

BLINCYTO®
Blinatumomab

35 mcg

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión

1 DESCRIPCIÓN

BLINCYTO (blinatumomab) para inyección se suministra en un vial de dosis única como polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril y sin conservantes para uso intravenoso. Cada empaque de BLINCYTO contiene 1 vial de BLINCYTO y 1 vial de Solución Estabilizadora IV.

Cada vial de dosis única de BLINCYTO contiene:

Blinatumomab -----	35 mcg
Ácido cítrico monohidratado -----	3,35 mg
Dihidrato de trehalosa -----	95,5 mg
Clorhidrato de lisina -----	23,23 mg
Polisorbato 80 -----	0,64 mg
Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0	

Después de la reconstitución con 3 mL de Agua Estéril para Inyectables sin conservantes, *USP*, la concentración resultante es de 12,5 mcg/mL de blinatumomab.

La Solución Estabilizadora IV se suministra en un vial de dosis única como una solución transparente estéril, sin conservantes, incolora a ligeramente amarilla.

Cada vial de dosis única de la Solución Estabilizadora IV contiene:

Ácido cítrico monohidrato -----	52,5 mg
Clorhidrato de lisina -----	2283,8 mg
Polisorbato 80 -----	10 mg
Hidróxido de sodio para ajustar el pH a 7,0	
Agua para inyección cs para el volumen de 10 mL.	

Blinatumomab es un acoplador biespecífico de células T CD3, dirigido a CD19. Blinatumomab se produce en las células de ovario de hámster chino. Consta de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular de aproximadamente 54 kilodaltons.

2 INDICACIONES Y USO

2.1 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de precursores de células B, Enfermedad Mínima Residual (EMR) positiva

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, con enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual al 0,1%, en la primera o segunda remisión completa, en adultos y niños.

En los Estados Unidos esta indicación se aprueba bajo aprobación acelerada basada en la tasa de respuesta EMR y la supervivencia sin recaídas hematológicas. La aprobación continua de esta indicación puede depender de la verificación y descripción del beneficio clínico en los ensayos confirmatorios.

2.2 Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de precursores de células B Recidivante o Refractaria

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B recidivante o refractaria en adultos y niños.

3 DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

3.1 Tratamiento de LLA de Precursores de células B, EMR positiva

- Un curso de tratamiento consiste en 1 ciclo de BLINCYTO para inducción seguido de hasta 3 ciclos adicionales para consolidación.
- Un ciclo único de tratamiento con BLINCYTO para la inducción o consolidación consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 14 días libre de tratamiento (un total de 42 días).
- Ver la Tabla 1 para conocer la dosis recomendada según el peso y el cronograma del paciente. Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija. Para pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal del paciente (*BSA, por sus siglas en inglés*).

Tabla 1. Dosis Recomendada de BLINCYTO y Cronograma para el Tratamiento de la LLA de Precursores de células B, EMR positiva

Ciclo	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA)
<u>Ciclo 1 Inducción</u> Días 1 a 28 Días 29 a 42	28 mcg/día 14 días libres de tratamiento	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día) 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 2 a 4 Consolidación</u> Días 1 a 28 Días 29 a 42	28 mcg/día 14 días libres de tratamiento	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día) 14 días libres de tratamiento

- Se recomienda hospitalización durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para los ciclos posteriores, tanto para el inicio de la perfusión y/o en el caso de requerirse el reinicio de la perfusión (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud u hospitalización.
- Para el tratamiento de LLA de precursores de células B, EMR positiva se debe premedicar con prednisona o equivalente
 - Para pacientes adultos, premedicar con 100 mg de prednisona por vía intravenosa o equivalente (por ejemplo, 16 mg de dexametasona) 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO en cada ciclo.
 - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo y cuando se reinicie una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:

- Consulte la Sección 3.5 para perfusión durante 24 horas o 48 horas.
- Consulte la Sección 3.6 para perfusión de 7 días usando Cloruro de Sodio Bacteriostático para Inyección al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico). Esta opción está disponible para pacientes que pesen 22 kg o más. No se recomienda para pacientes que pesen menos de 22 kg.

3.2 Tratamiento de LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria

- Un curso de tratamiento consiste en hasta 2 ciclos de BLINCYTO para inducción seguido de 3 ciclos adicionales para consolidación y hasta 4 ciclos adicionales de terapia continua.
- Un ciclo único de tratamiento de inducción o consolidación con BLINCYTO consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 14 días libres de tratamiento (42 días en total).
- Un ciclo único de tratamiento de terapia continua con BLINCYTO consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 56 días libres de tratamiento (84 días en total).
- Ver la Tabla 2 para conocer la dosis recomendada según el peso y el cronograma del paciente. Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el BSA del paciente.

Tabla 2. Dosis Recomendada de BLINCYTO y Cronograma para el Tratamiento de la LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria

Ciclo	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA)
<u>Ciclo 1 Inducción</u>		
Días 1 a 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (sin exceder 9 mcg/día)
Días 8 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclo 2 Inducción</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 3 a 5 Consolidación</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento

Ciclo	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA)
<u>Ciclos 6 a 9 Terapia Continua</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 84	Intervalo de 56 días libres de tratamiento	Intervalo de 56 días libres de tratamiento

- Se recomienda hospitalización durante los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de los ciclos posteriores (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión por parte de un profesional sanitario u hospitalización.
- Premedicar con dexametasona:
 - Para los pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO de cada ciclo, antes de escalar la dosis (tal como el Día 8 del Ciclo 1), y cuando se reinicia una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más.
 - Para los pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo, antes de escalar la dosis (tal como en el Día 8 del Ciclo 1), y cuando se reinicie una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
 - Consulte la Sección 3.5 para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
 - Consulte la Sección 3.6 para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico). Esta opción está disponible para pacientes que pesen 22 kg o más. No se recomienda su uso en pacientes que pesen menos de 22 kg.

3.3 Modificaciones de Dosis para Reacciones Adversas

Si la interrupción del tratamiento tras una reacción adversa no es más de 7 días, continúe el mismo ciclo hasta un total de 28 días de perfusión, incluidos los días previos y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si una interrupción debido a una reacción adversa dura más de 7 días, comience un nuevo ciclo.

Tabla 3. Modificaciones de Dosificación para Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (<i>CRS, por sus siglas en inglés</i>)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir BLINCYTO. • Administrar dexametasona 8 mg cada 8 horas por vía intravenosa u oral durante un máximo de 3 días, y disminuir posteriormente durante 4 días. • Cuando se resuelva el <i>CRS</i>, reiniciar BLINCYTO a 9 mcg/día y aumentar de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. 	<ul style="list-style-type: none"> • Interrumpir BLINCYTO. • Administrar dexametasona 5 mg/m² (máximo 8 mg) cada 8 horas por vía intravenosa u oral durante un máximo de 3 días y disminuir posteriormente durante 4 días. • Cuando se resuelva el <i>CRS</i>, reiniciar BLINCYTO a 5 mcg/m²/día y aumentar de manera escalonada a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide.
	Grado 4	Suspender BLINCYTO permanentemente. Administrar dexametasona según las instrucciones para el Grado 3 del <i>CRS</i> .	
Toxicidad Neurológica	Convulsiones	Suspender BLINCYTO permanentemente si ocurre más de una convulsión.	
	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 mcg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa ocurrió a dosis de 9 mcg/día, o si la reacción adversa toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 mcg/m ² /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa ocurrió a dosis de 5 mcg/m ² /día, o si la reacción adversa toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Suspender BLINCYTO permanentemente.	

Reacción Adversa	Grado*	Pacientes que pesan 45 kg o más	Pacientes que pesan menos de 45 kg
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 9 mcg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa toma más de 14 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 5 mcg/m ² /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa toma más de 14 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Considerar suspender BLINCYTO permanentemente.	

* Basado en los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE). El Grado 3 es grave, y el Grado 4 es potencialmente mortal.

3.4 Preparación

Es muy importante seguir estrictamente las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y la administración incluidas en esta sección para minimizar errores de medicación (incluida la administración de una dosis insuficiente y la sobredosis) [ver Advertencias y Precauciones (6.10)].

BLINCYTO se puede infundir durante 24 horas (sin conservantes), 48 horas (sin conservantes), o 7 días (con conservantes). La elección entre estas opciones para la duración de perfusión debe hacerla el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de perfusión y el peso del paciente. La administración de BLINCYTO como perfusión de 7 días no se recomienda para pacientes con un peso menor de 22 kg.

Para la preparación, reconstitución, y administración de BLINCYTO:

- Ver Sección 3.5 para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
- Ver Sección 3.6 para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico). Esta opción está disponible para los pacientes que pesen 22 kg o más. No se recomienda para pacientes con un peso menor de 22 kg.

Contactar a Varifarma Perú SAC a través del correo electrónico farmacovigilancia@varifarma.pe / lfigueroa@varifarma.pe si tiene preguntas sobre la reconstitución y preparación de BLINCYTO.

3.4.1 Preparación Aséptica

Observe estrictamente la técnica aséptica al preparar la solución para perfusión, ya que los viales de BLINCYTO no contienen conservantes antimicrobianos. Para prevenir la contaminación accidental, prepare BLINCYTO según las normas asépticas, incluyendo, pero no limitado a:

- Prepare BLINCYTO en una instalación que cumpla con USP <797>.
- Prepare BLINCYTO bajo una campana de flujo laminar ISO Clase 5 o mejor.
- Asegúrese que el área de mezcla cumpla con las especificaciones ambientales apropiadas, confirmadas mediante monitoreo periódico.

- Asegúrese que el personal esté debidamente capacitado en manipulaciones asépticas y en la mezcla de medicamentos oncológicos.
- Asegúrese que el personal use vestimenta y guantes de protección apropiados.
- Asegúrese que los guantes y las superficies estén desinfectadas.

3.4.2 Contenido de la Caja

1 caja de BLINCYTO incluye 1 vial de BLINCYTO y 1 vial de Solución Estabilizadora IV.

- **No utilice la Solución Estabilizadora IV para la reconstitución de BLINCYTO.** La Solución Estabilizadora IV se suministra con el empaque de BLINCYTO y se utiliza para recubrir la bolsa intravenosa antes de la adición de BLINCYTO reconstituido a fin de evitar la adhesión de BLINCYTO a las bolsas y a las líneas intravenosas.
- Puede ser necesario más de 1 caja de BLINCYTO para preparar la dosis recomendada.

3.4.3 Información de Incompatibilidad

BLINCYTO es incompatible con di-etilhexilftalato (*DEHP*) debido a la posibilidad de formación de partículas, lo que lleva a una solución turbia.

