

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 i.v.

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 Inyección, sin conservantes, 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 monohidratado	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 es 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 CD19-positivo, con enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual al 0,1%, en la primera o segunda remisión completa, en pacientes adultos y pediátricos de un mes de edad y mayores.

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 con CD19-positivo recidivante o refractaria en pacientes adultos y pediátricos de un mes de edad y mayores.

2.3 LLA de precursores de células B en la Fase de Consolidación

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y CD19 positivo en la fase de consolidación de la quimioterapia escalonada en pacientes adultos y pediátricos de un mes de edad y mayores.

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	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	14 días libres de tratamiento	14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 2 a 4 Consolidación</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	14 días libres de tratamiento	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.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO® y durante este, a fin de prevenir la recaída de la LLA del sistema nervioso central.
- 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 por vía intravenosa u oral, 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 3.6 para perfusión durante 24 horas o 48 horas.
 - Consulte la Sección 3.7 para perfusión de 7 días usando Cloruro de Sodio Bacteriostático para Inyección al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

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

Ciclo	Pacientes que pesan 45 kg o más <i>(Dosis fija)</i>	Pacientes que pesan menos de 45 kg <i>(Dosis basada en BSA)</i>
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día <i>(sin exceder 28 mcg/día)</i>
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 <i>(sin exceder 28 mcg/día)</i>
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 6 a 9 Terapia Continua</u>		
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día <i>(sin exceder 28 mcg/día)</i>
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.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO[®] y durante este, a fin de prevenir la recaída de la LLA del sistema nervioso central.
- Premedicar con dexametasona:
 - Para los pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona por vía intravenosa u oral 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 por vía intravenosa u oral, 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 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 3.6 para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
 - Consulte la Sección 3.7 para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

3.3 Tratamiento de la LLA de Precusores de Células B en la Fase de Consolidación

• *Un ciclo único de monoterapia con BLINCYTO en consolidación es de 28 días de perfusión continua, seguido de un intervalo de 14 días sin tratamiento (total 42 días) [ver Tabla 3 y Estudios Clínicos (13.3)].*

- Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija y los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el *BSA* del paciente (Tabla 3).

Tabla 3. Dosis Recomendada de BLINCYTO® y Cronograma para el Tratamiento de la LLA de Precusores de células B en la Fase de Consolidación

Ciclo de Consolidación de BLINCYTO®	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA)
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (sin exceder 28 µg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libre de tratamiento	Intervalo de 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 todos los inicios y reinicios de los ciclos posteriores (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomienda la hospitalización o la supervisión por parte de un profesional de la salud.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO® y durante este, a fin de prevenir la recaída de la LLA del sistema nervioso central.
- Premedicar con dexametasona:
 - Para pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona por vía intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO® en cada ciclo.
 - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona por vía intravenosa u oral, 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 3.6 para obtener información sobre la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
 - Consulte la Sección 3.7 para obtener información sobre la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

3.4 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 4. 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 Citocinas (<i>CRS</i> , por sus siglas en inglés)	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® con una dosis de 9 µg/día y aumentar de manera escalonada a 28 µg/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® con una dosis de 5 µg/m²/día y aumentar de manera escalonada a 15 µg/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 que Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO® con una dosis de 9 µg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 µg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa ocurrió con una dosis de 9 µg/día, o si la reacción adversa toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO® permanentemente.	Suspender BLINCYTO® hasta que no sea mayor que Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO® con una dosis de 5 µg/m ² /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa ocurrió a dosis de 5 µg/m ² /día, o si la reacción adversa toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO® permanentemente.
	Grado 4	Suspender BLINCYTO® permanentemente.	

Tabla 4. Modificaciones de Dosificación para Reacciones Adversas

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 que Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO® con dosis de 9 µg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 µg/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® con una dosis de 5 µg/m ² /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 µg/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.

3.5 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.

Para la preparación, reconstitución, y administración de BLINCYTO®:

- Ver Sección 3.6 para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
- Ver Sección 3.7 para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

3.5.1 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.

3.5.2 Contenido de la Caja

1 caja de BLINCYTO[®] incluye 1 vial de BLINCYTO[®] y 1 vial de Solución Estabilizadora i.v.

- **No utilice la Solución Estabilizadora i.v. para la reconstitución de BLINCYTO[®].** La Solución Estabilizadora i.v. 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.

3.5.3 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 i.v. de poliolefina, *PVC* sin *DEHP*, o *EVA*.

