contient 0,25 mg d'inotuzumab ozogamicine.

L'inotuzumab ozogamicine est un conjugué anticorps-médicament (CAM) composé d'un anticorps monoclonal IgG4 kappa humanisé recombinant dirigé contre le CD22 (produit par des cellules ovariennes de hamster chinois par la technologie de l'ADN recombinant) qui est lié par covalence au N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide.

Pour la liste complète des excipients, voir rubrique 6.1.

3. FORME PHARMACEUTIQUE

Poudre pour solution à diluer pour perfusion.

Poudre lyophilisée, de couleur blanche à blanc cassé, libre ou sous forme agglomérée.

4. INFORMATIONS CLINIQUES

4.1 Indications thérapeutiques

BESPONSA est indiqué en monothérapie dans le traitement des patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique (LAL) à précurseurs B, d'expression positive du CD22 en rechute ou réfractaire. Les patients adultes présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, avec chromosome Philadelphie positif (Ph^+) doivent avoir subi un échec de traitement avec au moins 1 inhibiteur de la tyrosine kinase (ITK).

4.2 Posologie et mode d'administration

BESPONSA doit être administré sous la supervision d'un médecin expérimenté dans l'utilisation de chimiothérapies et dans un environnement où tous les appareils de réanimation sont immédiatement accessibles.
Lorsque l'utilisation de BESPONSA est envisagée comme traitement de la LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, il est nécessaire de valider une expression positive du CD22 initiale > 0 % à l'aide d'un test validé et sensible avant d'instaurer le traitement (voir rubrique 5.1).

Pour les patients présentant des lymphoblastes circulants, une cytoréduction associant hydroxyurée, stéroïdes et/ou vincristine permettant d'atteindre une numération des blastes périphériques $\leq 10\,000/mm^3$ est recommandée avant l'administration de la première dose.

Avant l'administration du traitement, une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antipyrétiques et d'antihistaminiques est recommandée (voir rubrique 4.4).

Pour les patients ayant une masse tumorale importante, une prémédication visant à réduire les taux d'acide urique et une hydratation adéquate sont recommandées avant l'administration du traitement (voir rubrique 4.4).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance pendant la perfusion et pendant encore, à minima, 1 heure après la fin de celle-ci, afin de détecter tous symptômes de réactions liées à la perfusion (voir rubrique 4.4).

Posologie

L'administration de BESPONSA doit être effectuée par cycles de 3 à 4 semaines.

Pour les patients éligibles à une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), la durée de traitement recommandée est de 2 cycles. Un troisième cycle peut être envisagé pour les patients n'obtenant ni une rémission complète (RC) ni une rémission complète avec récupération hématologique partielle (RCh) avec une négativité de la maladie résiduelle minimale (MRD) après 2 cycles (voir rubrique 4.4). Pour les patients non éligibles à une GCSH, des cycles de traitement supplémentaires (jusqu'à 6 cycles au maximum) peuvent être administrés. Les patients n'obtenant pas de RC/RCh au cours de 3 cycles doivent interrompre le traitement.

Le tableau 1 présente les schémas posologiques recommandés.

Pour le premier cycle, la dose totale recommandée de BESPONSA est de 1,8 mg/m^2 par cycle pour tous les patients, administrée en 3 doses fractionnées les jours J1 (0,8 mg/m^2), J8 (0,5 mg/m^2) et J15 (0,5 mg/m^2). Le Cycle 1 s'étend sur 3 semaines mais cette durée peut être étendue à 4 semaines si le patient obtient une RC ou une RCh, et/ou pour permettre une résolution d'une toxicité.

Pour les cycles suivants, la dose totale recommandée de BESPONSA est de 1,5 mg/m^2 par cycle, administrée en 3 doses fractionnées les jours J1 (0,5 mg/m^2), J8 (0,5 mg/m^2) et J15 (0,5 mg/m^2) pour les patients obtenant une RC/RCh ; ou de 1,8 mg/m^2 par cycle, administrée en 3 doses fractionnées aux jours J1 (0,8 mg/m^2), J8 (0,5 mg/m^2) et J15 (0,5 mg/m^2) pour les patients n'obtenant pas une RC/RCh. Les cycles suivants durent 4 semaines.

Tableau 1. Schéma posologique pour le Cycle 1 et les cycles suivants en fonction de la réponse au traitement

	Jour 1	**Jour 8[a]**	**Jour 15[a]**
Schéma posologique pour le Cycle 1			
Tous les patients :			
Dose (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	21 jours[b]		
Schéma posologique pour les cycles suivants en fonction de la réponse au traitement			
Patients ayant obtenu une RC[c] ou une RCh[d] :			
Dose (mg/m^2)	0,5	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours[e]		
Patients n'ayant pas obtenu une RC[c] ou une RCh[d] :			
Dose (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours[e]		

Abréviations : NAN = numération absolue des neutrophiles ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle.

[a] +/- 2 jours (respecter un intervalle d'au moins 6 jours entre les doses).
[b] Pour les patients obtenant une RC/RCh, et/ou pour permettre une résolution de la toxicité, la durée du cycle peut être étendue jusqu'à 28 jours (c.-à-d., un intervalle sans traitement de 7 jours débutant le Jour 21).
[c] La RC est définie comme < 5 % de blastes médullaires et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération complète des numérations sanguines périphériques (plaquettes ≥ 100×10^9/l et NAN ≥ 1×10^9/l) et la résolution de toutes les atteintes extramédullaires.
[d] La RCh est définie comme < 5 % de blastes médullaires et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération incomplète des numérations sanguines périphériques (plaquettes < 100×10^9/l et/ou NAN < 1×10^9/l) et la résolution de toutes les atteintes extramédullaires.
[e] Intervalle sans traitement de 7 jours débutant le Jour 21.

Adaptations posologiques

Une adaptation posologique de BESPONSA peut être requise en fonction de la sécurité et de la tolérance individuelles (voir rubrique 4.4). La prise en charge de certains effets indésirables peut nécessiter d'interrompre l'administration de la dose et/ou de réduire la posologie, ou d'arrêter définitivement le traitement par BESPONSA (voir rubriques 4.4 et 4.8). Si la dose est réduite en raison d'une toxicité liée au traitement par BESPONSA, elle ne doit pas être augmentée à nouveau.

Le tableau 2 et le tableau 3 présentent les recommandations d'adaptations posologiques en cas de toxicités hématologiques et non hématologiques, respectivement. En cas de neutropénie ou de thrombopénie, il n'est pas nécessaire d'interrompre l'administration des doses de BESPONSA au cours d'un cycle de traitement (c.-à-d., Jours 8 et/ou 15). Cependant, en cas de toxicités non hématologiques, il est recommandé d'interrompre l'administration du traitement au cours d'un cycle.

Tableau 2. Adaptations posologiques en cas de toxicités hématologiques au début d'un cycle de traitement (Jour 1)

Toxicité hématologique	Toxicité et adaptation(s) posologique(s)
Taux avant le traitement par BESPONSA :	
la NAN était ≥ 1×10^9/l	Si la NAN diminue, interrompre le prochain cycle de traitement jusqu'à la restauration d'une NAN ≥ 1×10^9/l.
la numération plaquettaire était ≥ 50×10^9/l[a]	Si la numération plaquettaire diminue, interrompre le prochain cycle de traitement jusqu'à la restauration d'une numération plaquettaire ≥ 50×10^9/l[a].
la NAN était < 1×10^9/l et/ou la numération plaquettaire était < 50×10^9/l[a]	Si la NAN et/ou la numération plaquettaire diminue, interrompre le prochain cycle de traitement jusqu'à l'obtention d'au moins un des critères suivants : - récupération de la NAN et d'une numération plaquetteraià l'égal à minima du cycle précedent , ou - récupération d'uneNAN ≥ 1×10^9/l et d'une numération plaquettaire ≥ 50×10^9/l[a], ou - stabilisation ou amélioration de la maladie (selon l'évaluation médullaire la plus récente) et diminution de la NAN et de la numération plaquettaire considérée comme étant due à la maladie sous-jacente (non considérée comme une toxicité liée au traitement par BESPONSA).

Abréviation : NAN = numération absolue des neutrophiles
[a] La numération plaquettaire utilisée pour l'administration doit être indépendante de celle utilisée pour la transfusion sanguine.

Tableau 3. Adaptations posologiques en cas de toxicités non hématologiques à tout moment au cours du traitement

Toxicité non hématologique	Adaptation(s) posologique(s)
MVO/SOS ou autre toxicité hépatique sévère	Arrêter définitivement le traitement (voir rubrique 4.4).
Taux de bilirubine totale > 1,5 × LSN et taux d'ASAT/ALAT > 2,5 × LSN	Interrompre l'administration du traitement jusqu'à récupération d'un taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × LSN et d'un taux d'ASAT/ALAT ≤ 2,5 × LSN avant chaque dose, excepté en cas de maladie de Gilbert ou d'hémolyse. Arrêter définitivement le traitement si le taux de bilirubine totale n'est pas rétabli à ≤ 1,5 × LSN ou si le taux d'ASAT/ALAT n'est pas rétabli à ≤ 2,5 × LSN (voir rubrique 4.4).
Réactions liées à la perfusion	Interrompre la perfusion et instaurer une prise en charge médicale appropriée. En fonction de la sévérité de la réaction liée à la perfusion, une interruption de la perfusion ou l'administration de stéroïdes et d'antihistaminiques peut être envisagée. En cas de réactions liées à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital, le traitement doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.4).
Toxicité non hématologique de grade ≥ 2[a] (liée au traitement par BESPONSA)	Interrompre le traitement jusqu'à rétablissement d'un grade 1 ou du grade observé avant l'instauration du traitement, avant chaque dose.

Abréviations : ALAT = alanine aminotransférase ; ASAT = aspartate aminotransférase ; LSN = limite supérieure de la normale ; MVO/SOS = maladie veino-occlusive/syndrome d'obstruction sinusoïdale.

[a] Grade de sévérité selon la classification du *National Cancer Institute Common Terminology Criteria for Adverse Events* (CTCAE) version 3.0.

Le tableau 4 présente les recommandations relatives aux adaptations posologiques en fonction de la durée d'interruption des administrations due à une toxicité.

Tableau 4. Adaptations posologiques en fonction de la durée d'interruption des administrations due à une toxicité

Durée d'interruption des administrations due à une toxicité	Adaptation(s) posologique(s)
< 7 jours (au cours d'un cycle)	Interrompre la dose suivante (respecter un intervalle d'au moins 6 jours entre les doses).
≥ 7 jours	Omettre la prochaine dose comprise dans le cycle.
≥ 14 jours	Après l'obtention d'une restauration adéquate, une diminution de la dose totale de 25 % doit être effectuée pour le cycle suivant. Si une autre adaptation posologique est nécessaire, le nombre de doses doit être réduit à 2 par cycle pour les cycles suivants. Si une diminution de 25 % de la dose totale suivie d'une diminution à 2 doses par cycle n'est pas tolérée, le traitement doit être arrêté définitivement.
> 28 jours	Envisager l'arrêt définitif de BESPONSA.

<u>*Populations particulières*</u>

Personnes âgées

Aucune adaptation de la dose initiale n'est requise en fonction de l'âge (voir rubrique 5.2).

Insuffisance hépatique

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie par un taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × limite supérieure de la normale (LSN) et des taux d'aspartate aminotransférase (ASAT)/d'alanine aminotransférase (ALAT) ≤ 2,5 × LSN (voir rubrique 5.2). Les informations de sécurité disponibles chez les patients présentant un taux de bilirubine totale > 1,5 × LSN et des taux d'ASAT/ALAT > 2,5 × LSN avant l'administration du traitement sont limitées. Interrompre l'administration du traitement jusqu'à récupération d'un taux de bilirubine totale ≤ 1,5 × LSN et d'un taux d'ASAT/ALAT ≤ 2,5 × LSN avant chaque dose, excepté en cas de maladie de Gilbert ou d'hémolyse. Arrêter définitivement le traitement si le taux de bilirubine totale n'est pas rétabli à ≤ 1,5 × LSN ou si le taux d'ASAT/ALAT n'est pas rétabli à ≤ 2,5 × LSN (voir tableau 3 et rubrique 4.4).

Insuffisance rénale

Aucun ajustement de la dose initiale n'est nécessaire chez les patients présentant une insuffisance rénale légère, modérée ou sévère (clairance de la créatinine [Cl_{Cr}] 60 – 89 ml/min, 30 – 59 ml/min ou 15 – 29 ml/min, respectivement) (voir rubrique 5.2). La sécurité et l'efficacité de BESPONSA n'ont pas été étudiées chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT).

Population pédiatrique

La sécurité et l'efficacité de BESPONSA dans les enfants (âgés de 0 à 18 ans) n'ont pas été établies. Pas de données disponibles.

Mode d'administration

BESPONSA est destiné à une administration intraveineuse. La perfusion doit être administrée en 1 heure.

BESPONSA ne doit pas être administré en injection rapide ou bolus intraveineux.

BESPONSA doit être reconstitué puis dilué avant l'administration. Pour les instructions concernant la reconstitution et la dilution de BESPONSA avant administration, voir la rubrique 6.6.

4.3 Contre-indications

- Hypersensibilité à la substance active ou à l'un des excipients mentionnés à la rubrique 6.1.
- Patients présentant des antécédents de maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoïdale (MVO/SOS) sévère ou évolutive confirmée.
- Patients présentant une maladie hépatique évolutive grave (par ex., cirrhose, hyperplasie régénérative nodulaire, hépatite active).