- Utilice bolsas para perfusión/casetes de bomba de poliolefina, *PVC* sin *DEHP*, o acetato de etil vinilo (*EVA*).
- Utilice conjuntos de líneas de perfusión IV de poliolefina, *PVC* sin *DEHP*, o *EVA*.

3.5 Preparación y Administración de BLINCYTO como Perfusión de 24 horas o 48 horas

Reconstituya BLINCYTO con agua estéril para inyección sin conservantes, USP. No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución Estabilizadora IV.

Para purgar el tubo intravenoso, use solo la solución en la bolsa que contiene la solución FINAL preparada de BLINCYTO para la perfusión. No purgue con 0,9% de inyección de cloruro de sodio, USP.

3.5.1 Reconstitución de BLINCYTO para perfusión de 24 horas o 48 horas.

1. Determine la cantidad de viales de BLINCYTO necesarios para una dosis y la duración de la perfusión.
2. Reconstituya cada vial de BLINCYTO con **3 mL de agua estéril para inyección sin conservantes, USP**, dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de BLINCYTO y no directamente sobre el polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de BLINCYTO es de 12,5 mcg/mL.
 - No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución Estabilizadora IV.
3. **Agite suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma.**
 - No sacudir.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la perfusión.** La solución resultante debe ser clara o ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.
 - No lo use si la solución está turbia o se ha precipitado.

3.5.2 Preparación de la Bolsa para Perfusión de BLINCYTO para Perfusión de 24 horas o 48 horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la perfusión para cada bolsa de perfusión de BLINCYTO. Para minimizar los errores, **use los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 y 5 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO.**

- Tabla 4 para pacientes que pesen 45 kg o más
 - Tabla 5 para pacientes que pesen menos de 45 kg
1. **Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio Inyectables al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
 2. **Transfiera asépticamente 5,5 mL de Solución Estabilizadora IV** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizadora IV no utilizada.
 3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de la solución reconstituida de BLINCYTO** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% USP y Solución Estabilizadora IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 4 para pacientes que pesen 45 kg o más para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido.
 - Consulte la Tabla 5 para pacientes que pesen menos de 45 kg (dosis basada en BSA) para el volumen específico de BLINCYTO reconstituido.
 - Deseche el vial que contiene BLINCYTO no utilizado.
 4. Bajo condiciones asépticas, conectar la línea de perfusión intravenosa a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese que la línea de perfusión intravenosa sea compatible con la bomba de perfusión.
 5. Retire el aire de la bolsa intravenosa. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
 6. **Purgue la línea de perfusión intravenosa sólo con la solución en la bolsa que contiene la solución FINAL preparada de BLINCYTO para la perfusión.**
 7. Conserve en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C si no se usa inmediatamente [ver Dosis y Administración (3.7)].

Tabla 4. Para Pacientes que Pesen 45 kg o más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% , USP (volumen inicial)		270 mL		
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para duraciones de perfusión de 24 y 48 horas)		5,5 mL		
Duración de la Perfusión	Dosis	Velocidad de Perfusión	BLINCYTO Reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2

Tabla 5. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% , USP (volumen inicial)	270 mL
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para perfusión de 24 y 48 horas)	5,5 mL

Duración de la Perfusión	Dosis	Velocidad de Perfusión	BSA (m ²)	BLINCYTO Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1
			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1

			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m ² /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1
			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1

3.5.3 Administración de BLINCYTO por Perfusión de 24 o 48 horas

- Administre BLINCYTO como una perfusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de perfusión. La bomba de perfusión debe ser programable, bloqueable, y no elastomérica, con una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) para tener en cuenta el purgado del tubo intravenoso y garantizar que el paciente recibirá la dosis completa de BLINCYTO.
- Infunda la solución final preparada de BLINCYTO para perfusión según las instrucciones en la etiqueta de farmacia en la bolsa preparada a una de las siguientes velocidades de perfusión constantes:
 - Velocidad de perfusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, O
 - Velocidad de perfusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas
- Administre la solución final preparada de BLINCYTO para perfusión utilizando líneas de perfusión intravenosa que contengan un filtro en línea de 0,2 micras, estéril, no-pirogénico, de baja fijación de proteínas. Para obtener información sobre la administración de la bolsa durante 7 días, consulte la sección 3.6.3.

- **Nota Importante: No purgar la línea de perfusión de BLINCYTO o el catéter intravenoso, especialmente cuando se cambien las bolsas para perfusión. Purgar al cambiar las bolsas o al completar la perfusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con las mismas. Cuando se administra a través de un catéter venoso de múltiples vías, BLINCYTO debe ser infundido a través de un lumen exclusivo.**
- Al final de la perfusión, se debe eliminar la solución de BLINCYTO no utilizada en la bolsa intravenosa y en las líneas intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

3.6 Preparación y Administración de BLINCYTO como una Perfusión de 7 días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (Preservativo)

No se recomienda la administración de BLINCYTO como una perfusión de 7 días para pacientes que pesen menos de 22 kg [*consulte Advertencias y Precauciones (6.12) y Uso en Poblaciones Específicas (9.4)*].

Use agua estéril para inyección sin conservantes para reconstituir BLINCYTO. No reconstituya los viales de BLINCYTO con la solución estabilizadora IV.

No utilice un filtro en línea con una bolsa de perfusión de 7 días.

Purgue el tubo intravenoso solo con la solución en la bolsa que contiene la solución FINAL preparada para perfusión. No purgue con Cloruro de Sodio Inyectable 0,9%, USP.

3.6.1 Reconstitución de BLINCYTO para Perfusión de 7 días

1. Determine la cantidad de viales de BLINCYTO necesarios para una dosis.
2. Reconstituya cada vial de BLINCYTO con **3 mL de agua estéril para inyección sin conservantes, USP**, dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del vial de BLINCYTO y no directamente sobre el polvo liofilizado. La concentración resultante por vial de BLINCYTO es de 12,5 mcg/mL.
 - No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución Estabilizadora IV.
3. **Agite suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma.**
 - No sacudir.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la perfusión.** La solución resultante debe ser clara o ligeramente opalescente, incolora a ligeramente amarilla.
 - No lo use si la solución está turbia o ha precipitado.

3.6.2 Preparación de la Bolsa de Perfusión de BLINCYTO para Infusión de 7 días

Verifique la dosis prescrita y la duración de la perfusión para cada bolsa de perfusión de BLINCYTO. Para minimizar los errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en la Tabla 6 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO.**

1. Agregue asepticamente **90 mL de Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
2. **Transfiera asepticamente 2,2 mL de Solución Estabilizadora IV** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizadora IV no utilizada.

3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de BLINCYTO reconstituido** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP y la Solución Estabilizadora IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 6 para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido. Deseche el vial que contiene BLINCYTO no utilizado.
4. **Agregue asépticamente el volumen requerido de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa para obtener **un volumen final de 110 mL**. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 6 para conocer el volumen específico de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% USP.
5. Bajo condiciones asépticas, conecte la línea de perfusión intravenosa a la bolsa intravenosa.
 - Asegúrese de que la línea de perfusión intravenosa sea compatible con la bomba de perfusión.
 - **No use un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**
6. Retire el aire de la bolsa intravenosa. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
7. **Purgue la línea de perfusión intravenosa sólo con la solución en la bolsa que contiene la solución preparada FINAL de BLINCYTO para la perfusión.**
8. Conserve en refrigeración a una temperatura de 2°C a 8°C si no se usa inmediatamente [ver Dosis y Administración (3.7)].

Tabla 6. Para la Perfusión de 7 días: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa para 28 mcg/día y 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio Inyectable Bacteriostático al 0,9%, USP (volumen inicial)		90 mL			
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para perfusión de 7 días)		2,2 mL			
BLINCYTO Reconstituido		Volumen específico enumerado a continuación en la tabla			
Cantidad Suficiente (cs) de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP hasta un Volumen Final de 110 mL		Volumen específico enumerado a continuación en la tabla			
Duración de la Perfusión		7 días			
Velocidad de Perfusión		0,6 mL/hora			
Peso del Paciente	Dosis	BSA (m ²)	BLINCYTO Reconstituido		Cantidad suficiente de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP para un Volumen Final de 110 mL
			Volumen	Viales	
Dosis Fija					

45 kg o más	28 mcg/día	N/A	16,8 mL	6	1 mL
Dosis Basada en BSA					
22 kg a menos de 45 kg	15 mcg/m ² /día	1,5 – 1,59	14 mL	5	3,8 mL
		1,4 – 1,49	13,1 mL	5	4,7 mL
		1,30 – 1,39	12,2 mL	5	5,6 mL
		1,20 – 1,29	11,3 mL	5	6,5 mL
		1,10 – 1,19	10,4 mL	4	7,4 mL
		1 – 1,09	9,5 mL	4	8,3 mL
		0,9 – 0,99	8,6 mL	4	9,2 mL
Menos de 22 kg	La perfusión de 7 días no está recomendada				

3.6.3 Administración de BLINCYTO como una Perfusión de 7 días

- Administre BLINCYTO como una perfusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de perfusión. La bomba de perfusión debe ser programable, bloqueable, y no elastomérica, con una alarma.
- El volumen final de la solución de perfusión (110 mL) será mayor que el volumen administrado al paciente (100 mL) para tener en cuenta el purgado de la línea de perfusión intravenosa y para garantizar que el paciente recibirá la dosis completa de BLINCYTO.
- **No use un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**
- Infunda la solución final preparada de BLINCYTO para perfusión según las instrucciones en la etiqueta de farmacia en la bolsa preparada a una velocidad de perfusión de 0,6 mL/hora durante 7 días.
- **Nota Importante: No purgar la línea de perfusión de BLINCYTO o el catéter intravenoso, especialmente cuando se cambien las bolsas para perfusión. Purgar al cambiar las bolsas o al completar la perfusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con las mismas. Cuando se administra a través de un catéter venoso de múltiples vías, BLINCYTO debe ser infundido a través de un lumen exclusivo.**
- Al final de la perfusión, se debe eliminar la solución de BLINCYTO no utilizada en la bolsa intravenosa y en las líneas intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

3.7 Almacenamiento de BLINCYTO Reconstituido

La información de la Tabla 7 indica el tiempo de almacenamiento para el vial de BLINCYTO reconstituido y la bolsa de perfusión preparada.

Tabla 7. Tiempo de Almacenamiento para el Vial de BLINCYTO Reconstituido y la Bolsa de Perfusión Preparada de BLINCYTO

	Tiempo Máximo de Conservación	
	Temperatura Ambiente 23°C a 27°C	Refrigerado 2°C a 8°C
Vial de BLINCYTO Reconstituido	4 horas	24 horas
Bolsa de Perfusión Preparada de BLINCYTO (Sin Conservantes)	48 horas*	8 días
Bolsa de Perfusión Preparada de BLINCYTO (Con Conservantes)	7 días*	14 días

* El tiempo de almacenamiento incluye el tiempo de perfusión. Si la bolsa IV de perfusión preparada con BLINCYTO no se administra dentro de los marcos de tiempo y a las temperaturas indicadas, se debe desechar; no se debe volver a refrigerar.