3.6 Preparación y Administración de BLINCYTO[®] como Perfusión de 24 horas o 48 horas

Reconstituya BLINCYTO[®] con agua estéril para inyección sin conservantes. No reconstituya los viales de BLINCYTO[®] con la Solución Estabilizadora i.v.

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*.

3.6.1 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**, 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 µg/mL.
 - No reconstituya los viales de BLINCYTO[®] con la Solución Estabilizadora i.v.
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.

3.6.2 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 5 y 6 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO[®].**

- Tabla 5 para pacientes que pesen 45 kg o más

- Tabla 6 para pacientes que pesen menos de 45 kg
1. **Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
 2. **Transfiera asépticamente 5,5 mL de Solución Estabilizadora i.v.** 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 i.v. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 5 para pacientes que pesen 45 kg o más para conocer el volumen específico de BLINCYTO® reconstituido.
 - Consulte la Tabla 6 para pacientes que pesen menos de 45 kg (dosis basada en BSA) para conocer 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 solo 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 [3.8]*).

Tabla 5. 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 µg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 µg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 µg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 µg/día	5 mL/hora	5,2 mL	2

Tabla 6. 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 (m²)	BLINCYTO® Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 µg/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

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 (m²)	BLINCYTO® Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	15 µg/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

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
48 horas	15 µg/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

3.6.3 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 3.7.3 siguiente (*ver Dosis y Administración [3.7]*).
- **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 estas. 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 Preparación y Administración de BLINCYTO® como una Perfusión de 7 días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (Preservativo)

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

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.

3.7.1 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**, 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 i.v.
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.

3.7.2 Preparación de la Bolsa de Perfusión de BLINCYTO® para perfusión 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 7 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 asepticamente 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 i.v. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 7 para conocer el volumen específico de BLINCYTO® reconstituido. Deseche el vial que contiene BLINCYTO® no utilizado.
4. **Agregue asepticamente 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 7 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 [3.8]*).

Tabla 7. Para la Perfusión de 7 días: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa para 28 µg/día y 15 µg/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 µg/día	N/A	16,8 mL	6	1 mL
Dosis Basada en BSA					
Menos de 45 kg	15 µg/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

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	
		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
		0,8-0,89	7,7 mL	3	10,1 mL
		0,7-0,79	6,8 mL	3	11 mL
		0,6-0,69	5,9 mL	3	11,9 mL
		0,5-0,59	5 mL	2	12,8 mL
		0,4-0,49	4,1 mL	2	13,7 mL

* No se ha establecido la seguridad de la administración de BLINCYTO® con un BSA de menos de 0,4 m².

3.7.3 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 cambian 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 una vía exclusiva.**
- 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.

3.8 Almacenamiento de BLINCYTO® Reconstituido

La información de la Tabla 8 indica el tiempo de almacenamiento para el vial de BLINCYTO® reconstituido y la bolsa de perfusión preparada.

Tabla 8. 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 i.v. 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

Para inyección: 35 mcg de polvo liofilizado blanco a blanquecino para concentrado y solución para solución para perfusión en un vial de dosis única para reconstitución.

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 Citocinas

El Síndrome de Liberación de Citocinas (*CRS*), el cual puede ser potencialmente mortal o fatal, ocurrió en pacientes que recibían BLINCYTO®. La mediana de tiempo 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® coinciden con las reacciones relacionadas con 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, y en el 16% de los pacientes que recibieron ciclos de BLINCYTO en la fase de tratamiento de consolidación [ver Reacciones Adversas (7.1)].

Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de este tipo de eventos. Aconseje a los pacientes ambulatorios en tratamiento con BLINCYTO® que contacten a su profesional de la salud para detectar signos y síntomas asociados con CRS. Si se produce un CRS grave, interrumpa BLINCYTO® hasta que se resuelva el CRS. Suspenda BLINCYTO® permanentemente si ocurre un CRS que ponga en peligro la vida. Administrar corticosteroides para CRS grave o potencialmente mortal (ver Dosis y Administración [3.4]).

6.2 Toxicidades Neurológicas, incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras

BLINCYTO® puede causar toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras (ICANS, por sus siglas en inglés) (ver Reacciones Adversas [7.1]).