4.4 Mises en garde spéciales et précautions d'emploi

Traçabilité

Afin d'améliorer la traçabilité des médicaments biologiques, le nom de marque et le numéro de lot du produit administré doivent être clairement enregistrés dans le dossier du patient.

Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoïdale (MVO/SOS)

Une hépatotoxicité, notamment une MVO hépatique/SOS sévère, menaçant le pronostic vital, et parfois d'issue fatale, a été rapportée chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire traités par BESPONSA (voir rubrique 4.8). BESPONSA a significativement augmenté le risque de MVO/SOS, le rendant supérieur à celui des schémas chimiothérapeutiques standard dans cette

population de patients. Ce risque était plus prononcé chez les patients ayant bénéficié ultérieurement d'une GCSH.

Dans les sous-groupes suivants, la fréquence de MVO/SOS rapportée après une GCSH était ≥ 50 % :

- Patients ayant reçu un schéma de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants ;
- Patients âgés de 65 ans ou plus ;
- Patients présentant un taux de bilirubine sérique ≥ LSN avant une GCSH.

L'utilisation de schémas de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants doit être évitée. Le rapport bénéfice/risque doit être évalué attentivement avant l'administration de BESPONSA à des patients pour lesquels une future utilisation de schémas de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants semble probablement inévitable.

Pour les es patients dont le taux de bilirubine sérique est ≥ LSN avant la GCSH, le rapport bénéfice/risque doit être évalué attentivement au préalable d'une GCSH post-traitement par BESPONSA. . Si ces patients doivent bénéficier d'une GCSH, les signes et symptômes d'une MVO/SOS doivent être étroitement surveillés (voir rubrique 4.2).

D'autres facteurs intrinsèques au patient et susceptibles d'être associés à une majoration du risque de MVO/SOS après une GCSH : une GCSH antérieure, un âge ≥ 55 ans, des antécédents de maladie hépatique et/ou d'hépatite survenue avant l'instauration du traitement, l'administration d'un traitement de rattrapage ultérieur, et un plus grand nombre de cycles de traitement.

Une considération approfondie est recommandée avant l'administration de BESPONSA à des patients ayant bénéficié d'une GCSH auparavant. Aucun des patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire et traités par BESPONSA au cours des essais cliniques n'avait bénéficié d'une GCSH au cours des 4 mois précédents.

Les patients présentant des antécédents de maladie hépatique doivent faire l'objet d'évaluations rigoureuses (par ex., échographie, dépistage des hépatites virales) avant l'instauration du traitement par BESPONSA et ce, afin d'exclure toute maladie hépatique évolutive grave (voir rubrique 4.3).

Pour les patients éligibles à une GCSH, la durée de traitement recommandée est de 2 cycles (3 cycles au maximum) et ce, afin de réduire le risque de MVO/SOS (voir rubrique 4.2).

Les signes ou symptômes de MVO/SOS doivent être étroitement surveillés chez tous les patients, en particulier après une GCSH. Les signes évocateurs peuvent être une élévation de la bilirubine totale, une hépatomégalie (pouvant s'avérer douloureuse), une prise de poids rapide et une ascite. La surveillance exclusive de la bilirubine totale ne permet pas d'identifier tous les patients à risque de MVO/SOS. Les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés chez tous les patients, notamment l'ALAT, l'ASAT, la bilirubine totale et les phosphatases alcalines, avant et après l'administration de chaque dose de BESPONSA. Tout patient développant des anomalies de la fonction hépatique doit faire l'objet d'une surveillance fréquente des tests de la fonction hépatique et de survenue de tout signe ou symptôme clinique d'hépatotoxicité. Pour les patients devant bénéficier d'une GCSH, les tests de la fonction hépatique doivent être surveillés attentivement au cours du premier mois suivant la GCSH, puis moins fréquemment par la suite, selon les pratiques médicales en vigueur. L'élévation des paramètres de la fonction hépatique peut nécessiter l'interruption des administrations, une réduction de la posologie ou un arrêt définitif du traitement par BESPONSA (voir rubrique 4.2).

Le traitement doit être arrêté définitivement en cas de survenue d'une MVO/SOS (voir rubrique 4.2). En cas de survenue d'une MVO/SOS sévère, le patient doit être pris en charge selon les pratiques médicales en vigueur.

Myélosuppression/cytopénies

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, une neutropénie, une thrombopénie, une anémie, une leucopénie, une neutropénie fébrile, une lymphopénie et une pancytopénie, dont certaines menaçant le pronostic vital, ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, des complications associées à une neutropénie et une thrombopénie (y compris infections et événements de saignement/hémorragiques, respectivement) ont été rapportées dans certains cas (voir rubrique 4.8).

Avant d'effectuer l'administration de chaque dose de BESPONSA, une numération formule sanguine doit être réalisée et tout signe ou symptôme d'infection, de saignement/hémorragie et tout autre effet de myélosuppression doit être surveillé au cours du traitement. Des anti-infectieux prophylactiques doivent être administrés et des tests de surveillance doivent être effectués, de façon appropriée, pendant et après le traitement.

La prise en charge d'une infection sévère, de saignements/hémorragies et d'autres effets de la myélosuppression, y compris une neutropénie sévère ou une thrombopénie, peut nécessiter le recours à une interruption des administrations, une réduction de la posologie ou un arrêt du traitement (voir rubrique 4.2).

Réactions liées à la perfusion

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, des réactions liées à la perfusion ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Avant l'administration du traitement, une prémédication à base de corticostéroïdes, d'antipyrétiques et d'antihistaminiques est recommandée (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent faire l'objet d'une surveillance étroite pendant la perfusion et pendant encore 1 heure à minima après la fin de celle-ci en vue de détecter la survenue éventuelle de réactions liées à la perfusion, y compris de symptômes tels que : hypotension, bouffées de chaleur ou problèmes respiratoires. Si une réaction liée à la perfusion survient, la perfusion doit être interrompue et une prise en charge médicale appropriée doit être instaurée. En fonction de la sévérité de la réaction liée à la perfusion, une interruption de la perfusion ou l'administration de stéroïdes et d'antihistaminiques doivent être envisagées (voir rubrique 4.2). En cas de réactions liées à la perfusion sévères ou menaçant le pronostic vital, le traitement doit être arrêté définitivement (voir rubrique 4.2).

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, un SLT, pouvant menacer le pronostic vital ou être d'issue fatale, a été rapporté (voir rubrique 4.8).

Pour les patients ayant une masse tumorale importante, une prémédication visant à réduire les taux d'acide urique et une bonne hydratation sont recommandées avant l'administration du traitement (voir rubrique 4.2).

Les patients doivent être surveillés pour la survenue de signes ou symptômes de SLT et pris en charge selon les pratiques médicales en vigueur.

Allongement de l'intervalle QT

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, un allongement de l'intervalle QT a été observé (voir rubriques 4.8 et 5.2).

BESPONSA doit être instauré avec prudence chez les patients présentant des antécédents de, ou des prédispositions d'allongement de l'intervalle QT, et prenant des médicaments connus pour provoquer

un allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 4.5) ainsi que chez les patients présentant des troubles électrolytiques. Un ECG et une mesure des électrolytes doivent être réalisés avant de débuter le traitement et une surveillance doit être effectuée régulièrement au cours du traitement (voir rubriques 4.8 et 5.2).

Amylase et lipase augmentées

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, des augmentations du taux d'amylase et de lipase ont été rapportées (voir rubrique 4.8).

Les patients doivent être surveillés pour les augmentations de l'amylase et de la lipase. Toute maladie hépatobiliaire éventuelle doit être évaluée et prise en charge, selon les pratiques médicales en vigueur.

Immunisations

L'innocuité de la vaccination avec des vaccins viraux vivants pendant ou après un traitement par BESPONSA n'a pas été étudiée. La vaccination avec des vaccins viraux vivants n'est pas recommandée pour une période d'au moins 2 semaines précédant le début du traitement par BESPONSA, pendant le traitement et jusqu'à la récupération des lymphocytes B après le dernier cycle de traitement.

4.5 Interactions avec d'autres médicaments et autres formes d'interactions

Aucune étude clinique d'interactions médicamenteuses officielle n'a été réalisée (voir rubrique 5.2).

D'après les données *in vitro*, il est peu probable que l'administration concomitante d'inotuzumab ozogamicine avec des inhibiteurs ou des inducteurs du cytochrome P450 (CYP) ou des enzymes métabolisant l'uridine diphosphate-glucuronosyltransférase (UGT) altère l'exposition au N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide. En outre, il est peu probable que l'inotuzumab ozogamicine et le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide altèrent l'exposition des substrats des enzymes CYP et il est peu probable que le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide altère l'exposition des substrats des enzymes UGT ou des transporteurs majeurs.

Chez les patients traités par inotuzumab ozogamicine, un allongement de l'intervalle QT a été observé (voir rubrique 4.4). Par conséquent, l'utilisation concomitante d'inotuzumab ozogamicine avec des médicaments connus pour provoquer un allongement de l'intervalle QT ou pour induire des torsades de pointes doit être envisagée avec prudence. En cas d'associations de tels médicaments, l'intervalle QT doit être surveillé (voir rubriques 4.4, 4.8 et 5.2).

4.6 Fertilité, grossesse et allaitement

Femmes en âge de procréer/Contraception chez les hommes et les femmes

Les femmes en âge de procréer doivent éviter de débuter une grossesse pendant le traitement par BESPONSA.

Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace au cours du traitement par BESPONSA et pendant au moins 8 mois après l'administration de la dernière dose. Les hommes dont les partenaires sont des femmes en âge de procréer doivent utiliser une méthode de contraception efficace pendant le traitement par BESPONSA et pendant au moins 5 mois après l'administration de la dernière dose.

Grossesse

Il n'existe pas de données sur l'utilisation de BESPONSA chez les femmes enceintes. Au vu des études non cliniques relatives à la sécurité, l'inotuzumab ozogamicine est susceptible d'induire des

effets délétères sur l'embryon et le fœtus s'il est administré chez une femme enceinte. Les études effectuées chez l'animal ont mis en évidence une toxicité sur la reproduction (voir rubrique 5.3).

BESPONSA ne doit être utilisé pendant la grossesse que si le bénéfice potentiel pour la mère est supérieur au risque potentiel pour le fœtus. Les femmes enceintes, ou les patientes débutant une grossesse au cours du traitement par inotuzumab ozogamicine, ou les patients de sexe masculin recevant le traitement et dont la partenaire est enceinte, doivent être informés du risque potentiel pour le fœtus.

Allaitement

Il n'y a pas de données sur la présence d'inotuzumab ozogamicine ou de ses métabolites dans le lait maternel, sur les effets sur l'enfant allaité, ou sur les effets sur la production de lait. En raison de l'éventuelle survenue d'effets indésirables chez les enfants allaités, les femmes ne doivent pas allaiter au cours du traitement par BESPONSA et pendant au moins 2 mois après l'administration de la dose finale (voir rubrique 5.3).

Fertilité

D'après les études non cliniques, le traitement par l'inotuzumab ozogamicine peut entraîner une altération de la fertilité masculine et féminine (voir rubrique 5.3). Aucune information concernant la fertilité chez les patients n'est disponible. Avant de débuter le traitement, les hommes et les femmes doivent se renseigner au sujet de la préservation de la fertilité.

4.7 Effets sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines

BESPONSA a une influence modérée sur l'aptitude à conduire des véhicules et à utiliser des machines. Les patients peuvent ressentir une fatigue pouvant survenir au cours du traitement par BESPONSA (voir rubrique 4.8). Par conséquent, la prudence est recommandée lors de la conduite de véhicules ou de l'utilisation de machines.

4.8 Effets indésirables

Résumé du profil de sécurité

Les effets indésirables les plus fréquents (≥ 20 %) ont été les suivants : thrombopénie (51 %), neutropénie (49 %), infection (48 %), anémie (36 %), leucopénie (35 %), fatigue (35 %), hémorragie (33 %), pyrexie (32 %), nausées (31 %), céphalées (28 %), neutropénie fébrile (26 %), augmentation des transaminases (26 %), douleurs abdominales (23 %), augmentation de la gamma-glutamyltransférase (21 %) et hyperbilirubinémie (21 %).

Chez les patients ayant reçu BESPONSA, les effets indésirables les plus fréquents (≥ 2 %) ont été les suivants : infection (23 %), neutropénie fébrile (11 %), hémorragie (5 %), douleurs abdominales (3 %), pyrexie (3 %), MVO/SOS (2 %) et fatigue (2 %).

Liste des effets indésirables sous forme de tableau

Le tableau 5 présente les effets indésirables rapportés chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire et ayant reçu BESPONSA.

Les effets indésirables sont présentés par classe de systèmes d'organes (SOC) et par catégories de fréquence, selon la convention suivante : très fréquent (≥ 1/10), fréquent (≥ 1/100 à < 1/10), peu fréquent (≥ 1/1 000 à < 1/100), rare (≥ 1/10 000 à < 1/1 000), très rare (< 1/10 000) et fréquence indéterminée (ne peut être estimée sur la base des données disponibles). Au sein de chaque groupe de fréquence, les effets indésirables sont présentés suivant un ordre décroissant de gravité.