4 FORMAS DE DOSIFICACIÓN Y CONCENTRACIONES

35 mcg de polvo blanco a blanquecino para concentrado y solución para solución para perfusión en un vial de dosis única.

5 CONTRAINDICACIONES

BLINCYTO está contraindicado en pacientes con hipersensibilidad conocida al blinatumomab u otro componente de la formulación del producto.

6 ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

6.1 Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS), el cual puede ser potencialmente mortal o fatal, ocurrió en pacientes que recibían BLINCYTO. El tiempo medio hasta la aparición de CRS fue de 2 días después del inicio de la perfusión y el tiempo medio para la resolución de CRS fue de 5 días entre los casos que se resolvieron. Las manifestaciones de CRS incluyen fiebre, dolor de cabeza, náuseas, astenia, hipotensión, incremento de la alanina-aminotransferasa (ALT), incremento de la aspartato-aminotransferasa (AST), incremento en la bilirrubina total y coagulación intravascular diseminada (CID). Las manifestaciones de CRS después del tratamiento con BLINCYTO se traslapan con las reacciones relacionadas a la perfusión, el síndrome de fuga capilar (CLS, *por sus siglas en inglés*) y la histiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (MAS, *por sus siglas en inglés*). Usando todos estos términos para definir el CRS en ensayos clínicos de BLINCYTO, se reportó CRS en 15% de los pacientes con LLA recidivante o refractaria y en 7% de los pacientes con LLA EMR positiva.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de este tipo de eventos. Aconseje a los pacientes ambulatorios en BLINCYTO que contacten a su profesional de la salud para detectar signos y síntomas asociados con CRS. Si se produce un CRS severo, interrumpa BLINCYTO hasta que se resuelva el CRS. Suspnda BLINCYTO permanentemente si ocurre un CRS que ponga en peligro la vida. Administrar corticosteroides para CRS grave o potencialmente mortal [ver Dosis y Administración (3.3)].

6.2 Toxicidades Neurológicas

En los estudios clínicos, se han producido toxicidades neurológicas en aproximadamente el 65% de los pacientes con LLA tratados con BLINCYTO. Entre los pacientes que experimentaron un evento

neuroológico, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento estuvo dentro de las primeras 2 semanas del tratamiento con BLINCYTO y la mayoría de los eventos se resolvieron. Las manifestaciones más comunes ($\geq 10\%$) de toxicidad neurológica fueron dolor de cabeza y temblores; el perfil de toxicidad neurológica varió según el grupo etario [ver *Uso en Poblaciones Específicas (9.4, 9.5)*]. Se observaron toxicidades neurológicas de Grado 3 o superiores (graves, potencialmente mortales, o fatales) tras el inicio de la administración de BLINCYTO en aproximadamente el 13% de los pacientes que incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y trastornos de coordinación y equilibrio. Las manifestaciones de toxicidad neurológica incluyeron trastornos de los nervios craneales. La mayoría de los eventos neurológicos se resolvieron después de la interrupción del tratamiento con BLINCYTO, pero algunos dieron como resultado la interrupción del tratamiento.

Existe experiencia limitada con BLINCYTO en los pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (CNS, *por sus siglas en inglés*) o con antecedentes de eventos neurológicos. Los pacientes con antecedentes o presencia de patología clínicamente relevante en el CNS fueron excluidos de los estudios clínicos.

Monitorear a los pacientes tratados con BLINCYTO para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica. Aconseje a los pacientes ambulatorios con BLINCYTO que contacten con su profesional de la salud si desarrollan signos o síntomas de toxicidades neurológicas. Interrumpir o suspender BLINCYTO según lo recomendado [ver *Dosis y Administración (3.3)*].

6.3 Infecciones

Se observaron infecciones graves tales como sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones en el sitio del catéter, de las cuales algunas fueron potencialmente mortales o fatales en aproximadamente el 25% de los pacientes con LLA que fueron tratados con BLINCYTO en los ensayos clínicos. Según sea apropiado, administrar antibióticos profilácticos y emplear pruebas de vigilancia durante el tratamiento con BLINCYTO. Monitorizar a los pacientes para detectar signos o síntomas de infección y tratar apropiadamente.

6.4 Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), el cual puede ser potencialmente mortal o fatal, se ha observado en los pacientes que recibieron BLINCYTO. Para la prevención del SLT durante el tratamiento con BLINCYTO se deben usar medidas profilácticas adecuadas, incluidas pretratamiento de citorreducción no tóxico y la hidratación durante el tratamiento. Monitorear a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (3.3)*].

6.5 Neutropenia y Neutropenia Febril

Se ha observado neutropenia y neutropenia febril, incluidos casos potencialmente mortales, en los pacientes que recibieron BLINCYTO. Monitorear los parámetros de laboratorio (incluidos, pero no limitados a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la perfusión con BLINCYTO. Interrumpir BLINCYTO si se produce una neutropenia prolongada.

6.6 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Debido al potencial de eventos neurológicos, incluidas las convulsiones, los pacientes que reciben BLINCYTO corren el riesgo de perder el conocimiento [ver *Advertencias y Precauciones (6.2)*]. Aconsejar

a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en tareas peligrosas o actividades tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa mientras reciben BLINCYTO.

6.7 Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas

El tratamiento con BLINCYTO se asoció a elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas. En pacientes con LLA tratados con BLINCYTO en los estudios clínicos, la mediana de tiempo para la aparición de niveles elevados de enzimas hepáticas fue de 3 días.

La mayoría de estas elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas se observaron en el contexto del CRS. Para los eventos que se observaron fuera del contexto del CRS, la mediana de tiempo hasta la aparición fue de 19 días. Las elevaciones de Grado 3 o superiores en las enzimas hepáticas se produjeron en aproximadamente el 7% de los pacientes fuera del contexto del CRS y resultó en la interrupción del tratamiento en menos del 1% de los pacientes.

Monitorear la alanina-aminotransferasa (*ALT*), aspartato-aminotransferasa (*AST*), gamma-glutamyl transferasa (*GGT*), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con BLINCYTO. Interrumpir BLINCYTO si las transaminasas se elevan a más de 5 veces el límite superior a lo normal o si la bilirrubina total se eleva a más de 3 veces el límite superior a lo normal.

6.8 Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis fatal en los pacientes tratados con BLINCYTO en combinación con dexametasona en los estudios clínicos y en la etapa posterior a la comercialización [*ver Reacciones Adversas (7.3)*].

Evaluar a los pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El tratamiento de la pancreatitis puede requerir la interrupción ya sea temporal o permanente de BLINCYTO y dexametasona [*ver Dosis y Administración (3.3)*].

6.9 Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (*MRI, por sus siglas en inglés*) craneal que muestran leucoencefalopatía en pacientes tratados con BLINCYTO, especialmente en aquellos pacientes tratados previamente con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo el metotrexato sistémico a altas dosis o la citarabina intratecal). Se desconoce la importancia clínica de estos cambios en dichas imágenes.

6.10 Errores de Preparación y Administración

Se han producido errores de preparación y administración con el tratamiento con BLINCYTO. Seguir las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y la administración estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluidas la dosis insuficiente y la sobredosis) [*ver Dosis y Administración (3.4)*].

6.11 Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después del tratamiento con BLINCYTO. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos por lo menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO, durante el tratamiento, y hasta que se recupere el nivel de inmunidad tras el último ciclo con BLINCYTO.

6.12 Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos debido al Conservante Alcohol Bencílico

Pueden ocurrir reacciones adversas graves y fatales incluido el "síndrome de jadeo" en los recién nacidos y lactantes tratados con medicamentos conservados con alcohol bencílico, incluyendo BLINCYTO (con conservantes). El "síndrome de jadeo" se caracteriza por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, y respiraciones jadeantes.

Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes pediátricos, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO (con conservante contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contengan alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves [ver *Uso en Poblaciones Específicas* (9.4)].

Debido a la adición de solución salina bacteriostática, las bolsas de perfusión de 7 días de solución de BLINCYTO contienen alcohol bencílico, por lo que no son recomendadas para su uso en pacientes con peso inferior a 22 kg [ver *Dosis y Administración* (3.6) y *Uso en Poblaciones Específicas* (9.4)].

7 REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte de la monografía:

- Síndrome de Liberación de Citoquinas [ver *Advertencias y Precauciones* (6.1)]
- Toxicidades Neurológicas [ver *Advertencias y Precauciones* (6.2)]
- Infecciones [ver *Advertencias y Precauciones* (6.3)]
- Síndrome de Lisis Tumoral [ver *Advertencias y Precauciones* (6.4)]
- Neutropenia y Neutropenia Febril [ver *Advertencias y Precauciones* (6.5)]
- Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas [ver *Advertencias y Precauciones* (6.6)]
- Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas [ver *Advertencias y Precauciones* (6.7)]
- Pancreatitis [ver *Advertencias y Precauciones* (6.8)]
- Leucoencefalopatía [ver *Advertencias y Precauciones* (6.9)]

7.1 Experiencia en los Ensayos Clínicos

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

LLA de Precusores de células B, EMR positiva

La seguridad de BLINCYTO en pacientes con LLA de precusores de células B con EMR positiva se evaluó en dos estudios clínicos de un solo brazo en los que 137 pacientes fueron tratados con BLINCYTO. La mediana de edad de la población de estudio fue de 45 años (rango: 18 a 77 años).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión, dolor de cabeza, infecciones (patógenos no especificados), temblores y escalofríos. Se informaron reacciones adversas graves en el 61% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) incluyeron pirexia, temblor, encefalopatía, afasia, linfopenia, neutropenia, sobredosis, infección

relacionada con el dispositivo, convulsiones e infección por estafilococos. Reacciones adversas de Grado 3 o superiores se reportaron en el 64% de los pacientes. La discontinuación de la terapia debido a reacciones adversas ocurrió en el 17% de los pacientes; los eventos neurológicos fueron las razones reportadas con mayor frecuencia para la interrupción del tratamiento. Hubo 2 reacciones adversas fatales que ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento con BLINCYTO (neumonía atípica y hemorragia subdural).

La Tabla 8 resume las reacciones adversas que ocurren con una incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o $\geq 5\%$ de incidencia para Grado 3 o superior.