En los estudios clínicos, la incidencia de toxicidades neurológicas fue de aproximadamente el 65% (ver Reacciones Adversas [7.1]). Entre los pacientes que experimentaron toxicidad neurológica, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento estuvo dentro de las primeras 2 semanas del tratamiento con BLINCYTO®. 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 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 las toxicidades neurológicas se resolvieron después de la interrupción del tratamiento con BLINCYTO®, pero algunas dieron como resultado la interrupción del tratamiento.

La incidencia de signos y síntomas consistentes con ICANS en los ensayos clínicos fue del 7,5%. La aparición de ICANS puede ser concurrente con el CRS, después de la resolución del CRS o en la ausencia del CRS.

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. Los pacientes con síndrome de Down a partir de los 10 años de edad pueden tener un riesgo mayor de convulsiones con el tratamiento de BLINCYTO.

Monitorear a los pacientes tratados con BLINCYTO® para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido ICANS. Aconseje a los pacientes ambulatorios con BLINCYTO® que contacten a su profesional de la salud si presentan signos o síntomas de toxicidades neurológicas. Interrumpir o suspender BLINCYTO® según lo recomendado [(ver Dosis y Administración [(3.4)])].

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 (*ver Reacciones Adversas [7.1]*). 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®, (*ver Reacciones Adversas [7.1]*). Para la prevención del SLT durante el tratamiento con BLINCYTO® se deben usar medidas profilácticas adecuadas, incluidos el pretratamiento de citorreducción no tóxico y la hidratación durante el tratamiento. Monitorizar 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 [3.4]*).

6.5 Neutropenia y Neutropenia Febril

Se ha observado neutropenia y neutropenia febril, incluidos casos potencialmente mortales, en los pacientes que recibieron BLINCYTO® (*ver Reacciones Adversas [7.1]*). Monitorizar 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 y el ICANS, 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 o actividades peligrosas, 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 (*ver Reacciones Adversas [7.1]*). 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.

Monitorizar la alanina-aminotransferasa (*ALT*), aspartato-aminotransferasa (*AST*), gamma-glutamil 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 [3.4]*).

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 [3.5]*).

6.11 Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante el tratamiento con BLINCYTO® o después de este. 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 Toxicidad en Neonatos con Alcohol Bencílico

Se han informado reacciones adversas graves, incluidas reacciones fatales y el "síndrome de jadeo", en neonatos con un peso muy bajo al nacer (*VLBW*, por sus siglas en inglés) de menos de 1,500 g y neonatos prematuros nacidos antes de término (niños pequeños nacidos antes de la semana 34 de gestación) que recibieron medicamentos intravenosos que contenían alcohol bencílico como conservante. Los neonatos prematuros con un *VLBW* pueden ser más susceptibles a presentar estas reacciones, ya que podrían tener más dificultad para metabolizar el alcohol bencílico (*ver Uso en Poblaciones Específicas [9.4]*).

Cuando sea posible, se deben utilizar las preparaciones de BLINCYTO® libres de conservantes en neonatos. Al prescribir BLINCYTO® (con conservantes) a pacientes neonatos, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO® (con conservante), otros medicamentos que contengan alcohol bencílico u otros excipientes (p. ej., etanol o propilenglicol) que compiten con el alcohol bencílico por la misma vía metabólica.

Monitoree a los pacientes neonatales que reciban BLINCYTO® (con conservantes) para detectar la aparición o el empeoramiento de acidosis metabólica. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves en neonatos. La bolsa de 7 días de BLINCYTO®

(con conservantes) contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL (*ver Uso en Poblaciones Específicas [9.4]*).

6.13 Toxicidad embriofetal

Con base en su mecanismo de acción, BLINCYTO® puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLINCYTO® y por 48 horas después de la última dosis (*ver Uso en Poblaciones Específicas [9.1, 9.3]*).

7 REACCIONES ADVERSAS

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

- Síndrome de Liberación de Citocinas [*ver Advertencias y Precauciones (6.1)*]
- Toxicidades Neurológicas, incluido en Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras (*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.