Tableau 5. Effets indésirables rapportés chez les patients présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire et ayant reçu BESPONSA

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Infections et infestations	Infection (48 %)[a] (y compris septicémie et bactériémie [16 %], infection fongique [9 %], infection des voies respiratoires inférieures [12 %], infection des voies respiratoires supérieures [12 %], infection bactérienne [1 %], infection virale [8 %], infection gastro-intestinale [4 %], infection cutanée [4 %])	
Affections hématologiques et du système lymphatique	Neutropénie fébrile (26 %) Neutropénie (49 %) Thrombopénie (51 %) Leucopénie (35 %) Lymphopénie (18 %) Anémie (36 %)	Pancytopénie[b] (2 %)
Affections du système immunitaire		Hypersensibilité (1 %)
Troubles du métabolisme et de la nutrition	Appétit diminué (12 %)	Syndrome de lyse tumorale (2 %) Hyperuricémie (4 %)
Affections du système nerveux	Céphalées (28 %)	
Affections vasculaires	Hémorragie[c] (33 %) (y compris hémorragie du système nerveux central [1 %], hémorragie gastro-intestinale haute [5 %], hémorragie gastro-intestinale basse [4 %], épistaxis [15 %])	
Affections gastro-intestinales	Douleurs abdominales (23 %) Vomissements (15 %) Diarrhée (17 %) Nausées (31 %) Stomatite (13 %) Constipation (17 %)	Ascite (4 %) Distension abdominale (6 %)
Affections hépatobiliaires	Hyperbilirubinémie (21 %) Augmentation des transaminases (26 %) Augmentation de la GGT (21 %)	Maladie veino-occlusive hépatique (syndrome d'obstruction sinusoïdale) (3 % [pré-GCSH][d])
Troubles généraux et anomalies au site d'administration	Pyrexie (32 %) Fatigue (35 %) Frissons (11 %)	

Classe de systèmes d'organes MedDRA	Très fréquent	Fréquent
Investigations	Augmentation de la phosphatase alcaline (13 %)	Allongement de l'intervalle QT à l'ECG (1 %) Augmentation de l'amylase (5 %) Augmentation de la lipase (9 %)
Lésions, intoxications et complications liées aux procédures	Réactions liées à la perfusion (10 %)	

Les effets indésirables comprenaient les événements apparus sous traitement, toutes causes confondues, ayant débuté au Jour 1 du Cycle 1 ou après celui-ci, dans un intervalle de 42 jours suivant l'administration de la dernière dose de BESPONSA, mais étant survenu avant le début d'un nouveau traitement anticancéreux (y compris une GCSH).
Les termes préférentiels ont été tirés du Dictionnaire médical pour les activités réglementaires (MedDRA - *Medical Dictionary for Regulatory Activities*) (version 18.1).
Abréviations : LAL = leucémie aiguë lymphoblastique ; ECG = électrocardiogramme ; GGT = gamma-glutamyltransférase ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques.

[a] L'infection inclut également d'autres types d'infection (11 %). Remarque : les patients peuvent avoir eu > 1 type d'infection.

[b] La pancytopénie inclut les termes préférentiels rapportés suivants : insuffisance de la moelle osseuse, aplasie de la moelle osseuse fébrile et pancytopénie.

[c] L'hémorragie inclut également d'autres types d'hémorragie (16 %). Remarque : les patients peuvent avoir eu > 1 type d'hémorragie.

[d] La MVO inclut 1 patient supplémentaire présentant une maladie veino-occlusive hépatique étant survenue au Jour 56, sans GCSH intermédiaire. Une MVO/SOS a également été rapportée chez 17 patients après une GCSH.

Description de certains effets indésirables

Hépatotoxicité, y compris maladie veino-occlusive hépatique/syndrome d'obstruction sinusoïdale (MVO/SOS)

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), une MVO/SOS a été rapportée chez 22 (13 %) patients comprenant 5 (3 %) patients au cours du traitement à l'étude ou lors du suivi sans GCSH. Parmi les 77 patients ayant bénéficié d'une GCSH ultérieure (6 d'entre eux ayant reçu un traitement de rattrapage complémentaire après le traitement par BESPONSA avant de bénéficier d'une GCSH), une MVO/SOS a été rapportée chez 17 (22 %) d'entre eux. Cinq des 17 événements de MVO/SOS survenus après la GCSH se sont avérés mortels.

Une MVO/SOS a été rapportée jusqu'à 56 jours après la dernière dose d'inotuzumab ozogamicine sans GCSH Le délai médian de survenue d'une MVO/SOS après une GCSH était de 15 jours (intervalle : 3 – 57 jours). Sur les 5 patients ayant présenté une MVO/SOS au cours du traitement par l'inotuzumab ozogamicine mais sans GCSH, 2 patients avaient également bénéficié d'une GCSH avant de débuter le traitement par BESPONSA.

Parmi les patients ayant bénéficié d'une GCSH après le traitement par BESPONSA, une MVO/SOS a été rapportée chez 5 des 11 patients (46 %) ayant bénéficié d'une GCSH aussi bien avant qu'après le traitement par BESPONSA et 12 des 66 patients (18 %) n'ayant bénéficié d'une GCSH qu'après le traitement par BESPONSA.

En ce qui concerne les autres facteurs de risque, une MVO/SOS a été rapportée chez 6 des 11 patients (55 %) ayant reçu un schéma de conditionnement pour une GCSH contenant 2 agents alkylants et 8 des 52 patients (15 %) ayant reçu un schéma de conditionnement pour une GCSH contenant 1 agent alkylant, 7des 17 patients (41 %) étant âgés de 55 ans ou plus et 10 des60 patients (17 %) étant âgés de moins de 55 ans, et 7des12 patients (58 %) présentant un taux de bilirubine sérique ≥ LSN avant la GCSH et chez 10/65 (15 %) patients présentant un taux de bilirubine sérique < LSN avant la GCSH.

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), une hyperbilirubinémie et une augmentation des transaminases ont été rapportées chez 35 (21 %) et 43 (26 %) patients, respectivement. Une hyperbilirubinémie de grade ≥ 3 et une augmentation des transaminases ont été rapportées chez respectivement 9 (6 %) et 11 (7 %) patients. Le délai médian de survenue d'une hyperbilirubinémie et d'une augmentation des transaminases était respectivement de 73 jours et de 29 jours.

Pour la prise en charge clinique de l'hépatotoxicité, y compris la MVO/SOS, voir rubrique 4.4.

Myélosuppression/cytopénies

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), une thrombopénie et une neutropénie ont été rapportées chez 83 (51 %) et 81 (49 %) patients, respectivement. Une thrombopénie de grade 3 et une neutropénie ont été rapportées chez 23 (14 %) et 33 (20 %) patients, respectivement. Une thrombopénie de grade 4 et une neutropénie ont été rapportées chez 46 (28 %) et 45 (27 %) patients, respectivement. Une neutropénie fébrile, pouvant menacer le pronostic vital, a été rapportée chez 43 (26 %) patients.

Pour la prise en charge clinique d'une myélosuppression/cytopénies, voir rubrique 4.4.

Infections

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), des infections, notamment des infections graves, dont certaines menaçant le pronostic vital ou d'issue fatale, ont été rapportées chez 79 (48 %) patients. Les fréquences de manifestation d'infections spécifiques étaient : septicémie et bactériémie (16 %), infection des voies respiratoires inférieures (12 %), infection des voies respiratoires supérieures (12 %), infection fongique (9 %), infection virale (8 %), infection gastro-intestinale (4 %), infection cutanée (4 %), et infection bactérienne (1 %). Des infections fatales, comprenant pneumonie, sepsis neutropénique, septicémie, choc septique et sepsis à Pseudomonas, ont été rapportées chez 8 (5 %) patients.

Pour la prise en charge clinique des infections, voir rubrique 4.4.

Saignements/hémorragies

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), des événements de saignement/hémorragiques d'intensité légère pour la plupart ont été rapportés chez 54 (33 %) patients. Les fréquences de manifestations d'événements de saignement/hémorragiques spécifiques étaient : épistaxis (15 %), hémorragie gastro-intestinale haute (5 %), hémorragie gastro-intestinale basse (4 %), et hémorragie du système nerveux central (SNC) (1 %). Des événements de saignement/hémorragiques de grade 3/4 ont été rapportés chez 8/164 (5 %) patients. Un événement de saignement/hémorragique de grade 5 (hémorragie intra-abdominale) a été rapporté.

Pour la prise en charge clinique des événements de saignement/hémorragiques, voir rubrique 4.4.

Réactions liées à la perfusion

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), des réactions liées à la perfusion ont été rapportées chez 17 (10 %) patients. Tous les événements présentaient une sévérité de grade ≤ 2. Les réactions liées à la perfusion sont généralement survenues au cours du Cycle 1 et peu après la fin de la perfusion d'inotuzumab ozogamicine et se sont résolues spontanément ou à l'aide d'une prise en charge médicale.

Pour la prise en charge clinique des réactions liées à la perfusion, voir rubrique 4.4.

Syndrome de lyse tumorale (SLT)

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), un SLT, susceptible de menacer le pronostic vital ou d'issue fatale, a été rapporté chez 4/164 (2 %) patients. Un SLT de grade 3/4 a été rapporté chez 3 (2 %) patients. Un SLT est généralement survenu peu après la fin de la perfusion d'inotuzumab ozogamicine et s'est résolu à l'aide d'une prise en charge médicale.

Pour la prise en charge clinique d'un SLT, voir rubrique 4.4.

Allongement de l'intervalle QT

Au cours de l'étude clinique pivot (N = 164), des augmentations de l'intervalle QT corrigé en fonction de la fréquence cardiaque (QTcF) ≥ 60 msec par rapport aux valeurs initiales ont été mesurées chez 4/162 (3 %) patients. Aucun patient n'a présenté des valeurs de QTcF > 500 msec. Un allongement de l'intervalle QT de grade 2 a été rapporté chez 2/164 (1 %) patients. Aucun allongement de l'intervalle QT de grade ≥ 3 et aucun épisode de torsades de pointes n'a été rapporté.

Pour davantage d'informations sur la surveillance régulière de l'ECG et des taux d'électrolytes, voir rubrique 4.4.

Augmentation de l'amylase et de la lipase

Au cours de l'étude pivot (N = 164), des augmentations de l'amylase et de la lipase ont été rapportées chez, respectivement, 8 (5 %) et 15 (9 %) patients. Des augmentations de l'amylase et de la lipase de grade ≥ 3 ont été rapportées chez, respectivement, 3 (2 %) et 7 (4 %) patients.

Pour davantage d'informations sur la surveillance régulière de l'amylase et la lipase augmentées, voir rubrique 4.4.

Immunogénicité

Lors des études cliniques menées avec BESPONSA chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire, 7/236 (3 %) patients ont obtenu un résultat positif au dépistage d'anticorps anti-inotuzumab ozogamicine. Aucun patient n'a obtenu un résultat positif au test de dépistage d'anticorps de liaison et neutralisant anti-inotuzumab ozogamicine. Chez les patients ayant obtenu un résultat positif au test de dépistage d'anticorps anti-inotuzumab ozogamicine, aucun effet n'a été observé sur la clairance de BESPONSA d'après une analyse pharmacocinétique de population. Le nombre de patients était trop faible pour permettre d'évaluer l'impact des anticorps anti-inotuzumab ozogamicine sur l'efficacité et la sécurité.

Déclaration des effets indésirables suspectés

La déclaration des effets indésirables suspectés après autorisation du médicament est importante. Elle permet une surveillance continue du rapport bénéfice/risque du médicament. Les professionnels de santé déclarent tout effet indésirable suspecté via le système national de déclaration – voir Annexe V.

4.9 Surdosage

Lors des études cliniques chez des patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire, les doses uniques et multiples maximales d'inotuzumab ozogamicine étaient de 0,8 mg/m^2 et de 1,8 mg/m^2, respectivement, par cycle, administrées en 3 doses fractionnées aux Jours J1 (0,8 mg/m^2), J8 (0,5 mg/m^2) et J15 (0,5 mg/m^2) (voir rubrique 4.2). Un surdosage peut entraîner la survenue d'effets indésirables cohérents avec les effets observés à la dose thérapeutique recommandée (voir rubrique 4.8).

En cas de surdosage, la perfusion doit être temporairement interrompue et les patients doivent faire l'objet d'une surveillance en vue de détecter toute toxicité hépatique ou hématologique (voir

rubrique 4.2). Après la résolution des toxicités, une reprise du traitement par BESPONSA à la dose thérapeutique appropriée doit être envisagée.

5. PROPRIÉTÉS PHARMACOLOGIQUES

5.1 Propriétés pharmacodynamiques

Classe pharmacothérapeutique : Agents antinéoplasiques, autre agent antinéoplasique, anticorps monoclonaux, Code ATC : L01XC26.

Mécanisme d'action

L'inotuzumab ozogamicine est un anticorps monoclonal conjugué (CAM) composé d'un anticorps monoclonal dirigé contre le CD22 qui est lié par covalence au N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide. L'inotuzumab est un anticorps de la classe des immunoglobulines de type G sous-type 4 (IgG4) humanisé qui reconnaît spécifiquement le CD22. La petite molécule, la N-acétyl-gamma-calichéamicine, est un produit cytotoxique.

La N-acétyl-gamma-calichéamicine est liée par covalence à l'anticorps via un agent de liaison dissociable par un acide. Les données non cliniques suggèrent que l'activité anticancéreuse de BESPONSA est due à la liaison du CAM aux cellules tumorales exprimant le CD22, suivie par l'internalisation du complexe CAM-CD22, et par la libération intracellulaire du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide par le clivage hydrolytique de l'agent de liaison. L'activation du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide cause des ruptures des doubles brins d'ADN, induisant par la suite un arrêt du cycle cellulaire et une mort cellulaire apoptotique.