Tabla 8. Reacciones Adversas que Ocurren con una Incidencia $\geq 10\%$ para Cualquier Grado o $\geq 5\%$ de Incidencia para el Grado 3 o Superior en Pacientes Tratados con BLINCYTO con LLA de Precusores de células B, EMR positiva

Reacción Adversa	BLINCYTO (N=137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)
Trastornos sanguíneos y sistema linfático		
Neutropenia ¹	21 (15)	21 (15)
Leucopenia ²	19 (14)	13 (9)
Trombocitopenia ³	14 (10)	8 (6)
Trastornos cardíacos		
Arritmia ⁴	17 (12)	3 (2)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración		
Pirexia ⁵	125 (91)	9 (7)
Escalofríos	39 (28)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infecciones - patógeno no especificado	53 (39)	11 (8)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento		
Reacción relacionada con la perfusión ⁶	105 (77)	7 (5)
Investigaciones		
Disminución de inmunoglobulinas ⁷	25 (18)	7 (5)
Peso aumentado	14 (10)	1 (< 1)
Hipertransaminasemia ⁸	13 (9)	9 (7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo		
Dolor de espalda	16 (12)	1 (< 1)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	54 (39)	5 (4)
Temblor ⁹	43 (31)	6 (4)
Afasia	16 (12)	1 (< 1)
Mareo	14 (10)	1 (< 1)
Encefalopatía ¹⁰	14 (10)	6 (4)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ¹¹	24 (18)	1 (< 1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	18 (13)	0 (0)

Reacción Adversa	BLINCYTO (N=137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado \geq 3* n (%)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹²	22 (16)	1 (< 1)
Trastornos vasculares		
Hipotensión	19 (14)	1 (< 1)

* Calificación basada en la Terminología Común del NCI para Eventos Adversos (CTCAE) versión 4.0.

¹ La neutropenia incluye neutropenia febril, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.

² La leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

³ La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

⁴ La arritmia incluye bradicardia, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia y extrasístoles ventriculares.

⁵ La pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.

⁶ La reacción relacionada con la perfusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la perfusión y los siguientes eventos que ocurren en las primeras 48 horas de perfusión y el evento duró \leq 2 días: síndrome de liberación de citoquinas, tumefacción ocular, hipertensión, hipotensión, mialgia, edema periorbitario, prurito generalizado, pirexia y sarpullido.

⁷ Disminución de inmunoglobulinas incluye disminución de inmunoglobulina A sanguínea, disminución de inmunoglobulina G sanguínea, disminución de inmunoglobulina M sanguínea, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia e inmunoglobulinas disminuidas.

⁸ La hipertransaminasemia incluye aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa y aumento de la enzima hepática.

⁹ El temblor incluye temblor esencial, intención de temblor y temblor.

¹⁰ La encefalopatía incluye trastorno cognitivo, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, encefalopatía, letargo, leucoencefalopatía, trastorno de la memoria, somnolencia y encefalopatía tóxica.

¹¹ El insomnio incluye insomnio inicial, insomnio e insomnio terminal.

¹² Erupción incluye dermatitis por contacto, eccema, eritema, erupción y erupción maculo-papular.

Las reacciones adversas adicionales en pacientes con LLA con EMR positiva que no cumplieron los criterios de umbral para la inclusión en la Tabla 8 fueron:

Trastornos sanguíneos y sistema linfático: anemia.

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: edema periférico, dolor y dolor en el pecho (incluye dolor en el pecho y dolor en el pecho musculoesquelético).

Trastornos hepato biliares: aumento de la bilirrubina en la sangre.

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad y síndrome de liberación de citocinas.

Infecciones e infestaciones: trastornos infecciosos virales, trastornos infecciosos bacterianos y trastornos de infecciones fúngicas.

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento: error de medicación y sobredosis (incluye sobredosis y sobredosis accidental).

Investigaciones: aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.

Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo: dolor en las extremidades y dolor en los huesos.

Trastornos del sistema nervioso: convulsiones (incluye convulsiones y crisis tónico-clónicas generalizadas), trastornos del habla e hipoestesia.

Trastornos psiquiátricos: estado confusional, desorientación y depresión.

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea y tos productiva.

Trastornos vasculares: hipertensión (incluye aumento de la presión arterial e hipertensión) rubor (incluye enrojecimiento y sofocos) y síndrome de fuga capilar.

LLA de Precusores de células B Cromosoma Filadelfia negativo Recidivante o Refractaria

La seguridad de BLINCYTO se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, de etiqueta abierto, y controlado con activo (Estudio *TOWER*) en el que se trataron 376 pacientes con LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo recidivante o refractaria con BLINCYTO (n = 267) o con quimioterapia estándar (*SOC*, por sus siglas en inglés) (n = 109). La mediana de edad de los pacientes tratados con BLINCYTO fue de 37 años (intervalo: 18 a 80 años), 60% hombres, 84% Blancos, 7% Asiáticos, 2% Negros o Afroamericanos, 2% Indios Americanos o Nativos de Alaska, y 5% fueron Múltiples/Otros.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de BLINCYTO fueron infecciones (bacterianas y patógenos inespecíficos), pirexia, dolor de cabeza, reacciones relacionadas con la perfusión, anemia, neutropenia febril, trombocitopenia, y neutropenia. Se informaron eventos adversos graves en el 62% de los pacientes. Las reacciones adversas graves más frecuentes ($\geq 2\%$) incluyeron neutropenia febril, pirexia, sepsis, neumonía, sobredosis, choque séptico, *CRS*, sepsis bacteriana, infección relacionada con el dispositivo, y bacteriemia. Se reportaron reacciones adversas de Grado 3 o superior en el 87% de los pacientes. La interrupción del tratamiento debido a reacciones adversas ocurrió en el 12% de los pacientes tratados con BLINCYTO; los eventos neurológicos y las infecciones fueron las razones más frecuentemente reportadas para la interrupción del tratamiento debido a una reacción adversa. Se produjeron eventos adversos fatales en el 16% de los pacientes. La mayoría de los eventos fatales fueron infecciones.

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del $\geq 10\%$ para cualquier grado o incidencia del $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en los pacientes tratados con BLINCYTO en el primer ciclo de tratamiento se resumen en la Tabla 9.

Tabla 9. Reacciones Adversas que Ocurrieron a una Incidencia del $\geq 10\%$ para Cualquier Grado o Incidencia del $\geq 5\%$ para el Grado 3 o Superior en los Pacientes Tratados con BLINCYTO en el Primer Ciclo de Tratamiento

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado \geq 3* n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado \geq 3* n (%)
Trastornos sanguíneos y sistema linfático				
Neutropenia ¹	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
Anemia ²	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
Trombocitopenia ³	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
Leucopenia ⁴	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
Trastornos cardíacos				

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3* n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3* n (%)
Arritmia ⁵	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Pirexia	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
Edema ⁶	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
Trastornos del sistema inmunológico				
Síndrome de liberación de citoquinas ⁷	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones				
Infecciones - patógenos inespecíficos	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)
Trastornos infecciosos bacterianos	38 (14)	19 (7)	35 (32)	21 (19)
Trastornos infecciosos virales	30 (11)	4 (1)	14 (13)	0 (0)
Trastornos infecciosos fúngicos	27 (10)	13 (5)	15 (14)	9 (8)
Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento				
Reacción relacionada con la perfusión ⁸	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
Investigaciones				
Hipertransaminasemia ⁹	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ¹⁰	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

* Clasificación basada en la versión 4,0 de Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI.

1. Neutropenia incluye agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.
2. Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.
3. Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
4. Leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
5. Arritmia incluye arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, y taquicardia.
6. Edema incluye edema facial, retención de líquidos, edema, edema periférico, tumefacción periférica, y tumefacción facial.
7. Síndrome de liberación de citoquinas incluye síndrome de liberación de citoquinas y tormenta de citoquinas.
8. Reacción relacionada con la perfusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la perfusión y los siguientes eventos que ocurren a las primeras 48 horas de la perfusión y el evento dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, y erupción eritematosa.
9. Hipertransaminasemia incluye aumento de la alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa, aumento de la enzima hepática, y aumento de las transaminasas.
10. Erupción cutánea incluye eritema, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculo-papular, erupción pruriginosa, exfoliación cutánea, y erupción cutánea tóxica.

En la Tabla 10, se muestran las anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el basal Grado 0-2 hasta el Grado 3-4 máximo relacionado con el tratamiento en el primer ciclo de tratamiento.

Tabla 10. Anomalías de Laboratorio Seleccionadas que Empeoraron desde el Grado 0-2 en la línea Basal hasta el Grado 3-4* Máximo Relacionado en el Primer Ciclo de Tratamiento

	BLINCYTO Grado 3 o 4 (%)	Quimioterapia Estándar (SOC) Grado 3 o 4 (%)
Hematología		
Disminución del recuento de linfocitos	80	83
Disminución del recuento de glóbulos blancos	53	97
Disminución de la hemoglobina	29	43
Disminución del recuento de neutrófilos	57	68
Disminución del recuento de plaquetas	47	85
Química		
Aumento de <i>ALT</i>	11	11
Aumento de la bilirrubina	5	4
Aumento de <i>AST</i>	8	4

* Incluye sólo pacientes que presentaron una medición de laboratorio tanto al inicio como durante el primer ciclo de tratamiento disponible.

LLA de Precusores de células B Recidivante o Refractaria

Otras reacciones adversas importantes provenientes de los estudios de LLA de precursor de células B recidivante o refractaria agrupadas fueron:

Trastornos sanguíneos y sistema linfático: linfadenopatía, histiocitosis hematofágica, y leucocitosis (incluye leucocitosis y aumento del recuento de glóbulos blancos).

Trastornos generales y condiciones del sitio de administración: escalofríos, dolor en el pecho (incluye malestar en el pecho, dolor en el pecho, dolor torácico musculoesquelético, y dolor torácico no cardíaco), dolor, aumento de la temperatura corporal, hipertermia, y síndrome de respuesta inflamatoria sistémica.

Trastornos hepatobiliares: hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea e hiperbilirrubinemia).

Trastornos del sistema inmunológico: hipersensibilidad (incluye hipersensibilidad, reacción anafiláctica, angioedema, dermatitis alérgica, erupción por fármacos, hipersensibilidad al fármaco, eritema multiforme, y urticaria).

Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento: error de medicación y sobredosis (incluye sobredosis, error de medicación, y sobredosis accidental).

Investigaciones: aumento de peso, disminución de las inmunoglobulinas (incluye disminución de las inmunoglobulinas, disminución de la inmunoglobulina A en sangre, disminución de la inmunoglobulina G

en sangre, disminución de la inmunoglobulina M en sangre, e hipogammaglobulinemia), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre e hipertransaminasemia.

Trastornos del metabolismo y nutrición: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo: dolor de espalda, dolor de huesos, y dolor en las extremidades.

Trastornos del sistema nervioso: temblores (temblor en reposo, temblor intencional, temblor esencial y temblor), estado de conciencia alterado (incluye estado de conciencia alterado, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, letargo, cambios en el estado mental, estupor, y somnolencia), mareos, deterioro de la memoria, convulsión (incluye convulsiones y convulsiones atónicas), afasia, trastornos cognitivos, trastornos del habla, hipoestesia, encefalopatía y trastornos de los nervios craneales (neuralgia del trigémino, trastorno del nervio trigémino, parálisis del sexto nervio, trastorno del nervio craneal, trastorno del nervio facial y paresia facial).

Trastornos psiquiátricos: insomnio, desorientación, estado de confusión, y depresión (incluye estados de ánimo deprimido, depresión, ideación suicida, y suicidio consumado).

Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos: disnea (incluye insuficiencia respiratoria aguda, disnea, disnea de esfuerzo, insuficiencia respiratoria, dificultad respiratoria, broncoespasmo, hiperreactividad bronquial, taquipnea, y sibilancias), tos, y tos productiva.

Trastornos vasculares: hipotensión (incluye disminución de la presión arterial, hipotensión, choque hipovolémico, y colapso circulatorio), hipertensión (incluye aumento de la presión arterial, hipertensión y crisis hipertensiva), rubor (incluye rubor y sofocos), y síndrome de fuga capilar.

7.2 Inmunogenicidad

Como ocurre con todas las proteínas terapéuticas, existe un potencial de inmunogenicidad. La detección de la formación de anticuerpos es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de positividad del anticuerpo observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de la recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes, y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

La inmunogenicidad de BLINCYTO ha sido evaluada utilizando una tecnología de detección de electroquimioluminiscencia (*ECL*, por sus siglas en inglés) o un inmunoensayo por inmunoabsorción ligado a enzimas (*ELISA*) para la detección de anticuerpos de unión anti-blinatumomab. Para los pacientes cuyos sueros dieron positivo en el inmunoensayo de detección, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar anticuerpos neutralizantes.

En estudios clínicos, menos del 2% de los pacientes tratados con BLINCYTO obtuvieron un resultado positivo para anticuerpos de unión anti-blinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-blinatumomab, 7 de 9 (78%) presentaron actividad neutralizante *in vitro*. La formación de anticuerpos anti-blinatumomab puede afectar la farmacocinética de BLINCYTO.

Si se sospecha la formación de anticuerpos anti-blinatumomab con un efecto clínicamente significativo, comuníquese con Varifarma a través del correo electrónico farmacovigilancia@varifarma.pe para obtener más información.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas al correo electrónico farmacovigilancia@varifarma.pe o a través de la página web de la Autoridad Nacional de Medicamentos (ANM-DIGEMID).

7.3 Experiencia Posterior a la Comercialización

Las siguientes reacciones adversas se han identificado durante el uso posterior a la aprobación de BLINCYTO. Debido a que estas reacciones son reportadas voluntariamente por una población de tamaño incierto, no siempre es posible estimar de manera fiable su frecuencia o establecer una relación causal con la exposición al fármaco.

- Se ha informado pancreatitis fatal en pacientes tratados con BLINCYTO en combinación con dexametasona.

8 INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con BLINCYTO. El inicio del tratamiento con BLINCYTO causa la liberación transitoria de citoquinas que pueden suprimir las enzimas CYP450. El riesgo más alto de interacción fármaco-fármaco es durante los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo en pacientes que reciben sustratos concomitantes de CYP450, particularmente aquellos con un índice terapéutico estrecho. En estos pacientes, monitorear toxicidad (por ejemplo, warfarina) o las concentraciones de estos fármacos (por ejemplo, ciclosporina). Ajustar la dosis del fármaco concomitante según sea necesario [ver *Farmacología Clínica* (11.2, 11.3)].

9 USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS

9.1 Embarazo

Resumen de Riesgos

Basándose en su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal incluso linfocitopenia de células B cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Farmacología Clínica* (11.1)]. No existen datos acerca del uso de BLINCYTO en mujeres embarazadas. En estudios de reproducción animal, una molécula murina equivalente administrada a ratones gestantes cruzó la barrera placentaria (ver *Datos*). Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

La tasa de antecedentes de los principales defectos de nacimiento y el aborto espontáneo es desconocida para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo de defecto congénito, pérdida u otros resultados adversos.

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Debido al potencial de linfocitopenia de linfocitos B en lactantes después de la exposición a BLINCYTO en el útero, los linfocitos B en lactantes deben ser monitoreados antes de iniciar la vacunación con virus vivos [ver *Advertencias y Precauciones (6.11)*].

Datos

Datos en animales

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con blinatumomab. En estudios de toxicidad durante el desarrollo embrionario, se administró una molécula murina equivalente por vía intravenosa a ratones gestantes durante el período de organogénesis. La molécula equivalente cruzó la barrera placentaria y no causó toxicidad embrionaria ni teratogenicidad. Se observaron las disminuciones esperadas de células B y T en los ratones gestantes, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en los fetos.

9.2 Lactancia

Resumen de Riesgos

No existe información sobre la presencia de blinatumomab en la leche humana, los efectos sobre el lactante, o los efectos sobre la producción de leche. Debido a que muchos fármacos son excretados en la leche humana y debido al potencial de reacciones adversas graves en lactantes con BLINCYTO, incluyendo linfocitopenia de células B, se debe aconsejar a las pacientes a no amamantar durante el tratamiento con BLINCYTO y durante al menos 48 horas después de la última dosis.

9.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

Prueba de Embarazo

Verificar el estado de embarazo de las mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO.

Anticoncepción

Mujeres

BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada [ver *Uso en Poblaciones Específicas (9.1)*]. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLINCYTO y por lo menos 48 horas después de la última dosis.

9.4 Uso Pediátrico

La seguridad y eficacia de BLINCYTO ha sido establecida en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria. El uso de BLINCYTO está respaldado por un ensayo de un solo brazo en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria. Este estudio incluyó a pacientes pediátricos en los siguientes grupos etarios: 10 infantes (1 mes hasta menos de 2 años), 40 niños (2 años hasta menos de 12 años), y 20 adolescentes (12 años hasta menos de 18 años). No se observaron diferencias en cuanto a la eficacia entre los diferentes subgrupos etarios. La eficacia también se ha establecido en base a la extrapolación de estudios adecuados y bien controlados en adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva.

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO fueron similares en tipo a aquellas observadas en los pacientes adultos con LLA de precursores de células B recidivante o

refractaria [ver *Reacciones Adversas (7.1)*]. Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia ($\geq 10\%$ de diferencia) en la población pediátrica en comparación con la población adulta fueron pirexia (80% vs. 61%), hipertensión (26% vs. 8%), anemia (41% vs. 24%), reacción relacionada a la perfusión (49% vs. 34%), trombocitopenia (34% vs. 21%), leucopenia (24% vs. 11%), y aumento de peso (17% vs. 6%).

En los pacientes pediátricos menores de 2 años (infantes), la incidencia de toxicidades neurológicas no fue significativamente diferente a aquellas de los otros grupos etarios, pero sus manifestaciones fueron diferentes; los únicos términos de eventos informados fueron agitación, dolor de cabeza, insomnio, somnolencia, e irritabilidad. Los lactantes también presentaron una mayor incidencia de hipocalcemia (50%) en comparación con otras cohortes de edad pediátrica (15% a 20%) o adultos (17%).

Las concentraciones en estado estable de blinatumomab fueron comparables en pacientes adultos y pediátricos a niveles de dosis equivalentes basándose en regímenes basados en *BSA*.

Toxicidad por Alcohol Bencílico en Pacientes Pediátricos

Se observaron reacciones adversas graves incluidas las reacciones fatales y el "síndrome de jadeo" en los neonatos prematuros y lactantes de la unidad de cuidados intensivos neonatales que recibieron medicamentos con alcohol bencílico como conservante. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron altos niveles de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina (los niveles de alcohol bencílico en sangre fueron de 0,61 a 1,378 mmol/L). Otras reacciones adversas incluyeron deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, ruptura de la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia, y colapso cardiovascular. Los bebés prematuros y de bajo peso al nacer pueden tener más probabilidades de desarrollar estas reacciones debido a que pueden tener menor capacidad de metabolizar el alcohol bencílico.

Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes pediátricos, considerar la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO (con conservantes) (contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contengan alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves [ver *Advertencias y Precauciones (6.12)*].

Debido a la adición de solución salina bacteriostática, las bolsas de perfusión de 7 días de solución de BLINCYTO contienen alcohol bencílico, por lo que no son recomendadas para su uso en pacientes que pesen menos de 22 kg. Preparar la solución BLINCYTO para perfusión con solución salina libre de conservantes en bolsas de perfusión de 24 horas o 48 horas para pacientes con un peso inferior a 22 kg [ver *Dosis y Administración (3.5)*].

9.5 Uso Geriátrico

De la cantidad total de pacientes con LLA tratados en estudios clínicos de BLINCYTO, aproximadamente el 12% tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y aquellos más jóvenes. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor tasa de infecciones graves y toxicidades neurológicas, incluyendo trastorno cognitivo, encefalopatía, y confusión [ver *Advertencias y Precauciones (6.2, 6.3)*].

10 SOBREDOSIS

Se han observado sobredosis, las cuales incluye a un paciente adulto que recibió 133 veces la dosis terapéutica recomendada de BLINCYTO administrada durante un corto período.

En la fase de evaluación de dosis de un estudio en pacientes pediátricos y adolescentes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria, un paciente experimentó un evento de insuficiencia cardíaca fatal en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas (CRS) potencialmente mortal con una dosis de 30 mcg/m²/día (superior a la dosis máxima tolerada/recomendada) [ver *Advertencias y Precauciones (6.1)* y *Reacciones Adversas (7)*].

Las sobredosis provocaron reacciones adversas, que fueron consistentes con las reacciones observadas a la dosis terapéutica recomendada e incluyeron fiebre, temblores y dolor de cabeza. En caso de sobredosis, interrumpa la perfusión, monitoree al paciente en busca de signos de reacciones adversas y brinde atención médica de apoyo [ver *Advertencias y Precauciones (6.10)*]. Considere reiniciar BLINCYTO a la dosis recomendada cuando se hayan resuelto todas las reacciones adversas y no antes de 12 horas después de la interrupción de la perfusión [ver *Dosis y Administración (3.1)*].

11 FARMACOLOGÍA CLÍNICA

11.1 Mecanismo de Acción

Blinatumomab es un acoplador biespecífico de células T que se une a CD19, expresado en células de origen de linaje B, y a CD3, expresado en células T. Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (*TCR*, por sus siglas en inglés) con el CD19 de las células B benignas y malignas. Blinatumomab media la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula tumoral, la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, lo que dan lugar a una lisis redirigida de células CD19+.