Efficacité et sécurité cliniques

Patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire et ayant préalablement reçu 1 ou 2 schémas thérapeutiques dans le cadre de l'Étude 1 portant sur la LAL

La sécurité et l'efficacité de BESPONSA chez les patients présentant une LAL, d'expression positive du CD22, en rechute ou réfractaire ont été évaluées au cours d'une étude de phase III multicentrique, multinationale, en ouvert (Étude 1) dans laquelle les patients ont été randomisés pour recevoir BESPONSA (N = 164 [164 traitements reçus]) ou la chimiothérapie au choix de l'investigateur (N = 162 [143 traitements reçus]), plus précisément fludarabine + cytarabine + facteur de croissance G-CSF (FLAG) (N = 102 [93 traitements reçus]), mitoxantrone/cytarabine (MXN/Ara-C) (N = 38 [33 traitements reçus]) ou cytarabine à doses élevées (HIDAC) (N = 22 [17 traitements reçus]).

Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus et présentaient une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire, d'expression positive du CD22, avec chromosome Philadelphie négatif (Ph^-) ou Ph^+.

L'expression du CD22 a été évaluée selon une méthode de cytométrie en flux à partir d'une aspiration de moelle osseuse. Chez les patients dont le prélèvement de moelle osseuse était inapproprié, un échantillon de sang périphérique a été analysé. À défaut, l'expression du CD22 a été évaluée à l'aide de l'immunohistochimie chez les patients dont le prélèvement de moelle osseuse était inapproprié et dont le taux de blastes circulants était insuffisant.

Au cours de l'étude clinique, certains tests locaux avaient une sensibilité inférieure à celle des tests du laboratoire central. Par conséquent, seuls les tests validés, disposant d'une sensibilité élevée avérée, doivent être utilisés.

Tous les patients devaient présenter un taux de blastes médullaires ≥ 5 % et avoir reçu 1 ou 2 chimiothérapies d'induction préalables pour le traitement de la LAL. Les patients présentant une LAL à précurseurs B avec Ph^+ devaient avoir connu un échec de traitement avec au moins 1 ITK de

seconde ou troisième génération et une chimiothérapie standard. Le tableau 1 (voir rubrique 4.2) présente le schéma posologique utilisé pour traiter les patients.

Les co-critères d'évaluation primaires étaient la RC/RCh, évalués par un comité d'adjudication du critère d'évaluation (EAC) indépendant en aveugle, et la survie globale (SG). Les critères d'évaluation secondaires comprenaient la négativité de la maladie résiduelle (MRD) (voir tableau 1 de la rubrique 4.2), la durée de la rémission (DR), le taux de GCSH et la survie sans progression (SSP). L'analyse principale de la RC/RCh et de la négativité de la MRD a été effectuée chez les 218 premiers patients randomisés et l'analyse de la SG, de la SSP, de la DR, et du taux de GCSH a été effectuée sur l'ensemble des 326 patients randomisés.

Parmi les 326 patients randomisés (population ITT), 215 (66 %) avaient préalablement reçu 1 schéma thérapeutique et 108 (33 %) avaient préalablement reçu 2 schémas thérapeutiques pour la LAL. L'âge médian était de 47 ans (intervalle : 18 – 79 ans), 206 (63 %) patients avaient présenté une durée de première rémission < 12 mois, et 55 (17 %) patients avaient fait l'objet d'une GCSH avant de recevoir BESPONSA ou la chimiothérapie au choix de l'investigateur. Au total, 276 (85 %) patients présentaient une LAL Ph^-. Parmi les 49 (15 %) patients qui présentaient une LAL Ph^+, 4 patients n'avaient pas reçu d'ITK préalable, 28 patients avaient reçu 1 ITK préalable et 17 patients avaient reçu 2 ITK préalables. Dasatinib a été l'ITK le plus administré (42 patients) devant l'imatinib (24 patients).

Les caractéristiques initiales étaient similaires chez les 218 premiers patients randomisés.

Sur les 326 patients (population ITT), 253 patients avaient une expression du CD22 évaluée aussi bien par le laboratoire local que le laboratoire central. Selon les tests du laboratoire central et local, 231/253 (91,3 %) patients et 130/253 (51,4 %) patients, respectivement, avaient ≥ 70 % de blastes leucémiques positifs au CD22 à l'inclusion.

Le tableau 6 présente les résultats d'efficacité issus de cette étude.

Tableau 6. Étude 1 : résultats d'efficacité chez des patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 ou 2 schémas thérapeutiques préalables pour la LAL

	BESPONSA (N = 109)	**HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N = 109)**
RC[a]/ RCh[b] ; n (%) [IC à 95 %]	88 (80,7 %) [72,1 % – 87,7 %]	32 (29,4 %) [21,0 % – 38,8 %]
	Valeur de *p* bilatérale < 0,0001	
RC[a] ; n (%) [IC à 95 %]	39 (35,8 %) [26,8 % – 45,5 %]	19 (17,4 %) [10,8 % – 25,9 %]
	Valeur de *p* bilatérale = 0,0022	
RCh[b] ; n (%) [IC à 95 %]	49 (45,0 %) [35,4 % – 54,8 %]	13 (11,9 %) [6,5 % – 19,5 %]
	Valeur de *p* bilatérale < 0,0001	
Négativité de la MRD[c] pour les patients obtenant une RC/RCh ; taux[d] (%) [IC à 95 %]	69/88 (78,4 %) [68,4 % – 86,5 %]	9/32 (28,1 %) [13,7 % – 46,7 %]
	Valeur de *p* bilatérale < 0,0001	

Tableau 6. Étude 1 : résultats d'efficacité chez des patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire ayant reçu 1 ou 2 schémas thérapeutiques préalables pour la LAL

	BESPONSA (N = 164)	**HIDAC, FLAG ou MXN/Ara-C (N = 162)**
SG médiane ; mois [IC à 95 %]	7,7 [6,0 à 9,2]	6,7 [4,9 à 8,3]
	Rapport de risques [IC à 95 %] = 0,770 [0,599 – 0,990] Valeur de *p* bilatérale = 0,0407	
SSP[e, f] médiane ; mois [IC à 95 %]	5,0 [3,7 à 5,6]	1,8 [1,5 à 2,2]
	Rapport de risques [IC à 95 %] = 0,452 [0,349 – 0,586] Valeur de *p* bilatérale < 0,0001	
DR[g] médiane ; mois [IC à 95 %]	3,7 [2,8 à 4,3]	0,0 [-,-]
	Rapport de risques [IC à 95 %] = 0,468 [0,363 – 0,603] Valeur de *p* bilatérale < 0,0001	

Abréviations : LAL = leucémie aiguë lymphoblastique ; NAN = numération absolue des neutrophiles ; Ara-C = cytarabine ; IC = intervalle de confiance ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle ; DR = durée de la rémission ; EAC = comité d'adjudication du critère d'évaluation ; FLAG = fludarabine + cytarabine + facteur de croissance G-CSF ; HIDAC = cytarabine à doses élevées ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; ITT = intention de traiter ; MRD = maladie résiduelle minimale ; MXN = mitoxantrone ; N/n = nombre de patients ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression.

[a] La RC, selon l'EAC, a été définie par un taux de blastes médullaires < 5 % et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, une récupération complète des valeurs de la numération sanguine (plaquettes ≥ 100×10^9/l et NAN ≥ 1×10^9/l) et une résolution de toute atteinte extramédullaire .

[b] La RCh, selon l'EAC, a été définie par un taux de blastes médullaires < 5 % et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, une récupération partielle des valeurs de la numération sanguine (plaquettes < 100×10^9/l et/ou NAN < 1×10^9/l) et une résolution de toute atteinte extramédullaire .

[c] Une négativité de la MRD a été définie par une cytométrie en flux sur la base des cellules leucémiques comprenant < 1×10^{-4} (< 0,01 %) de cellules nucléées de la moelle osseuse.

[d] Le taux était défini par le nombre de patients ayant atteint une négativité de la MRD divisé par le nombre de patients ayant obtenu une RC/RCh selon l'EAC.

[e] La SSP était définie par l'intervalle de temps écoulé entre la randomisation et la date correspondant à la première apparition des événements suivants : décès, maladie évolutive (comprenant progression objective, récidive après RC/RCh, arrêt du traitement en raison d'une détérioration globale de l'état de santé), et début d'un nouveau traitement d'induction ou d'une GCSH post-traitement sans atteinte d'une RC/RCh.

[f] Selon la définition standard de la SSP, définie par l'intervalle de temps écoulé entre la randomisation et la date correspondant à la première apparition des événements suivants : décès, maladie évolutive (comprenant progression objective et récidive après RC/RCh), le RR était de 0,535 (valeur de *p* bilatérale < 0,0001) et la SSP médiane était de 5,6 mois et de 3,6 mois dans les bras BESPONSA et chimiothérapie au choix de l'investigateur, respectivement.

[g] La durée de la rémission était définie par l'intervalle de temps écoulé depuis la première réponse de RC[a] ou de RCh[b] selon l'évaluation de l'investigateur jusqu'à la date de survenue d'un événement de SSP ou jusqu'à la date de censure si aucun événement de SSP n'a été documenté. L'analyse reposait sur la population en intention de traiter (ITT), les patients ne présentant pas de rémission se voyant attribuer une durée nulle et constituant un événement.

Parmi les 218 premiers patients randomisés, 64/88 (73 %) et 21/88 (24 %) des patients répondeurs selon l'EAC ont obtenu une RC/RCh lors des Cycles 1 et 2, respectivement, dans le groupe BESPONSA. Aucun autre patient n'a obtenu une RC/RCh après le Cycle 3 dans le groupe BESPONSA.

Les résultats négatifs de RC/RCh et de MRD obtenus chez les 218 premiers patients randomisés ont été en adéquation avec ceux observés chez l'ensemble des 326 patients randomisés.

Parmi les 326 patients randomisés, la probabilité de survie à 24 mois était de 22,6% dans le groupe BESPONSA et de 9,6% dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Au total, 77/164 (47,0%) patients du bras BESPONSA et 33/162 (20,4%) patients du bras chimiothérapie au choix de l'investigateur ont fait l'objet d'une GCSH de suivi 71 patients et 18 patients les bras BESPONSA et chimiothérapie au choix de l'investigateur, respectivement, ont directement bénéficié d'une GCSH. Parmi ces patients qui ont directement bénéficié d'une GCSH, la durée médiane a été de 4,9 semaines (intervalle : 1 – 19 semaines) entre la dernière dose d'inotuzumab ozogamicine et la GCSH. Une amélioration de la SG pour BESPONSA *versus* chimiothérapie au choix de l'investigateur a été observée chez les patients qui ont fait l'objet d'une GCSH. Bien qu'il y ait eu une fréquence plus élevée de décès précoces post-GCSH (jusqu'au Jour 100) dans le bras BESPONSA, un bénéfice en matière de survie tardive était évident pour BESPONSA. Chez les patients ayant fait l'objet d'une GCSH de suivi, la SG médiane était de 11,9 mois (IC à 95 % : 8,6, 20,6) *versus* 16,7 mois (IC à 95% : 14,6, 27,8) et la probabilité de survie au 24ème mois était de 38,9% (IC à 95% : 27,6, 50,0) *versus* 35,7% (IC à 95% : 16,3, 55,8) pour BESPONSA *versus* chimiothérapie au choix de l'investigateur, respectivement.

D'après les analyses exploratoires, les patients ayant davantage de facteurs pronostiques favorables (durée de première rémission ≥ 12 mois, rattrapage 1, âge < 55 ans, Ph^-, aucune GCSH antérieure, ≥ 90 % de blastes leucémiques positifs au CD22 à l'inclusion, aucun blaste périphérique à l'inclusion, et taux d'hémoglobine à l'inclusion ≥ 10 g/dl) ont présenté une amélioration de la SG. Les patients présentant des réarrangements du gène de la leucémie de lignée mixte (MLL), y compris la t (4;11), qui présentaient généralement une expression du CD22 diminuée avant le traitement, ont présenté une aggravation de la SG suite à l'administration du traitement par BESPONSA ou par la chimiothérapie au choix de l'investigateur.

En ce qui concerne les résultats rapportés par les patients, la majorité des scores concernant l'évaluation des symptômes de la maladie et de qualité de vie étaient plus favorables aux patients du bras BESPONSA qu'aux patients du bras chimiothérapie au choix de l'investigateur.

Selon les résultats rapportés par les patients, mesurés à l'aide du questionnaire de qualité de vie de l'European Organisation for Research and Treatment of Cancer (EORTC QLQ-C30), les scores moyens estimés sont significativement améliorés après l'inclusion dans le bras BESPONSA comparativement au bras chimiothérapie au choix de l'investigateur et ce au niveau du fonctionnement sur le plan professionnel (64,7 versus 53,4 ; p = 0,0065), de la fonction physique (75,0 versus 68,1 ; p = 0,0139), du fonctionnement social (68,1 versus 59,8 ; p = 0,0336) et de la perte d'appétit (17,6 versus 26,3 ; p = 0,0193). Bien que n'étant pas statistiquement significatifs, les résultats rapportés montrent que les scores moyens estimés sont au bénéfice des patients du bras BESPONSA versus le bras chimiothérapie au choix de l'investigateur tant au niveau de l'état de santé global/la Qualité de Vie (QdV) (62,1 versus 57,8 ; p = 0,1572) que des groupes de fonctionnement que sont le fonctionnement cognitif (85,3 versus 82,5 ; p = 0,1904), la dyspnée (14,7 versus 19,4 ; p = 0,1281), la diarrhée (5,9 versus 8,9 ; p = 0,1534), la fatigue (35,0 versus 39,4 ; p = 0,1789), les nausées et vomissements (8,7 versus 10,4 ; p = 0,4578), les difficultés financières (29,5 versus 32,0 ; p = 0,4915), l'insomnie (25,4 versus 27,1 ; p = 0,6207), et les douleurs (21,3 versus 22,0 ; p = 0,8428).