11.2 Farmacodinamia

Durante la perfusión intravenosa continua con una duración de 4 semanas, la respuesta farmacodinámica se caracterizó por la activación y redistribución inicial de las células T, una disminución de las células B periféricas, y un aumento transitorio de las citoquinas.

La redistribución de las células T periféricas (es decir, la adhesión de células T al endotelio de los vasos sanguíneos y/o la transmigración dentro el tejido) se produjo tras el inicio de la perfusión de BLINCYTO o del aumento escalonado de la dosis. Los recuentos de células T disminuyeron al inicio dentro de un plazo de 1 a 2 días y después volvieron a los niveles basales en un plazo de 7 a 14 días en la mayoría de los pacientes. Se observó el incremento de los recuentos de células T por encima del valor basal (expansión de las células T) en unos pocos pacientes.

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron hasta un nivel inferior o igual a 10 células/microlitro durante el primer ciclo de tratamiento a dosis ≥ 5 mcg/m²/día o ≥ 9 mcg/día en la mayoría de los pacientes. No se observó la recuperación de los recuentos de células B periféricas durante el período de 2 semanas sin tratamiento con BLINCYTO entre los ciclos de tratamiento. La disminución incompleta de células B ocurrió a dosis de 0,5 mcg/m²/día y 1,5 mcg/m²/día y en unos pocos pacientes a dosis mayores.

Se midieron los niveles de citoquinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, *TNF- α* e *IFN- γ* , y los más elevados fueron aquellos de IL-6, IL-10 e *IFN- γ* . Se observó una elevación transitoria de citoquinas en los primeros 2 días posteriores al inicio de la perfusión de BLINCYTO. Los niveles elevados de citoquinas volvieron a los valores basales en un plazo de entre 24 y 48 horas durante la perfusión. En ciclos de

tratamiento posteriores, se produjo una elevación de las citoquinas en menos pacientes y con una menor intensidad en comparación con las 48 horas iniciales del primer ciclo de tratamiento.

11.3 Farmacocinética

La farmacocinética de blinatumomab es lineal durante un intervalo de dosis de 5 a 90 mcg/m²/día (aproximadamente equivalente de 9 a 162 mcg/día) en los pacientes adultos. Después de la perfusión intravenosa continua, se alcanzó la concentración sérica en estado estacionario (C_{ss}) en el plazo de un día y permaneció estable a través del tiempo. El incremento de los valores medios de la C_{ss} fue aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo analizado. A las dosis clínicas de 9 mcg/día y 28 mcg/día para el tratamiento de la LLA recidivante o refractaria, la C_{ss} media (DE) fue de 228 (356) pg/mL y de 616 (537) pg/mL, respectivamente.

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) estimado basado en la fase terminal (V_z) fue de 4,35 (2,45) L con la perfusión intravenosa continua de blinatumomab.

Metabolismo

No se ha caracterizado la vía metabólica de blinatumomab. Como ocurre con otras proteínas terapéuticas, se espera que BLINCYTO se degrade en péptidos y aminoácidos pequeños a través de las vías catabólicas.

Eliminación

El aclaramiento sistémico medio (DE) estimado con la perfusión intravenosa continua en los pacientes que recibieron blinatumomab en los estudios clínicos fue de 3,11 (2,98) L/hora. La semivida media (DE) fue de 2,10 (1,41) horas. Se excretaron cantidades insignificantes de blinatumomab en la orina a las dosis clínicas evaluadas.

Sexo, Edad, y Área de Superficie Corporal

Los resultados de los análisis farmacocinéticos demográficos indican que la edad (0,62 a 80 años de edad) y el sexo no influyen en la farmacocinética del blinatumomab. El área de superficie corporal (0,4 a 2,70 m²) influye en la farmacocinética del blinatumomab; sin embargo, se desconoce la relevancia clínica de este efecto.

Insuficiencia Hepática

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos formales con BLINCYTO en pacientes con insuficiencia hepática.

Insuficiencia Renal

No se han llevado a cabo estudios farmacocinéticos formales con blinatumomab en pacientes con insuficiencia renal.

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente 2 veces en los valores medios de aclaramiento de blinatumomab entre los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCL$ en el rango de 30 a 59 mL/min, N = 21) y una función renal normal ($CrCL$ de más de 90 mL/min, N = 215). Sin embargo, se observó una alta variabilidad entre pacientes ($CV\%$ hasta 96,8%) y los valores de aclaramiento

en los pacientes con insuficiencia renal estuvieron esencialmente dentro del rango observado en los pacientes con función renal normal. No existe información disponible de los pacientes con insuficiencia renal severa ($CrCL$ inferior a 30 mL/min) o pacientes en hemodiálisis.

Interacciones Farmacológicas

La elevación transitoria de las citoquinas puede suprimir las actividades de la enzima CYP450 [ver *Interacciones Medicamentosas (8)* y *Farmacología Clínica (12.2)*].

Poblaciones Específicas

Pediátrica

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un rango de dosis de 5 a 30 mcg/m²/día en los pacientes pediátricos. A las dosis recomendadas, los valores medios (DE) de concentración en estado estacionario (C_{ss}) fueron 162 (179) y 533 (392) pg/mL a dosis de 5 y 15 mcg/m²/día, respectivamente. La media estimada (DE) del volumen de distribución (V_z), aclaramiento (CL) y la vida media terminal ($t_{1/2,z}$) fueron 3,14 (2,97) L/m²; 1,88 (1,90) L/hora/m², y 2,04 (1,35) horas, respectivamente.

12 TOXICOLOGÍA NO CLÍNICA

12.1 Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro de la Fertilidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad o genotoxicidad con blinatumomab.

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de blinatumomab sobre la fertilidad. Una molécula sustituta murina no tuvo efectos adversos en los órganos reproductores masculinos y femeninos en un estudio de toxicidad de dosis repetidas de 13 semanas en ratones.

13 ESTUDIOS CLÍNICOS

13.1 LLA de Precursores de células B, EMR positiva

Estudio BLAST

La eficacia de BLINCYTO se evaluó en un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, de brazo único (Estudio *BLAST*) que incluyó pacientes que tenían ≥ 18 años de edad, que habían recibido al menos 3 bloques de quimioterapia estándar de LLA, se encontraban en remisión completa hematológica (definida como $< 5\%$ blastos en médula ósea, recuento absoluto de neutrófilos > 1 Gi/L, plaquetas > 100 Gi/L) y tenía una EMR en un nivel de $\geq 0,1\%$ usando un ensayo con una sensibilidad mínima de 0,01%. BLINCYTO se administró a una dosis constante de 15 mcg/m²/día (equivalente a la dosis recomendada de 28 mcg/día) por vía intravenosa para todos los ciclos de tratamiento. Los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de tratamiento. El ajuste de la dosis fue posible en caso de eventos adversos.

La población tratada incluyó 86 pacientes en la primera o segunda remisión completa hematológica (CR1 o CR2). Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 11. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue 2 (rango: 1 a 4). Después del tratamiento con BLINCYTO, 45 de 61 (73,8%) pacientes en CR1 y 14 de 25 (56,0%) pacientes en CR2 se sometieron a un trasplante de células madre hematopoyéticas alogénicas en remisión completa hematológica continua.

Tabla 11. Características Demográficas y Basales en el Estudio *BLAST*

Características	BLINCYTO (N = 86)
Edad	
Mediana, años (min, max)	43 (18; 76)
≥ 65 años, n (%)	10 (12)
Hombres, n (%)	50 (58)
Raza, n (%)	
Asiático	1 (1)
Otros (mezclado)	0 (0)
Blancos	76 (88)
Desconocido	9 (11)
Estado de la enfermedad del cromosoma Filadelfia, n (%)	
Positivo	1 (1)
Negativo	85 (99)
Historial de recaída, n (%)	
Pacientes en 1 st CR	61 (71)
Pacientes en 2 nd CR	25 (29)
Nivel de EMR al inicio del estudio*, n (%)	
≥ 10%	7 (8)
≥ 1% y < 10%	34 (40)
≥ 0,1% y < 1%	45 (52)

* Evaluado centralmente usando un ensayo con sensibilidad mínima de 0,01%.

La eficacia se basó en el logro de una EMR indetectable dentro de un ciclo de tratamiento con BLINCYTO y supervivencia libre de recaída hematológica (*RFS*, por sus siglas en inglés). El ensayo utilizado para evaluar la respuesta de EMR tuvo una sensibilidad de 0,01% para 6 pacientes y ≤ 0,005% para 80 pacientes. En general, 70 pacientes lograron una EMR indetectable (81,4%: CI del 95%: 71,6%, 89,0%). El *RFS* hematológico medio fue de 22,3 meses. La Tabla 12 muestra la respuesta de EMR y *RFS* hematológica por número de remisión.

Tabla 12. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B y EMR positiva (Estudio *BLAST*)

	Pacientes en CR1 (n = 61)	Pacientes en CR2 (n = 25)
Respuesta completa de EMR ¹ , n (%), [CI del 95%]	52 (85,2) [73,8; 93,0]	18 (72,0) [50,6; 87,9]
Mediana de supervivencia libre de recaída hematológica ² en meses (rango)	35,2 (0,4; 53,5)	12,3 (0,7; 42,3)

¹. La respuesta completa de EMR se definió como la ausencia de EMR detectable confirmada en un ensayo con sensibilidad mínima de 0,01%.

². La recaída se definió como recaída hematológica o extramedular, leucemia secundaria o muerte por cualquier causa; Incluye tiempo después del trasplante; Estimación de *Kaplan-Meier*.

La EMR indetectable se logró en 65 de 80 pacientes (81,3%: CI del 95%: 71,0%, 89,1%) con una sensibilidad de ensayo de al menos 0,005%. El *RFS* hematológico medio estimado entre los 80 pacientes que utilizaron el ensayo de sensibilidad más alta fue de 24,2 meses (CI del 95%: 17,9; *NE*).

13.2 LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria

Estudio *TOWER*

La eficacia de BLINCYTO se comparó con la quimioterapia estándar (*SOC*) en un estudio aleatorizado, de etiqueta abierta, multicéntrico (Estudio *TOWER*). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria [$> 5\%$ de blastocitos en médula ósea y refractaria al tratamiento de inducción primario o refractaria al último tratamiento, primera recaída no tratada con una duración de la primera remisión de < 12 meses, segunda recaída o posterior no tratada, o recaída en cualquier momento después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (*alloHSCT*, por sus siglas en inglés)]. BLINCYTO se administró a 9 mcg/día los Días 1-7 y 28 mcg/día en los Días 8-28 para el Ciclo 1 y 28 mcg/día en los Días 1-28 para los Ciclos 2 a 5 en ciclos de 42 días y para Ciclos 6-9 en ciclos de 84 días. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis. La quimioterapia estándar *SOC* incluyó fludarabina, citarabina arabinósido, y factor estimulante de colonias de granulocitos (*FLAG*); dosis altas de arabinósido de citarabina (*HiDAC*); combinación basada en alta dosis de metotrexato-(*HDMTX*); o regímenes basados en clofarabina/clofarabina.