Bien que n'étant pas statistiquement significatifs, les résultats rapportés montrent que les scores moyens estimés sont au détriment des patients du bras BESPONSA versus le bras chimiothérapie au choix de l'investigateur concernant le fonctionnement affectif (77,4 versus 79,6 ; p = 0,3307) et la constipation (12,1 versus 10,7 ; p = 0,6249).

Bien que n'étant pas statistiquement significatifs, les résultats rapportés par le questionnaire européen de qualité de vie selon 5 dimensions (EQ-5D) montrent que les scores moyens estimés sont meilleurs pour les patients du bras BESPONSA versus le bras chimiothérapie au choix de l'investigateur pour l'indice EQ-5D (0,80 versus 0,76 ; p = 0,1710) et l'échelle visuelle analogique EQ (EQ-EVA) (67,1 versus 62,5 ; p = 0,1172).

Patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire et ayant préalablement reçu 2 schémas thérapeutiques ou plus dans le cadre de l'Étude 2 portant sur la LAL

La sécurité et l'efficacité de BESPONSA ont été évaluées au cours d'une étude de phase I/II multicentrique, en ouvert, en un bras (Étude 2). Les patients éligibles étaient âgés de 18 ans ou plus et présentaient une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire.

Parmi les 93 patients sélectionnés, 72 patients ont été inclus dans l'étude et traités par BESPONSA. Leur âge médian était 45 ans (intervalle : 20 – 79) ; 76,4 % étaient en second rattrapage ou plus ; 31,9 % avaient reçu une GCSH au préalable et 22,2 % étaient Ph^+. Les causes les plus fréquentes ayant conduit à l'arrêt du traitement étaient : progression de la maladie/rechute (30 [41,7 %)], maladie résistante (4 [5,6 %]) ; GCSH (18 [25,0 %]) et effets indésirables (13 [18,1 %]).

Au cours de la phase I de l'étude, 37 patients ont reçu BESPONSA à une dose totale de 1,2 mg/m^2 (n = 3), 1,6 mg/m^2 (n = 12) ou 1,8 mg/m^2 (n = 22). La dose de BESPONSA recommandée a été définie comme étant de 1,8 mg/m^2/cycle administrée de façon fractionnée au cours d'un cycle de 28 jours via une dose de 0,8 mg/m^2 au Jour 1 et de 0,5 mg/m^2 aux Jours 8 et 15, avec réduction de la posologie après obtention d'une RC/RCh.

Au cours de la Phase II de l'étude, les patients ayant reçu au moins 2 schémas thérapeutiques préalables pour la LAL et les patients présentant une LAL à précurseurs B, Ph^+, devaient avoir rencontré un échec du traitement avec au moins 1 ITK. Parmi les 9 patients présentant une LAL à précurseurs B, Ph^+, 1 patient avait reçu 1 ITK préalable et 1 patient n'avait reçu aucun ITK préalable. Le tableau 7 présente les résultats d'efficacité issus de cette étude.

Tableau 7. Étude 2 : résultats d'efficacité chez des patients ≥ 18 ans présentant une LAL à précurseurs B en rechute ou réfractaire ayant reçu au moins 2 schémas thérapeutiques préalables pour la LAL

	BESPONSA (N = 35)
RC[a]/RCh[b] ; n (%) [IC à 95 %]	24 (68,6 %) [50,7 % – 83,2 %]
RC[a] ; n (%) [IC à 95 %]	10 (28,6 %) [14,6 % – 46,3 %]
RCh[b] ; n (%) [IC à 95 %]	14 (40,0 %) [23,9 % – 57,9 %]
DR[f] médiane ; mois [IC à 95 %]	2,2 [1,0 à 3,8]
Négativité de la MRD[c] pour les patients obtenant une RC/RCh ; taux[d] (%) [IC à 95 %]	18/24 (75 %) [53,3 % – 90,2 %]
SSP[e] médiane ; mois [IC à 95 %]	3,7 [2,6 à 4,7]
SG médiane ; mois [IC à 95 %]	6,4 [4,5 à 7,9]

Abréviations : LAL = leucémie aiguë lymphoblastique ; NAN = numération absolue des neutrophiles ; IC = intervalle de confiance ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle ; DR = durée de la rémission ; GCSH = greffe de cellules souches hématopoïétiques ; MRD = maladie résiduelle minimale ; N/n = nombre de patients ; SG = survie globale ; SSP = survie sans progression.

[a,b, c, d, e, f] Pour les définitions , voir Tableau 6 (à l'exception du fait que RC/RCh n'étaient pas déterminées selon l'EAC pendant l'étude 2).

Au cours de la Phase II de l'étude, 8/35 (22,9 %) patients ont fait l'objet d'une GCSH de suivi.

Population pédiatrique

L'Agence européenne des médicaments a différé l'obligation de soumettre les résultats d'études réalisées avec BESPONSA dans un ou plusieurs sous-groupes de la population pédiatrique dans le traitement de la LAL en rechute ou réfractaire (voir rubrique 4.2 pour les informations concernant l'usage pédiatrique).

5.2 Propriétés pharmacocinétiques

Chez les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire traités par l'inotuzumab ozogamicine à la dose initiale recommandée de 1,8 mg/m^2/cycle (voir rubrique 4.2), une exposition à l'état d'équilibre a été atteinte avant de démarrer le Cycle 4. La concentration sérique maximale (C_{max}) moyenne d'inotuzumab ozogamicine était de 308 ng/ml (362). L'aire sous la courbe (ASC) concentration/temps totale simulée moyenne par cycle à l'état d'équilibre était de 100 microgrammes•h/ml (32,9).

Distribution

In vitro, la liaison du N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide aux protéines plasmatiques humaines est d'environ 97 %. *In vitro*, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide est un substrat de la glycoprotéine P (P-gp). Chez l'être humain, le volume de distribution total d'inotuzumab ozogamicine était d'environ 12 l.

Biotransformation

In vitro, le N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide était principalement métabolisé par réduction non enzymatique. Chez l'être humain, les concentrations de N-acétyl-gamma-calichéamicine diméthylhydrazide étaient généralement inférieures à la limite de quantification (50 pg/ml).

Élimination

La pharmacocinétique de l'inotuzumab ozogamicine était convenablement caractérisée par un modèle à 2 compartiments avec composants de clairance linéaire et temps-dépendante. Chez 234 patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire, la clairance de l'inotuzumab ozogamicine à l'état d'équilibre était de 0,0333 l/h, et la demi-vie d'élimination terminale ($t_{½}$) à la fin du Cycle 4 était d'environ 12,3 jours. Suite à l'administration de doses multiples, une accumulation d'inotuzumab ozogamicine d'un facteur 5,3 a été observée entre les Cycles 1 et 4.

D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 765 patients, il a été démontré que la surface corporelle affectait de façon significative la distribution de l'inotuzumab ozogamicine. La dose d'inotuzumab ozogamicine est administrée en fonction de la surface corporelle (voir rubrique 4.2).

Âge, origine ethnique et sexe

D'après une analyse pharmacocinétique de population, il a été démontré que l'âge, l'origine ethnique et le sexe n'affectaient pas de façon significative la distribution de l'inotuzumab ozogamicine.

Insuffisance hépatique

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur l'inotuzumab ozogamicine n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance hépatique.

D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 765 patients, la clairance de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients présentant une insuffisance hépatique définie par le *National Cancer Institute Organ Dysfunction Working Group* (NCI ODWG) de catégorie B1 (taux de

bilirubine totale ≤ LSN et taux d'ASAT > LSN ; n = 133) ou B2 (taux de bilirubine totale > 1,0 – 1,5 × LSN et taux quelconque d'ASAT ; n = 17) s'est avérée similaire à celle observée chez les patients présentant une fonction hépatique normale (bilirubine totale/ASAT ≤ LSN ; n = 611) (voir rubrique 4.2). Chez 3 patients atteints d'insuffisance hépatique définie par le NCI ODWG comme étant de catégorie C (taux de bilirubine totale > 1,5 – 3 × LSN et taux quelconque d'ASAT) et chez 1 patient atteint d'insuffisance hépatique définie par le NCI ODWG comme étant de catégorie D (taux de bilirubine totale > 3 × LSN et taux quelconque d'ASAT), la clairance de l'inotuzumab ozogamicine ne semblait pas être diminuée.

Insuffisance rénale

Aucune étude pharmacocinétique formelle sur l'inotuzumab ozogamicine n'a été réalisée chez les patients présentant une insuffisance rénale.

D'après une analyse pharmacocinétique de population réalisée auprès de 765 patients, la clairance de l'inotuzumab ozogamicine chez les patients présentant une insuffisance rénale légère (Cl_{cr} 60 – 89 ml/min ; n = 237), une insuffisance rénale modérée (Cl_{cr} 30 – 59 ml/min ; n = 122) ou une insuffisance rénale sévère (Cl_{cr} 15 – 29 ml/min ; n = 4) était similaire à celle observée chez les patients présentant une fonction rénale normale (Cl_{cr} ≥ 90 ml/min ; n = 402) (voir rubrique 4.2). L'inotuzumab ozogamicine n'a pas été étudiée chez les patients présentant une insuffisance rénale terminale (IRT) (voir rubrique 4.2).

Électrophysiologie cardiaque

D'après une analyse exposition-réponse pharmacocinétique réalisée auprès de 250 patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire ou d'autres tumeurs hématologiques ayant reçu 1,8 mg/m^2/cycle d'inotuzumab ozogamicine administré en 3 doses fractionnées aux Jours 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) et 15 (0,5 mg/m^2) au cours d'un cycle de 21 à 28 jours ou 1,8 mg/m^2/cycle administrée toutes les 4 semaines, respectivement, le QTcF médian a augmenté de 2,53 millisecondes (msec) par rapport aux valeurs initiales (97,5^e percentile : 4,92 msec) à la C_{max} moyenne estimée pour les patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire (371 ng/ml) et de 3,87 msec par rapport aux valeurs initiales (97,5^e percentile : 7,54 msec) à une C_{max} moyenne 1,5 fois plus élevée (569 ng/ml).

Au cours d'une étude clinique randomisée menée chez des patients présentant une LAL en rechute ou réfractaire (Étude 1), des augmentations du QTcF de ≥ 60 msec par rapport aux valeurs initiales ont été mesurées chez 4/162 (3 %) patients dans le groupe inotuzumab ozogamicine et chez 3/124 (2 %) patients dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur. Des augmentations du QTcF de > 500 msec n'ont été observées chez aucun patient du groupe inotuzumab ozogamicine alors qu'elles ont pu être observées chez 1/124 (1 %) patient du groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur (voir rubrique 4.8). Les modifications du QTcF maximales moyennes (IC à 90 %) par rapport aux valeurs initiales ont été les suivantes : 16,5 msec (14,3 – 18,7) dans le groupe inotuzumab ozogamicine et 10,8 msec (8,0 – 13,6) dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur. Une analyse de tendance centrale des modifications du QTcF par rapport aux valeurs initiales a démontré que la limite supérieure de l'IC à 90 % bilatéral pour le QTcF était de 21,1 msec (observée au Cycle 4/Jour 1/1 heure) dans le groupe inotuzumab ozogamicine et de 21,2 msec (observée au Cycle 2/Jour 1/1 heure) dans le groupe chimiothérapie au choix de l'investigateur.

5.3 Données de sécurité préclinique

Toxicité en administration répétée

Chez l'animal, les organes cibles primaires comprenaient le foie, la moelle osseuse et les organes lymphoïdes ainsi que les modifications hématologiques associées, les reins, et le système nerveux. Les autres modifications observées comprenaient des effets sur les organes reproducteurs masculins et féminins (voir ci-dessous) et des lésions hépatiques néoplasiques et prénéoplasiques (voir ci-dessous). La plupart des effets se sont avérés réversibles à partiellement réversibles, à l'exception des effets sur

le foie et le système nerveux. La pertinence des résultats irréversibles observés chez les animaux pour l'homme est incertaine.

Génotoxicité

L'inotuzumab ozogamicine s'est révélée clastogène *in vivo* dans la moelle osseuse des souris mâles. Ceci est cohérent avec l'induction connue d'une rupture de brins d'ADN par la calichéamicine et d'autres antibiotiques antitumoraux de la classe des ènediynes. L'inotuzumab ozogamicine n'a pas montré de pouvoir mutagène au cours d'un test *in vitro* de mutation réverse sur les bactéries (test d'Ames) jusqu'à la dose maximale possible.

Carcinogénicité

Aucune étude formelle de carcinogénicité portant sur l'inotuzumab ozogamicine n'a été réalisée. Au cours des études de toxicité, des rats ont développé une hyperplasie des cellules ovales, une altération hépatocellulaire et des adénomes hépatocellulaires dans le foie à environ 0,3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC. Chez un singe, un foyer d'altération hépatocellulaire a été détecté à environ 3,1 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC à la fin de la période d'administration s'étendant sur 26 semaines. La pertinence de ces résultats observés chez les animaux pour l'homme est incertaine.

Toxicité sur la reproduction

L'administration d'inotuzumab ozogamicine à des rats femelles à une dose maternotoxique (environ 2,3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC) avant l'accouplement et au cours de la première semaine de gestation a entraîné une toxicité embryo-fœtale, y compris une augmentation des résorptions et une diminution du nombre des embryons viables. La dose maternotoxique (environ 2,3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC) a également entraîné un retard de croissance fœtale, ainsi qu'une réduction du poids fœtal et des retards d'ossification du squelette. Un léger retard de croissance intra-utérine s'est également produit chez le rat à environ 0,4 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC (voir rubrique 4.6).

L'inotuzumab ozogamicine est considérée comme susceptible d'altérer la fonction de reproduction et la fertilité chez les hommes et les femmes sur la base des résultats non cliniques (voir rubrique 4.6). Au cours des études de toxicité en doses répétées menées chez les rats et les singes, les résultats relatifs à la reproduction chez les femelles montraient une atrophie des ovaires, de l'utérus, du vagin et des glandes mammaires. La dose sans effet indésirable observé (NOAEL) pour les effets sur les organes reproducteurs féminins chez les rats et les singes s'élevait à environ 2,2 et 3,1 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC, respectivement. Au cours des études de toxicité en doses répétées chez les rats, les résultats relatifs à la reproduction chez les mâles ont montré une dégénérescence testiculaire, associée à une hypospermie, ainsi qu'une atrophie de la prostate et des vésicules séminales. La NOAEL n'a pas été identifiée pour les effets sur les organes reproducteurs masculins, ayant été observés à environ 0,3 fois l'exposition clinique humaine sur la base de l'ASC.

6. DONNÉES PHARMACEUTIQUES

6.1 Liste des excipients

Saccharose
Polysorbate 80
Chlorure de sodium
Trométhamine

6.2 Incompatibilités

En l'absence d'études de compatibilité, ce médicament ne doit pas être mélangé avec d'autres médicaments, à l'exception de ceux mentionnés dans la rubrique 6.6.

6.3 Durée de conservation

Flacon non ouvert

2 ans

Solution reconstituée

BESPONSA ne contient aucun conservateur bactériostatique. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée pendant 4 heures au maximum au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Solution diluée

La solution diluée doit être utilisée immédiatement ou conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

6.4 Précautions particulières de conservation

À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C)
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
Pour les conditions de conservation après la reconstitution et la dilution, voir la rubrique 6.3.

6.5 Nature et contenu de l'emballage extérieur

Flacon en verre de type I, de couleur ambre, muni d'un bouchon en caoutchouc chlorobutyle, d'une bague de sertissage et d'une capsule Flipp-off contenant 1 mg de poudre.

Chaque boîte contient 1 flacon.

6.6 Précautions particulières d'élimination et manipulation

Instructions concernant la reconstitution, la dilution et l'administration

Utiliser une technique aseptique appropriée lors des procédures de reconstitution et de dilution. L'inotuzumab ozogamicine est sensible à la lumière et doit être protégée des rayons ultraviolets au cours de la reconstitution, de la dilution et de l'administration du traitement.

Le délai maximal entre la reconstitution et la fin de l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution.

Reconstitution

- Calculer la dose (en mg) et le nombre de flacons de BESPONSA nécessaires.
- Reconstituer chaque flacon de 1 mg à l'aide de 4 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une solution à usage unique de 0,25 mg/ml de BESPONSA.
- Remuer doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.

- Inspecter visuellement la solution reconstituée en vue de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement trouble, incolore et essentiellement exempte de particules visibles. Ne pas utiliser en cas de présence de particules ou d'une coloration anormale.
- BESPONSA ne contient aucun conservateur bactériostatique. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Dilution

- Calculer le volume requis de solution reconstituée nécessaire pour obtenir le dosage approprié, en fonction de la surface corporelle du patient. Prélever cette quantité du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue. À conserver à l'abri de la lumière. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.
- Ajouter la solution reconstituée dans un récipient pour perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), jusqu'à l'obtention d'un volume nominal total de 50 ml. À conserver à l'abri de la lumière. Il est recommandé d'utiliser un récipient pour perfusion constitué de polychlorure de vinyle (PVC) (avec di-2-éthylhexylphtalate [DEHP] ou sans DEHP), de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou d'éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Retourner doucement le récipient pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer.
- La solution diluée doit être utilisée immédiatement, conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et la fin de l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Administration

- Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il faut la laisser revenir à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant environ 1 heure avant de l'administrer.
- Il n'est pas nécessaire de procéder à une filtration de la solution diluée. Néanmoins, si la solution diluée doit subir une filtration, l'utilisation de filtres à base de polyéthersulfone (PES), de polyfluorure de vinylidène (PVDF) ou de polysulfone hydrophile (HPS) est recommandée. Ne pas utiliser de filtres composés de nylon ou d'un mélange d'esters de cellulose (MCE).
- Perfuser la solution diluée pendant 1 heure à un débit de 50 ml/h à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). À conserver à l'abri de la lumière. L'utilisation de tubulures de perfusion constituées de PVC (avec ou sans DEHP), de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou de polybutadiène est recommandée.

Ne pas mélanger ou administrer BESPONSA en perfusion avec d'autres médicaments.

Le tableau 8 présente les durées et conditions de conservation relatives à la reconstitution, la dilution et l'administration de BESPONSA.

Tableau 8. Durées et conditions de conservation relatives à la solution de BESPONSA reconstituée et diluée.		
← **Délai maximal entre la reconstitution et l'administration ≤ 8 heures[a]** →		
Solution reconstituée	**Solution diluée**	
	Après le début de la dilution	**Administration**
Utiliser la solution reconstituée immédiatement ou après l'avoir conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum. À conserver à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.	Utiliser la solution diluée immédiatement ou après l'avoir conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et la fin de l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution. À conserver à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.	Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), la laisser revenir à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant 1 heure environ avant l'administration. Administrer la solution diluée par perfusion de 1 heure à un débit de 50 ml/h à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). À conserver à l'abri de la lumière.

[a] Avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution.

Élimination

BESPONSA est exclusivement à usage unique.

Tout médicament non utilisé ou déchet doit être éliminé conformément à la réglementation en vigueur.

7. TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

8. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1200/001

9. DATE DE PREMIÈRE AUTORISATION/DE RENOUVELLEMENT DE L'AUTORISATION

10. DATE DE MISE À JOUR DU TEXTE

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/.

ANNEXE II

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

A. FABRICANT DE LA SUBSTANCE ACTIVE D'ORIGINE BIOLOGIQUE ET FABRICANT RESPONSABLE DE LA LIBÉRATION DES LOTS

Nom et adresse du fabricant de la substance active d'origine biologique

Wyeth Pharmaceutical Division,
of Wyeth Holdings Corporation,
A subsidiary of Pfizer Inc.
401 North Middletown Road,
Pearl River, New York 10965
Etats-Unis

Nom et adresse du fabricant responsable de la libération des lots

Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlande

B. CONDITIONS OU RESTRICTIONS DE DÉLIVRANCE ET D'UTILISATION

Médicament soumis à prescription médicale spéciale et restreinte (voir Annexe I: Résumé des Caractéristiques du Produit, rubrique 4.2).

C. AUTRES CONDITIONS ET OBLIGATIONS DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

- **Rapports périodiques actualisés de sécurité (PSUR)**

Les exigences relatives à la soumission des rapports périodiques actualisés de sécurité pour ce médicament sont définies dans la liste des dates de référence pour l'Union (liste EURD) prévue à l'article 107 quater, paragraphe 7, de la directive 2001/83/CE et ses actualisations publiées sur le portail web européen des médicaments.

Le titulaire soumet le premier rapport périodique actualisé de sécurité pour ce médicament dans un délai de 6 mois suivant l'autorisation.

D. CONDITIONS OU RESTRICTIONS EN VUE D'UNE UTILISATION SÛRE ET EFFICACE DU MÉDICAMENT

- **Plan de gestion des risques (PGR)**

Le titulaire de l'autorisation de mise sur le marché réalise les activités de pharmacovigilance et interventions requises décrites dans le PGR adopté et présenté dans le Module 1.8.2 de l'autorisation de mise sur le marché, ainsi que toutes actualisations ultérieures adoptées du PGR.

De plus, un PGR actualisé doit être soumis:

- à la demande de l'Agence européenne des médicaments;
- dès lors que le système de gestion des risques est modifié, notamment en cas de réception de nouvelles informations pouvant entraîner un changement significatif du profil bénéfice/risque, ou lorsqu'une étape importante (pharmacovigilance ou réduction du risque) est franchie.

ANNEXE III

ÉTIQUETAGE ET NOTICE

A. ÉTIQUETAGE

MENTIONS DEVANT FIGURER SUR L'EMBALLAGE EXTÉRIEUR

EMBALLAGE EXTÉRIEUR

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT

BESPONSA 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
inotuzumab ozogamicine

2. COMPOSITION EN SUBSTANCE(S) ACTIVE(S)

Chaque flacon contient 1 mg d'inotuzumab ozogamicine.
Après reconstitution, chaque flacon contient 0,25 mg/ml d'inotuzumab ozogamicine.

3. LISTE DES EXCIPIENTS

Saccharose
Polysorbate 80
Chlorure de sodium
Trométhamine

4. FORME PHARMACEUTIQUE ET CONTENU

Poudre pour solution à diluer pour perfusion
1 flacon
1 mg

5. MODE ET VOIE(S) D'ADMINISTRATION

Lire la notice avant utilisation.
Perfusion IV après reconstitution et dilution.
À usage unique.

6. MISE EN GARDE SPÉCIALE INDIQUANT QUE LE MÉDICAMENT DOIT ÊTRE CONSERVÉ HORS DE VUE ET DE PORTÉE DES ENFANTS

Tenir hors de la vue et de la portée des enfants.

7. AUTRE(S) MISE(S) EN GARDE SPÉCIALE(S), SI NÉCESSAIRE

8. DATE DE PÉREMPTION

EXP

9. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES DE CONSERVATION

À conserver au réfrigérateur.
Ne pas congeler.
À conserver dans l'emballage d'origine et à l'abri de la lumière.

10. PRÉCAUTIONS PARTICULIÈRES D'ÉLIMINATION DES MÉDICAMENTS NON UTILISÉS OU DES DÉCHETS PROVENANT DE CES MÉDICAMENTS S'IL Y A LIEU

11. NOM ET ADRESSE DU TITULAIRE DE L'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

12. NUMÉRO(S) D'AUTORISATION DE MISE SUR LE MARCHÉ

EU/1/17/1200/001

13. NUMÉRO DU LOT

Lot

14. CONDITIONS DE PRESCRIPTION ET DE DÉLIVRANCE

15. INDICATIONS D'UTILISATION

16. INFORMATIONS EN BRAILLE

Justification de ne pas inclure l'information en Braille acceptée.

17. IDENTIFIANT UNIQUE - CODE-BARRES 2D

Code-barres 2D portant l'identifiant unique inclus.

18. IDENTIFIANT UNIQUE - DONNÉES LISIBLES PAR LES HUMAINS

PC :
SN :
NN :

MENTIONS MINIMALES DEVANT FIGURER SUR LES PETITS CONDITIONNEMENTS PRIMAIRES

FLACON

1. DÉNOMINATION DU MÉDICAMENT ET VOIE D'ADMINISTRATION

BESPONSA 1 mg poudre pour solution à diluer
inotuzumab ozogamicine
Pour perfusion IV après reconstitution et dilution.

2. MODE D'ADMINISTRATION

À usage unique.

3. DATE DE PÉREMPTION

EXP

4. NUMÉRO DU LOT

Lot

5. CONTENU EN POIDS, VOLUME OU UNITÉ

6. AUTRE

B. NOTICE

Notice : Information de l'utilisateur

BESPONSA 1 mg, poudre pour solution à diluer pour perfusion
inotuzumab ozogamicine

▼Ce médicament fait l'objet d'une surveillance supplémentaire qui permettra l'identification rapide de nouvelles informations relatives à la sécurité. Vous pouvez y contribuer en signalant tout effet indésirable que vous observez. Voir en fin de rubrique 4 comment déclarer les effets indésirables.

Veuillez lire attentivement cette notice avant d'utiliser ce médicament car elle contient des informations importantes pour vous.
- Gardez cette notice. Vous pourriez avoir besoin de la relire.
- Si vous avez d'autres questions, interrogez votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère.
- Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Voir rubrique 4.
-

Que contient cette notice ?

1. Qu'est-ce que BESPONSA et dans quels cas est-il utilisé
2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir BESPONSA
3. Comment BESPONSA est-il administré
4. Quels sont les effets indésirables éventuels
5. Comment conserver BESPONSA
6. Contenu de l'emballage et autres informations

1. Qu'est-ce que BESPONSA et dans quels cas est-il utilisé

La substance active de BESPONSA est l'inotuzumab ozogamicine. Celle-ci appartient à un groupe de médicaments qui ciblent les cellules cancéreuses. Ces médicaments sont appelés agents antinéoplasiques.

BESPONSA est utilisé pour traiter les patients adultes présentant une leucémie aiguë lymphoblastique. Une leucémie aiguë lymphoblastique est un cancer du sang caractérisé par un nombre trop élevé de globules blancs. BESPONSA est destiné au traitement de la leucémie aiguë lymphoblastique chez les patients adultes ayant testé d'autres traitements auparavant et chez lesquels ces traitements ont échoué.