Hubo 405 pacientes aleatorizados 2:1 para recibir BLINCYTO o quimioterapia estándar *SOC* seleccionada por el investigador. La aleatorización se estratificó por edad (< 35 años vs. ≥ 35 años de edad), tratamiento previo de rescate (sí vs. no), y *alloHSCT* previo (sí vs. no) según lo evaluado al momento del consentimiento. Los datos demográficos y las características basales estuvieron equilibradas entre los dos brazos de tratamiento (ver Tabla 13).

Tabla 13. Características Basales y Demográficas en el Estudio *TOWER*

Características	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia Estándar (<i>SOC</i>) (N = 134)
Edad		
Mediana, años (mín, máx.)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
< 35 años, n (%)	124 (46)	60 (45)
≥ 35 años, n (%)	147 (54)	74 (55)
≥ 65 años, n (%)	33 (12)	15 (11)
≥ 75 años, n (%)	10 (4)	2 (2)
Hombres, n (%)	162 (60)	77 (58)
Raza, n (%)		
Indios Americanos o Nativo de Alaska	4 (2)	1 (1)
Asiático	19 (7)	9 (7)
Negro (o Afroamericano)	5 (2)	3 (2)
Múltiples	2 (1)	0
Nativo de Hawái u Otros Isleños del Pacífico	1 (0)	1 (1)
Otros	12 (4)	8 (6)
Blanco	228 (84)	112 (84)
Tratamiento previo de rescate	171 (63)	70 (52)
<i>alloHSCT</i> previo ¹	94 (35)	46 (34)
Estado del Grupo Cooperativo del Este - n (%)		

Características	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 134)
0	96 (35)	52 (39)
1	134 (49)	61 (46)
2	41 (15)	20 (15)
Se desconoce	0	1 (1)
Refractario al tratamiento de rescate - n (%)		
Sí	87 (32)	34 (25)
No	182 (67)	99 (74)
Se desconoce	2 (1)	1 (1)
Máximo de blastos en médula ósea central/local - n (%)		
≤ 5%	0	0
> 5 a < 10%	9 (3)	7 (5)
10 a < 50%	60 (22)	23 (17)
≥ 50%	201 (74)	104 (78)
Se desconoce	1 (0)	0

¹ *alloHSCT* = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

De los 271 pacientes asignados aleatoriamente al brazo de BLINCYTO, 267 pacientes recibieron tratamiento con BLINCYTO. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de dos (rango: 1 a 9 ciclos); 267 (99%) recibieron los Ciclos 1-2 (inducción), 86 (32%) recibieron los Ciclos 3-5 (consolidación), y 27 (10%) recibieron los Ciclos 6-9 (tratamiento continuo). De los 134 pacientes en el brazo de SOC, 25 abandonaron antes de iniciar el tratamiento del estudio, y 109 pacientes recibieron una mediana de 1 ciclo de tratamiento (rango: 1 a 4 ciclos).

La determinación de la eficacia se basó en la supervivencia global (*OS*, por sus siglas en inglés). El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la *OS* de los pacientes tratados con BLINCYTO en comparación con la quimioterapia estándar SOC.

Ver la Figura 1 y la Tabla 14 a continuación para conocer los resultados de eficacia provenientes del Estudio TOWER.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Supervivencia Global en el Estudio TOWER

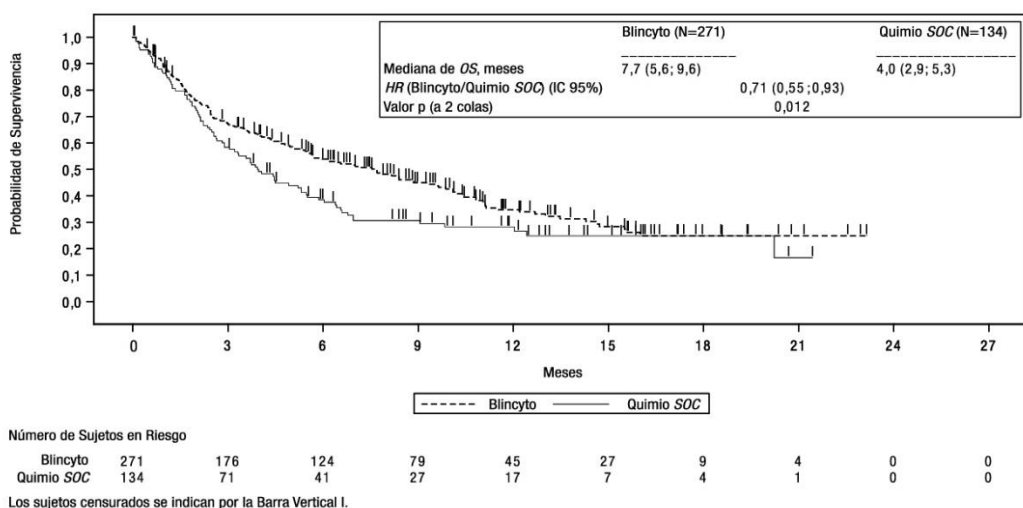


Tabla 14. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B Cromosoma Filadelfia Negativo Recidivante o Refractaria (Estudio TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia Estándar SOC (N = 134)
Supervivencia Global		
Número de muertes (%)	164 (61)	87 (65)
Mediana, meses [CI del 95%]	7,7 [5,6; 9,6]	4,0 [2,9; 5,3]
Coefficiente de riesgo [CI del 95%] ¹	0,71 [0,55; 0,93]	
Valor-p ²	0,012	
Respuesta Global		
CR ⁴ /CRh ^{*5} , n (%) [CI del 95%]	115 (42) [37; 49]	27 (20) [14; 28]
Diferencia del tratamiento [CI del 95%]	22 [13; 31]	
Valor-p ³	< 0,001	
CR, n (%) [CI del 95%]	91 (34) [28; 40]	21 (16) [10; 23]
Diferencia del tratamiento [CI del 95%]	18 [10; 26]	
Valor-p ³	< 0,001	
Respuesta EMR⁶ para CR/CRh*		
n1/n2 (%) ⁷ [CI del 95%]	73/115 (64) [54; 72]	14/27 (52) [32; 71]

¹ Basándose en el modelo estratificado de Cox.

² El valor-p se obtuvo usando la prueba de rango logarítmico estratificado.

³ El valor-p se obtuvo utilizando la prueba de *Cochran-Mantel-Haenszel*.

⁴ La CR (remisión completa) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación completa de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$, y recuento de neutrófilos absoluto [ANC] $> 1.000/\text{microlitro}$).

⁵ La CRh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $\leq 5\%$ de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$, y ANC $> 500/\text{microlitro}$).

⁶ La respuesta de EMR (enfermedad residual mínima) se definió como EMR mediante PCR o citometría de flujo $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01%).

⁷ n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y CR/CRh*; n2: número de pacientes que alcanzaron CR/CRh* y tuvieron una evaluación posterior a la línea de base.

Estudio MT103-211

El Estudio MT103-211 fue un estudio de etiqueta abierta, multicéntrico, de un solo brazo. Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años con LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo recidivante o refractaria (en recaída con una duración de la primera remisión de ≤ 12 meses en el primer rescate, o refractaria o en recaída después de un primer tratamiento de rescate, o en recaída dentro de los siguientes 12 meses tras un HSCT alogénico, y presentaron un $\geq 10\%$ de blastos en médula ósea).

BLINCYTO se administró en forma de perfusión intravenosa continua. Se determinó que la dosis recomendada para este estudio fuera de 9 mcg/día los Días 1-7 y 28 mcg/día los Días 8-28 para el Ciclo 1 y de 28 mcg/día los Días 1-28 para los ciclos posteriores. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis. La población tratada incluyó 185 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de BLINCYTO; la mediana del número de ciclos de tratamiento fue dos (rango: 1 a 5). Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que más tarde sufrieron una recaída tuvieron la opción de volver a ser tratados con

BLINCYTO. Entre los pacientes tratados, la mediana de edad fue de 39 años (rango: 18 a 79 años), 63 de los 185 (34,1%) habían sido sometidos a un *HSCT* antes de recibir BLINCYTO, y 32 de los 185 (17,3%) habían recibido más de 2 tratamientos de rescate previos.

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (*CR*), la duración de la *CR*, y la proporción de pacientes con una *EMR* negativa *CR/CR* con recuperación hematológica parcial (*CR/CRh**) dentro de los 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. La Tabla 15 muestra los resultados de eficacia provenientes de este estudio. La tasa de *HSCT* entre aquellos que alcanzaron una *CR/CRh** fue del 39% (30 de 77).

Tabla 15. Resultados de Eficacia en Pacientes \geq 18 Años de Edad con LLA de Precusores Células B Cromosoma Filadelfia Negativo Recidivante o Refractaria (Estudio MT103-211)

	N = 185		
	CR ¹	CRh* ²	CR/CRh*
n (%)	60 (32,4)	17 (9,2)	77 (41,6)
[CI del 95%]	[25,7 a 39,7]	[5,4 a 14,3]	[34,4 a 49,1]
Respuesta a EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	48/60 (80,0)	10/17 (58,8)	58/77 (75,3)
[CI del 95%]	[67,7 a 89,2]	[32,9 a 81,6]	[64,2 a 84,4]
DOR/RFS⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (0,46 a 16,5)	5,0 (0,13 a 8,8)	5,9 (0,13 a 16,5)

¹ La *CR* (remisión completa) se definió como \leq 5% de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación completa de los recuentos de sangre periférica (plaquetas > 100.000/microlitro, y recuento de neutrófilos absoluto [ANC] > 1.000/microlitro).

² La *CRh** (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como \leq 5% de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica (plaquetas > 50.000/microlitro, y ANC > 500/microlitro).

³ La respuesta de *EMR* (enfermedad residual mínima) se definió como *EMR* mediante *PCR* < 1×10^{-4} (0,01%).

⁴ n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de *EMR* y el estado de remisión respectivo; n2: número de pacientes que alcanzaron el estado de remisión respectivo. Seis pacientes que respondieron a la *CR/CRh** con datos faltantes de *EMR* fueron considerados como pacientes que no respondieron a *EMR*.

⁵ La *DOR* (duración de la respuesta)/*RFS* (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de *CR* o *CRh** hasta la recaída o muerte, lo que ocurra primero. La recaída se definió como recaída hematológica (blastocitos en médula ósea > 5% después de *CR*) o recaída extramedular.