BESPONSA agit en se liant aux cellules porteuses d'une protéine appelée CD22. Les cellules leucémiques lymphoblastiques possèdent cette protéine. Une fois lié à ces cellules leucémiques lymphoblastiques, le médicament libère une substance dans les cellules qui interfère avec l'ADN des cellules et finit par les éliminer.

2. Quelles sont les informations à connaître avant de recevoir BESPONSA

N'utilisez jamais BESPONSA si vous :
- êtes allergique à l'inotuzumab ozogamicine ou à l'un des autres composants contenus dans ce médicament (mentionnés dans la rubrique 6) ;
- avez eu précédemment une maladie veino-occlusive (une maladie au cours de laquelle les vaisseaux sanguins du foie sont endommagés et bloqués par des caillots sanguins) ayant été confirmée ou avez une maladie veino-occlusive évolutive ;
- avez une maladie hépatique évolutive grave, par ex., une cirrhose (une maladie au cours de laquelle le foie ne fonctionne pas correctement en raison de dommages à long terme), une hyperplasie régénérative nodulaire (une maladie accompagnée de signes et symptômes

d'hypertension portale pouvant être provoquée par l'utilisation chronique de médicaments), une hépatite active (une maladie qui se caractérise par une inflammation du foie).

Avertissements et précautions

Adressez-vous à votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère avant d'utiliser BESPONSA si vous :

- avez des antécédents de troubles ou de maladies du foie, ou si vous présentez des signes ou symptômes d'une maladie grave appelée maladie veino-occlusive hépatique, une maladie au cours de laquelle les vaisseaux sanguins du foie sont endommagés et bloqués par des caillots sanguins. Une maladie veino-occlusive peut être mortelle et elle est associée à une prise de poids rapide, des douleurs au niveau du côté supérieur droit de votre abdomen (ventre), une augmentation de la taille du foie, une accumulation de liquides provoquant un gonflement abdominal, et des analyses de sang présentant des augmentations de la bilirubine et/ou des enzymes hépatiques (ce qui peut se traduire par un jaunissement de la peau ou des yeux). Cette maladie peut apparaître au cours du traitement par BESPONSA ou après un traitement ultérieur par greffe de cellules souches. Une greffe de cellules souches est une procédure permettant de transplanter les cellules souches (cellules qui se transforment en nouvelles cellules sanguines) d'une autre personne dans votre circulation sanguine. Cette procédure peut avoir lieu si votre maladie répond complètement au traitement ;
- présentez des signes ou symptômes d'un faible nombre de cellules sanguines connues sous le nom de « neutrophiles » (parfois accompagné de fièvre), de globules rouges, de globules blancs, de lymphocytes, ou d'un faible nombre de composants sanguins connus sous le nom de « plaquettes » ; ces signes et symptômes incluent l'apparition d'une infection ou d'une fièvre, ou une tendance à faire des hématomes (« bleus »), ou à saigner du nez fréquemment ;
- présentez des signes ou symptômes de réaction liée à la perfusion, telle que fièvre et frissons ou problèmes respiratoires pendant ou peu après la perfusion de BESPONSA ;
- présentez des signes ou symptômes d'un syndrome de lyse tumorale, pouvant être associé à des symptômes au niveau de l'estomac et des intestins (par ex. nausées, vomissements, diarrhée), du cœur (par ex. modification du rythme cardiaque), des reins (par ex. diminution du volume des urines, présence de sang dans les urines) et des nerfs et des muscles (par ex. spasmes, faiblesse et crampes musculaires) pendant ou peu après la perfusion de BESPONSA ;
- avez des antécédents ou une tendance à présenter un allongement de l'intervalle QT (une modification de l'activité électrique du cœur pouvant provoquer des rythmes cardiaques irréguliers graves), prenez des médicaments connus pour allonger l'intervalle QT, et/ou présentez des taux d'électrolytes anormaux (par ex. calcium, magnésium, potassium) ;
- présentez des élévations des enzymes amylase et lipase, pouvant être le signe de problèmes avec votre pancréas ou votre foie et vésicule biliaire ou voies biliaires.

Informez immédiatement votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère si vous tombez enceinte pendant la période de traitement par BESPONSA et pendant les 8 mois suivant la fin du traitement.

Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pour surveiller votre numération sanguine pendant le traitement par BESPONSA. Voir également rubrique 4.

Pendant le traitement, en particulier durant les premiers jours après le début du traitement, votre taux de globules blancs peut être sévèrement diminué (neutropénie), ce qui peut s'accompagner de fièvre (neutropénie fébrile).
Pendant le traitement, en particulier durant les premiers jours après le début du traitement, vos enzymes hépatiques peuvent être augmentées. Votre médecin demandera des analyses de sang régulières pour surveiller vos enzymes hépatiques pendant le traitement par BESPONSA.

Le traitement par BESPONSA peut allonger l'intervalle QT (une modification de l'activité électrique du cœur pouvant conduire à de graves irrégularités du rythme cardiaque). Votre médecin demandera un électrocardiogramme (ECG) et des analyses de sang pour mesurer les électrolytes (ex. calcium,

magnésium, potassium) avant la première dose de BESPONSA et répéter ces analyses pendant le traitement. Voir également rubrique 4.

Votre médecin surveillera également les signes et symptômes du syndrome de lyse tumorale après l'administration de BESPONSA. Voir également rubrique 4.

Enfants et adolescents

BESPONSA ne doit pas être utilisé chez les enfants et les adolescents âgés de moins de 18 ans car aucune donnée n'est disponible pour cette population.

Autres médicaments et BESPONSA

Informez votre médecin ou pharmacien si vous prenez, avez récemment pris ou pourriez prendre tout autre médicament. Cela inclut les médicaments obtenus sans ordonnance et les médicaments à base de plantes.

Grossesse, allaitement et fertilité

Si vous êtes enceinte ou que vous allaitez, si vous pensez être enceinte ou planifiez une grossesse, demandez conseil à votre médecin ou infirmier/ère avant de prendre ce médicament.

Contraception

Vous devez éviter de tomber enceinte ou de concevoir un enfant. Les femmes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant encore 8 mois au minimum après la dernière administration du traitement. Les hommes doivent utiliser une méthode de contraception efficace durant le traitement et pendant encore 5 mois au minimum après la dernière administration du traitement.

Grossesse

Les effets de BESPONSA chez la femme enceinte ne sont pas connus mais, étant donné son mécanisme d'action, BESPONSA peut nuire à votre enfant à naître. Vous ne devez pas utiliser BESPONSA pendant la grossesse, à moins que votre médecin ne pense qu'il s'agit du médicament le plus approprié pour vous.

Contactez immédiatement votre médecin si vous ou votre partenaire tombez enceinte pendant la période de traitement par ce médicament.

Fertilité

Avant le traitement, les hommes et les femmes doivent se renseigner au sujet de la préservation de la fertilité.

Allaitement

Si vous avez besoin de recevoir le traitement par BESPONSA, vous devez interrompre l'allaitement au cours du traitement et pendant au moins 2 mois après l'arrêt du traitement. Adressez-vous à votre médecin.

Conduite de véhicules et utilisation de machines

Si vous vous sentez inhabituellement fatigué(e) (il s'agit d'un effet indésirable très fréquent de BESPONSA), vous ne devez ni conduire de véhicules ni utiliser de machines.

3. Comment BESPONSA est-il administré

Veillez à toujours utiliser ce médicament en suivant exactement les indications de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère. Vérifiez auprès de votre médecin, pharmacien ou infirmier/ère en cas de doute.

Comment BESPONSA est-il administré ?

- Votre médecin déterminera la dose appropriée.
- Un médecin ou un infirmier/ère vous administrera BESPONSA au moyen d'un « goutte-à-goutte » dans votre veine (perfusion intraveineuse) qui durera 1 heure.
- Chaque dose est administrée une fois par semaine et chaque cycle de traitement correspond à 3 doses.
- Si le médicament fonctionne correctement et que vous devez bénéficier d'une greffe de cellules souches (voir rubrique 2), il est possible que vous receviez 2 cycles ou 3 cycles de traitement, au maximum.
- Si le médicament fonctionne correctement mais que vous ne devez pas bénéficier d'une greffe de cellules souches (voir rubrique 2), il est possible que vous receviez jusqu'à 6 cycles de traitement, au maximum.
- Si vous ne répondez pas au médicament au cours de 3 cycles, votre traitement sera arrêté.
- Si vous présentez certains effets indésirables, votre médecin pourra modifier votre dose, interrompre ou arrêter définitivement le traitement par BESPONSA.
- Votre médecin pourra réduire votre dose en fonction de votre réponse au traitement.
- Pendant le traitement, votre médecin effectuera des analyses de sang afin de contrôler l'apparition d'effets indésirables et votre réponse au traitement.

Si vous avez d'autres questions sur l'utilisation de ce médicament, demandez plus d'informations à votre médecin, à votre pharmacien ou à votre infirmier/ère.

Médicaments administrés avant le traitement par BESPONSA

Avant votre traitement par BESPONSA, vous recevrez d'autres médicaments (prémédications) pour aider à diminuer les réactions à la perfusion et les autres effets indésirables possibles. Ces médicaments peuvent inclure des corticoïdes (par ex. dexaméthasone), des antipyrétiques (médicaments pour réduire la fièvre) et des antihistaminiques (médicaments pour réduire les réactions allergiques).

Avant votre traitement par BESPONSA, il est possible que des médicaments vous soient administrés et que vous ayez besoin d'être hydraté(e) afin d'empêcher l'apparition d'un syndrome de lyse tumorale. Le syndrome de lyse tumorale est associé à divers symptômes au niveau de l'estomac et des intestins (par ex. nausées, vomissements, diarrhée), du cœur (par ex. modifications du rythme cardiaque), des reins (par ex. diminution de la production d'urine, présence de sang dans les urines), des nerfs et des muscles (par ex. spasmes, faiblesse, crampes musculaires).

4. Quels sont les effets indésirables éventuels

Comme tous les médicaments, ce médicament peut provoquer des effets indésirables, mais ils ne surviennent pas systématiquement chez tout le monde. Certains de ces effets indésirables peuvent être graves.

Informez votre médecin immédiatement si vous présentez des signes ou symptômes de l'un des effets indésirables graves suivants :

- réaction liée à la perfusion (voir rubrique 2) ; les signes et symptômes comprennent fièvre et frissons ou problèmes respiratoires pendant ou peu après la perfusion de BESPONSA.

- maladie veino-occlusive hépatique (voir rubrique 2) ; les signes et symptômes comportent une rapide prise de poids, une douleur du côté supérieur droit de l'abdomen, une augmentation de la taille du foie, une accumulation de liquide provoquant un gonflement abdominal et des augmentations de la bilirubine et/ou des enzymes hépatiques (ce qui peut se traduire par un jaunissement de la peau ou des yeux).
- faible nombre de cellules sanguines connues sous le nom de « neutrophiles », (parfois accompagné de fièvre), de globules rouges, de globules blancs, de lymphocytes, ou faible nombre de composants sanguins connus sous le nom de « plaquettes » (voir rubrique 2) ; les signes et symptômes comprennent le développement d'une infection, de la fièvre, une tendance à avoir des bleus plus facilement ou à saigner du nez régulièrement.
- syndrome de lyse tumorale (voir rubrique 2) ; il peut être associé à divers symptômes dans l'estomac et les intestins (par ex. nausées, vomissements, diarrhée), le cœur (par ex. modifications du rythme), les reins (par ex. urine diminuée, sang dans l'urine), les nerfs et les muscles (par ex. spasmes musculaires, faiblesse, crampes).
- allongement de l'intervalle QT (voir rubrique 2) ; les signes et symptômes comprennent une modification de l'activité électrique du cœur pouvant conduire à de graves irrégularités du rythme cardiaque. Demandez à votre médecin si vous présentez des symptômes tels que des vertiges, étourdissement ou évanouissement.

Les autres effets indésirables peuvent comprendre :

Très fréquent (pouvant affecter plus de 1 personne sur 10) :
- Infections
- Nombre réduit de globules blancs, pouvant entraîner une faiblesse généralisée et une tendance au développement d'infections
- Nombre réduit de lymphocytes (un type de globules blancs), pouvant entraîner une tendance au développement d'infections
- Nombre réduit de globules rouges, pouvant entraîner une fatigue et un essoufflement
- Appétit diminué
- Maux de tête
- Saignements
- Douleurs abdominales
- Vomissements
- Diarrhée
- Nausées
- Inflammation de la bouche
- Constipation
- Taux de bilirubine augmenté, pouvant entraîner une coloration jaune de la peau, des yeux et des autres tissus
- Fièvre
- Frissons
- Fatigue
- Concentrations élevées d'enzymes hépatiques (pouvant constituer des indicateurs d'atteinte hépatique) dans le sang

Fréquent (pouvant affecter jusqu'à 1 personne sur 10) :
- Réduction du nombre de différents types de cellules sanguines
- Excès d'acide urique dans le sang
- Accumulation d'une quantité excessive de liquide dans l'abdomen
- Gonflement de l'abdomen
- Modifications du rythme cardiaque (pouvant apparaître sur l'électrocardiogramme)
- Taux anormalement élevé d'amylase (une enzyme nécessaire à la digestion et à la conversion de l'amidon en sucre) dans le sang

- Taux anormalement élevé de lipase (une enzyme nécessaire dans le traitement des graisses alimentaires) dans le sang
- Hypersensibilité

Déclaration des effets secondaires

Si vous ressentez un quelconque effet indésirable, parlez-en à votre médecin, votre pharmacien ou votre infirmier/ère. Ceci s'applique aussi à tout effet indésirable qui ne serait pas mentionné dans cette notice. Vous pouvez également déclarer les effets indésirables directement via le système national de déclaration décrit en Annexe V. En signalant les effets indésirables, vous contribuez à fournir davantage d'informations sur la sécurité du médicament.

5. Comment conserver BESPONSA

Tenir ce médicament hors de la vue et de la portée des enfants.

N'utilisez pas ce médicament après la date de péremption indiquée sur l'étiquette du flacon et la boîte après EXP. La date de péremption fait référence au dernier jour de ce mois.

Flacons non ouverts :
- À conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C).
- À conserver dans l'emballage d'origine à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Solution reconstituée :
- À utiliser immédiatement ou à conserver au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum.
- À conserver à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Solution diluée :
- À utiliser immédiatement ou à conserver à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution.
- À conserver à l'abri de la lumière.
- Ne pas congeler.

Avant l'administration, ce médicament doit être contrôlé visuellement afin de vérifier l'absence de particules et de coloration anormale. En cas de présence de particules ou de coloration anormale, le produit ne doit pas être utilisé.

Ne jetez aucun médicament au tout-à-l'égout ou avec les ordures ménagères. Demandez à votre pharmacien d'éliminer les médicaments que vous n'utilisez plus. Ces mesures contribueront à protéger l'environnement.

6. Contenu de l'emballage et autres informations

Ce que contient BESPONSA

- La substance active est l'inotuzumab ozogamicine. Chaque flacon contient 1 mg d'inotuzumab ozogamicine. Après reconstitution, 1 ml de solution contient 0,25 mg d'inotuzumab ozogamicine.
- Les autres composants sont le saccharose, le polysorbate 80, le chlorure de sodium et la tromethamine.

Comment se présente BESPONSA et contenu de l'emballage extérieur

BESPONSA est une poudre pour solution à diluer pour perfusion.
Chaque boîte de BESPONSA contient :

- 1 flacon de verre contenant une poudre lyophilisée de couleur blanche à blanc cassé, libre ou sous forme agglomérée.

Titulaire de l'autorisation de mise sur le marché
Pfizer Limited
Ramsgate Road
Sandwich, Kent CT13 9NJ
Royaume-Uni

Fabricant
Pfizer Ireland Pharmaceuticals
Grange Castle Business Park
Clondalkin
Dublin 22
Irlande

Pour toute information complémentaire concernant ce médicament, veuillez prendre contact avec le représentant local du titulaire de l'autorisation de mise sur le marché :

Belgique/België/Belgien
Pfizer S.A. / N.V.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11
България
Пфайзер Люксембург САРЛ, Клон България
Тел.: +359 2 970 4333
Česká republika
Pfizer PFE s r.o.
Tel: +420 283 004 111
Danmark
Pfizer ApS
Tlf: +45 44 20 11 00
Deutschland
Pfizer Pharma GmbH
Tel: +49 (0)30 550055 51000
Eesti
Pfizer Luxembourg SARL Eesti filiaal
Tel: +372 666 7500
Ελλάδα
Pfizer Ελλάς A.E.
Τηλ: +30 210 6785 800
España
Pfizer S.L.
Tel: +34 91 490 99 00
France
Pfizer
Tel: +33 (0)1 58 07 34 40
Hrvatska
Pfizer Croatia d.o.o.
Tel: + 385 1 3908 777

Lietuva
Pfizer Luxembourg SARL filialas Lietuvoje
Tel: + 370 52 51 4000
Luxembourg/Luxemburg
Pfizer S.A.
Tél/Tel: +32 (0)2 554 62 11

Magyarország
Pfizer Kft.
Tel: +36-1-488-37-00
Malta
V.J. Salomone Pharma Ltd.
Tel: +356 21220174
Nederland
Pfizer bv
Tel: +31 (0)10 406 43 01
Norge
Pfizer Norge AS
Tlf: +47 67 52 61 00
Österreich
Pfizer Corporation Austria Ges.m.b.H.
Tel: +43 (0)1 521 15-0
Polska
Pfizer Polska Sp.z.o.o
Tel: +48 22 335 61 00
Portugal
Pfizer Biofarmacêutica, Sociedade Unipessoal Lda.
Tel: +351 21 423 5500
România
Pfizer Romania S.R.L.
Tel: +40 (0) 21 207 28 00

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

Ísland
Icepharma hf.
Sími: +354 540 8000

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

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

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

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

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

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

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

United Kingdom
Pfizer Limited
Tel: +44 (0) 1304 616161

La dernière date à laquelle cette notice a été révisée est

Autres sources d'informations

Des informations détaillées sur ce médicament sont disponibles sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments http://www.ema.europa.eu/. Il existe aussi des liens vers d'autres sites concernant les maladies rares et leur traitement.

Cette notice est disponible dans toutes les langues de l'UE/EEE sur le site internet de l'Agence européenne des médicaments.

Les informations suivantes sont destinées exclusivement aux professionnels de la santé. Pour des informations complètes sur la posologie et les adaptations posologiques voir le Résumé des Caractéristiques du Produit.

Mode d'administration

BESPONSA est destiné à une administration intraveineuse. La perfusion doit être administrée en 1 heure.

Ne pas administrer BESPONSA en injection rapide ou bolus intraveineux.

BESPONSA doit être reconstitué puis dilué avant l'administration.

L'administration de BESPONSA doit être effectuée par cycles de 3 à 4 semaines.

Pour les patients devant bénéficier d'une greffe de cellules souches hématopoïétiques (GCSH), la durée de traitement recommandée s'étend sur 2 cycles. Un troisième cycle peut être envisagé pour les patients qui n'obtiennent pas une RC/RCh et une négativité de la MRD après 2 cycles. Pour les patients ne devant pas bénéficier d'une GCSH, des cycles de traitement supplémentaires (jusqu'à 6 cycles au maximum) peuvent être administrés. Les patients n'obtenant pas de RC/RCh au cours de 3 cycles doivent interrompre le traitement (voir rubrique 4.2 du Résumé des Caractéristiques du Produit).

Le tableau ci-dessous présente les schémas posologiques recommandés.

Pour le premier cycle, la dose totale recommandée pour tous les patients est de 1,8 mg/m^2 par cycle, administrée en 3 doses fractionnées les Jours 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) et 15 (0,5 mg/m^2). Le

Cycle 1 s'étend sur 3 semaines mais cette durée peut être étendue à 4 semaines si le patient obtient une RC ou RCh, et/ou pour permettre une résolution de la toxicité.

Pour les cycles suivants, la dose totale recommandée est de 1,5 mg/m^2 par cycle, administrée en 3 doses fractionnées les Jours 1 (0,5 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) et 15 (0,5 mg/m^2) pour les patients obtenant une RC/RCh ou de 1,8 mg/m^2 par cycle administrée en 3 doses fractionnées aux Jours 1 (0,8 mg/m^2), 8 (0,5 mg/m^2) et 15 (0,5 mg/m^2) pour les patients n'obtenant pas une RC/RCh. Les cycles suivants durent 4 semaines.

Schéma posologique pour le Cycle 1 et les cycles suivants en fonction de la réponse au traitement			
	Jour 1	**Jour 8**[a]	**Jour 15**[a]
Schéma posologique pour le Cycle 1			
Tous les patients :			
Dose (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	21 jours[b]		
Schéma posologique pour les cycles suivants en fonction de la réponse au traitement			
Patients ayant obtenu une RC[c] ou une RCh[d] :			
Dose (mg/m^2)	0,5	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours[e]		
Patients n'ayant pas obtenu une RC[c] ou une RCh[d] :			
Dose (mg/m^2)	0,8	0,5	0,5
Durée du cycle	28 jours[e]		

Abréviations : NAN = numération absolue des neutrophiles ; RC = rémission complète ; RCh = rémission complète avec récupération hématologique partielle.

[a] +/- 2 jours (respecter un intervalle d'au moins 6 jours entre les doses).

[b] Pour les patients obtenant une RC/RCh, et/ou pour permettre une résolution de la toxicité, la durée du cycle peut être étendue jusqu'à 28 jours (c.-à-d., un intervalle sans traitement de 7 jours débutant le Jour 21).

[c] La RC est définie comme < 5 % de blastes médullaires et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération complète des numérations sanguines périphériques (plaquettes $\geq 100 \times 10^9$/l et NAN $\geq 1 \times 10^9$/l) et la résolution de toutes les atteintes extramédullaires.

[d] La RCh est définie comme < 5 % de blastes médullaires et l'absence de blastes leucémiques dans le sang périphérique, la récupération incomplète des numérations sanguines périphériques (plaquettes $< 100 \times 10^9$/l et/ou NAN $< 1 \times 10^9$/l) et la résolution de toutes les atteintes extramédullaires.

[e] Intervalle sans traitement de 7 jours débutant le Jour 21.

Instructions concernant la reconstitution, la dilution et l'administration

Utiliser une technique aseptique appropriée lors des procédures de reconstitution et de dilution. L'inotuzumab ozogamicine est sensible à la lumière et doit être protégée des rayons ultraviolets au cours de la reconstitution, de la dilution et de l'administration du traitement.

Le délai maximal entre la reconstitution et l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution.

Reconstitution :

- Calculer la dose (en mg) et le nombre de flacons de BESPONSA nécessaires.
- Reconstituer chaque flacon de 1 mg à l'aide de 4 ml d'eau pour préparations injectables, afin d'obtenir une solution à usage unique de 0,25 mg/ml de BESPONSA.
- Remuer doucement le flacon pour faciliter la dissolution. Ne pas secouer.
- Inspecter visuellement la solution reconstituée en vue de détecter toute particule ou coloration anormale. La solution reconstituée doit être limpide à légèrement trouble, incolore et essentiellement exempte de particules visibles.

- BESPONSA ne contient aucun conservateur bactériostatique. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Dilution :

- Calculer le volume requis de solution reconstituée nécessaire pour obtenir le dosage approprié, en fonction de la surface corporelle du patient. Prélever cette quantité du/des flacon(s) à l'aide d'une seringue. À conserver à l'abri de la lumière. Toute solution reconstituée non utilisée doit être jetée.
- Ajouter la solution reconstituée dans un récipient pour perfusion avec une solution injectable de chlorure de sodium à 9 mg/ml (0,9 %), jusqu'à l'obtention d'un volume nominal total de 50 ml. À conserver à l'abri de la lumière. Il est recommandé d'utiliser un récipient pour perfusion constitué de polychlorure de vinyle (PVC) (avec di-2-éthylhexylphtalate [DEHP] ou sans DEHP), de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou d'éthylène-acétate de vinyle (EVA).
- Retourner doucement le récipient pour perfusion afin de mélanger la solution diluée. Ne pas secouer.
- La solution diluée doit être utilisée immédiatement ou conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et la fin de l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Administration :

- Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), il faut la laisser revenir à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant environ 1 heure avant de l'administrer.
- Il n'est pas nécessaire de procéder à une filtration de la solution diluée. Néanmoins, si la solution diluée doit subir une filtration, l'utilisation de filtres à base de polyéthersulfone (PES), de polyfluorure de vinylidène (PVDF) ou de polysulfone hydrophile (HPS) est recommandée. Ne pas utiliser de filtres composés de nylon ou d'un mélange d'esters de cellulose (MCE).
- Perfuser la solution diluée pendant 1 heure à un débit de 50 ml/h à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). À conserver à l'abri de la lumière. L'utilisation de tubulures de perfusion constituées de PVC (avec ou sans DEHP), de polyoléfine (polypropylène et/ou polyéthylène) ou de polybutadiène est recommandée.

Ne pas mélanger ou administrer BESPONSA en perfusion avec d'autres médicaments.

Les durées et conditions de conservation relatives à la reconstitution, la dilution et l'administration de BESPONSA sont présentées ci-dessous.

Durées et conditions de conservation relatives à la solution de BESPONSA reconstituée et diluée.

← Délai maximal entre la reconstitution et l'administration ≤ 8 heures[a] →		
Solution reconstituée	**Solution diluée**	
	Après le début de la dilution	**Administration**
Utiliser la solution reconstituée immédiatement ou après l'avoir conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C) pendant 4 heures au maximum. À conserver à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.	Utiliser la solution diluée immédiatement ou après l'avoir conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et la fin de l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution. À conserver à l'abri de la lumière. Ne pas congeler.	Si la solution diluée est conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C), la laisser revenir à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) pendant 1 heure environ avant l'administration. Administrer la solution diluée par perfusion de 1 heure à un débit de 50 ml/h à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C). À conserver à l'abri de la lumière.

[a] Avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution.

Conditions et durée de conservation

Flacons non ouverts

2 ans

Solution reconstituée

BESPONSA ne contient aucun conservateur bactériostatique. La solution reconstituée doit être utilisée immédiatement. Si la solution reconstituée ne peut pas être utilisée immédiatement, elle doit être conservée au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.

Solution diluée

La solution diluée doit être utilisée immédiatement ou conservée à température ambiante (entre 20 °C et 25 °C) ou au réfrigérateur (entre 2 °C et 8 °C). Le délai maximal entre la reconstitution et la fin de l'administration doit être ≤ 8 heures, avec ≤ 4 heures entre la reconstitution et la dilution. À conserver à l'abri de la lumière et ne pas congeler.