Estudio ALCANTARA

Se evaluó la eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia positivo, en un estudio abierto, multicéntrico, de brazo único (Estudio ALCANTARA). Los pacientes elegibles tenían \geq 18 años de edad con LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia positivo recidivante o refractaria a al menos 1 inhibidor de la tirosina quinasa (*TKI*, por sus siglas en inglés) de segunda generación o posterior, o intolerante a *TKI* de segunda generación, e intolerante o refractaria a mesilato de imatinib.

BLINCYTO se administró a 9 mcg/día los Días 1-7 y 28 mcg/día los Días 8-28 para el Ciclo 1, y 28 mcg/día en los Días 1-28 para los ciclos posteriores. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis.

La población tratada incluyó 45 pacientes que recibieron al menos una perfusión de BLINCYTO; la mediana del número de ciclos de tratamiento fue 2 (rango: 1 a 5). Los datos demográficos y las características iniciales se muestran en la Tabla 16.

Tabla 16. Características y Datos Demográficos Basales en el Estudio ALCANTARA

Características	BLINCYTO (N = 45)
Edad	
Mediana, años (mín, máx)	55 (23; 78)
≥ 65 años y < 75 años, n (%)	10 (22)
≥ 75 años, n (%)	2 (4)
Hombres, n (%)	24 (53)
Raza, n (%)	
Asiático	1 (2)
Negro (o Afroamericano)	3 (7)
Otros	2 (4)
Blanco	39 (87)
Historia de la Enfermedad	
Tratamiento previo con <i>TKI</i> ¹ , n (%)	
1	7 (16)
2	21 (47)
≥ 3	17 (38)
Tratamiento previo de rescate	
<i>alloHSCT</i> previo ²	20 (44)
Blastocitos de médula ósea³	
≥ 50% a < 75%	6 (13)
≥ 75%	28 (62)

¹ Número de pacientes que fracasaron a ponatinib = 23 (51%).

² *alloHSCT* = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

³ Evaluado centralmente.

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (*CR*), la duración de la *CR*, y la proporción de pacientes con *CR/CR* con EMR negativa y con recuperación hematológica parcial (*CR/CRh**) dentro de los 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. La Tabla 17 muestra los resultados de eficacia provenientes del Estudio ALCANTARA. Cinco de los 16 pacientes que respondieron (31%) se sometieron a *HSCT* alogénico en *CR/CRh** inducida con BLINCYTO. Hubo 10 pacientes con mutación T315I documentada; 4 alcanzaron una *CR* dentro de 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO.

Tabla 17. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad Con LLA de Precursores de Células B Cromosoma Filadelfia Positivo Recidivante o Refractaria (Estudio ALCANTARA)

	N = 45		
	<i>CR</i> ¹	<i>CRh*</i> ²	<i>CR/CRh*</i>
n (%)	14 (31)	2 (4)	16 (36)
[CI del 95%]	[18 a 47]	[1 a 15]	[22 a 51]
Respuesta a EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	12/14 (86)	2/2 (100)	14/16 (88)
[CI del 95%]	[57 a 98]	[16 a 100]	[62 a 98]
DOR/RFS⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (3,6 a 12,0)	<i>NE</i> ⁶ (3,7 a 9,0)	6,7 (3,6 a 12,0)

¹ La *CR* (remisión completa) se definió como ≤ 5% de blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación completa de los recuentos de sangre periférica (plaquetas > 100.000/microlitro, y recuento de neutrófilos absoluto [*ANC*] > 1.000/microlitro).

	N = 45		
	CR¹	CRh*²	CR/CRh*

² La *CRh** (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$, y *ANC* $> 500/\text{microlitro}$).

³ La respuesta de EMR (enfermedad residual mínima) se definió como EMR mediante *PCR* $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01%).

⁴ n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y el estado de remisión respectivo; n2: número de pacientes que alcanzaron el estado de remisión respectivo. Seis pacientes que respondieron a la *CR/CRh** con datos faltantes de EMR fueron considerados como pacientes que no respondieron a EMR.

⁵ La *DOR* (duración de la respuesta)/*RFS* (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de *CR* o *CRh** hasta la recaída o muerte, lo que ocurra primero. La recaída se definió como recaída hematológica (blastocitos en médula ósea $> 5\%$ después de *CR*) o recaída extramedular.

⁶ NE = no estimable.

Estudio MT103-205

El Estudio MT103-205 fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria (segunda recaída o posterior de médula ósea, cualquier recaída de médula ósea tras *HSCT* alogénico, o refractaria a otros tratamientos, y con $> 25\%$ de blastos en médula ósea). BLINCYTO se administró a 5 mcg/m²/día los Días 1-7 y 15 mcg/m²/día los Días 8-28 para el Ciclo 1, y 15 mcg/m²/día los Días 1-28 para los ciclos posteriores. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis. Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que más tarde recayeron tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO.

Entre los 70 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 8 años (rango: 7 meses a 17 años), 40 de los 70 (57,1%) habían sido sometidos a un *HSCT* alogénico antes de recibir BLINCYTO, y 39 de los 70 (55,7%) presentaron enfermedad refractaria. La mediana de números de ciclos de tratamiento fue de 1 (rango: 1 a 5).

Veintitrés de los 70 (32,9%) pacientes alcanzaron una *CR/CRh** durante los primeros 2 ciclos de tratamiento con 17 de 23 (73,9%) que ocurrieron dentro del Ciclo 1 del tratamiento. Ver la Tabla 18 para conocer los resultados de eficacia provenientes del estudio. La tasa de *HSCT* entre aquellos que alcanzaron una *CR/CRh** fue del 48% (11 de 23).

Tabla 18. Resultados de Eficacia en Pacientes < 18 Años de Edad Con LLA de Precursores de Células B Recidivante o Refractaria (Estudio MT103-205)

	N = 70		
	CR¹	CRh*²	CR/CRh*
n (%)	12 (17,1)	11 (15,7)	23 (32,9)
[CI del 95%]	[9,2 a 28,0]	[8,1 a 26,4]	[22,1 a 45,1]
Respuesta a EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	6/12 (50,0)	4/11 (36,4)	10/23 (43,5)
[CI del 95%]	[21,1 a 78,9]	[10,9 a 69,2]	[23,2 a 65,5]
DOR/RFS⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,0 (0,5 a 12,1)	3,5 (0,5 a 16,4)	6,0 (0,5 a 16,4)

	N = 70		
	CR ¹	CRh* ²	CR/CRh*

1. La *CR* (remisión completa) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, y recuperación completa de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$, y recuento de neutrófilos absoluto [*ANC*] $> 1.000/\text{microlitro}$).
2. La *CRh** (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como $\leq 5\%$ de blastos en médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, y recuperación parcial de los recuentos de sangre periférica (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$, y *ANC* $> 500/\text{microlitro}$).
3. EMR (enfermedad residual mínima) se definió como EMR mediante *PCR* o citometría de flujo $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01%).
4. n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y el estado de remisión respectivo; n2: número de pacientes que alcanzaron el estado de remisión respectivo. Un paciente que respondió a la *CR/CRh** con datos faltantes de EMR fue considerado como paciente que no respondió a EMR.
5. La *DOR* (duración de la respuesta)/*RFS* (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de *CR* o *CRh** hasta la recaída o muerte, lo que ocurra primero. La recaída se definió como recaída hematológica (blastocitos en la médula ósea $> 5\%$ después de la *CR*) o recaída extramedular.

14 CÓMO SE SUMINISTRA / ALMACENAMIENTO Y MANIPULACIÓN

Cada empaque de BLINCYTO contiene:

- Un vial de dosis única de BLINCYTO (blinatumomab) de 35 mcg que contiene un polvo liofilizado estéril, sin conservantes, blanco a blanquecino para concentrado y solución para solución para perfusión y
- Un vial de vidrio de dosis única de Solución Estabilizadora IV de 10 ml que contiene una solución transparente, estéril, sin conservantes, incolora a ligeramente amarilla.

Guardé los viales de BLINCYTO y la Solución Estabilizadora IV en la caja original refrigerado a una temperatura de 2°C a 8°C y protegerlos de la luz hasta el momento de su uso. No congelar.

Los viales de BLINCYTO y la Solución Estabilizadora IV pueden almacenarse durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente [23°C a 27°C] en el empaque original para protegerlo de la luz.

Vida útil: 5 años.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en el vial y la caja. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el etiquetado aprobado del paciente.

Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS)

Aconseje a los pacientes sobre el riesgo de *CRS* y reacciones a la perfusión, y contacte a su profesional de la salud para conocer los signos y síntomas asociados con el *CRS* o las reacciones a la perfusión (pirexia, fatiga, náuseas, vómitos, escalofríos, hipotensión, erupción cutánea y sibilancias) [ver *Advertencias y Precauciones (6.1)* y *Reacciones Adversas (7.1)*].

Toxicidades Neurológicas

Informe a los pacientes sobre el riesgo de toxicidad neurológica y comuníquese con su profesional de la salud para detectar signos y síntomas asociados con este evento (convulsiones, trastornos del habla y confusión) [ver *Advertencias y Precauciones (6.2)* y *Reacciones Adversas (7.1)*].

Infecciones

Informe a los pacientes sobre el riesgo de infecciones y comuníquese con su profesional de la salud para detectar signos o síntomas de infección [ver *Advertencias y Precauciones (6.3)* y *Reacciones Adversas (7.1)*].

Informe a los pacientes sobre la importancia de mantener limpia la piel alrededor del catéter intravenoso para reducir el riesgo de infección.

Pancreatitis

Informe a los pacientes sobre el riesgo de pancreatitis y comuníquese con su proveedor de atención médica para detectar signos o síntomas de pancreatitis, que incluyen dolor de estómago intenso y persistente, con o sin náuseas y vómitos [ver *Advertencias y Precauciones (6.8)* y *Reacciones Adversas (7.3)*].

Conducir y Participar en Ocupaciones Peligrosas

Aconseje a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en ocupaciones o actividades peligrosas, como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa mientras se administra BLINCYTO. Se debe informar a los pacientes que pueden experimentar eventos neurológicos [ver *Advertencias y Precauciones (6.6)*].

Errores de la Bomba de Perfusión

Informe a los pacientes que no deben ajustar la configuración de la bomba de perfusión. Cualquier cambio en la función de la bomba puede provocar errores de dosificación. Si hay un problema con la bomba de perfusión o las alarmas de la bomba, los pacientes deben comunicarse con su médico o enfermera de inmediato.

16 FECHA DE REFERENCIA

Septiembre / 2020

Para obtener información científica adicional sobre el producto, comuníquese con Varifarma Perú SAC.



Fabricado por
Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG, Alemania
y Acondicionado por
Amgen Manufacturing Limited, Puerto Rico (EE.UU.)

Importado por:
Varifarma Perú SAC
R.U.C.: 20602558909
Lima-Perú