En estudios clínicos, se evaluó la seguridad de BLINCYTO en pacientes adultos y pediátricos de un mes de edad y mayores con LLA de precursores de células B con EMR positiva (n = 137), LLA de precursores de células B en recaída o refractaria (n = 267) y LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo en consolidación (n = 165). Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en la población total fueron pirexia, reacciones relacionadas con la perfusión, cefalea, infecciones, dolor musculoesquelético, neutropenia, náuseas, anemia y trombocitopenia y diarrea. LLA de Precursores de células B, EMR positiva

La seguridad de BLINCYTO® en pacientes con LLA de precursores de células B con EMR positiva se evaluó en dos estudios clínicos de un solo grupo en los que 137 pacientes adultos 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 9 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 9. 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 Adultos Tratados con BLINCYTO® con LLA de Precursores 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 ⁹	54 (39)	5 (4)
Temblor ^{9,10}	43 (31)	6 (4)
Afasia ⁹	16 (12)	1 (< 1)
Mareos ⁹	14 (10)	1 (< 1)
Encefalopatía ^{9,11}	14 (10)	6 (4)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ^{9,12}	24 (18)	1 (< 1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		

Tabla 9. 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 Adultos Tratados con BLINCYTO® con LLA de Precursores de células B, EMR positiva

Reacción Adversa	BLINCYTO® (N=137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)
Tos	18 (13)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹³	22 (16)	1 (< 1)
Trastornos vasculares		
Hipotensión	19 (14)	1 (< 1)

* Calificación basada en los Criterios de 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 ≤ 2 días: síndrome de liberación de citocinas, 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 Puede representar ICANS.

¹⁰ El temblor incluye temblor esencial, intención de temblor y temblor.

¹¹ La encefalopatía incluye trastorno cognitivo, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, encefalopatía, letargo, leucoencefalopatía, trastorno de la memoria, somnolencia y encefalopatía tóxica.

¹² El insomnio incluye insomnio inicial, insomnio e insomnio terminal.

¹³ Erupción incluye dermatitis por contacto, eccema, eritema, erupción y erupción maculo-papular.

Las reacciones adversas adicionales en pacientes adultos con LLA con EMR positiva que no cumplieron los criterios de umbral para la inclusión en la Tabla 9 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 hepatobiliares: 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 Recidivante o Refractaria

La seguridad de BLINCYTO® se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, abierto, y controlado con activo (Estudio *TOWER*) en el que se trataron 376 pacientes adultos con LLA de precursores de células B con 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 grupo 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 10.

Tabla 10. 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 para Pacientes Adultos con LLA de Precusores de Células B en Recaída o Refractaria (Estudio *TOWER*)

Reacción Adversa	BLINCYTO® (N = 267)		Quimioterapia Estándar (<i>SOC</i>) (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				
Arritmia ⁵	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)

Reacción Adversa	BLINCYTO® (N = 267)		Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3* n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3* n (%)
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 citocinas 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 ¹⁰	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ¹¹	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 citocinas incluye síndrome de liberación de citocinas y tormenta de citocinas.

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 citocinas, 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 Puede representar ICANS.

¹¹ 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 11, se muestran las anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el inicio del Grado 0-2 hasta el Grado 3-4 máximo relacionado con el tratamiento en el primer ciclo de tratamiento.

Tabla 11. Anomalías de Laboratorio Seleccionadas que Empeoraron desde el Grado 0-2 desde el inicio hasta el Grado 3-4* Máximo Relacionado en el Primer Ciclo de Tratamiento en pacientes adultos con LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria (Estudio TOWER)

	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.

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 hepato biliares: 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 tónicas), afasia, trastornos cognitivos, trastornos del habla, hipoestesia, encefalopatía, parestesia 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.

LLA de Precusores de Células B en Fase de Consolidación

Estudio E1910

Se evaluó la seguridad de un régimen de consolidación compuesto de múltiples ciclos de monoterapia de BLINCYTO además de múltiples ciclos de quimioterapia (grupo con BLINCYTO) en un ensayo aleatorizado en pacientes adultos con diagnóstico reciente de LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio E1910) (NTC02003222) (*ver Estudios Clínicos [13.3]*) que incluyó a 111 pacientes tratados en el grupo con BLINCYTO y 112 pacientes tratados en el grupo de quimioterapia sola. En el grupo de BLINCYTO, la mediana (rango) de los ciclos fue de 8 (1-8) (4 ciclos de BLINCYTO y 4 ciclos de quimioterapia). En el grupo de quimioterapia sola, la mediana (rango) de los ciclos fue 4 (1-4).

Las reacciones adversas fatales ocurrieron en 2 pacientes (2%) durante los ciclos de BLINCYTO y se debieron a infección (n = 1) y coagulopatía (n = 1). La interrupción permanente de BLINCYTO debido a una reacción adversa ocurrió en el 2% de los pacientes. Las interrupciones de las dosis de BLINCYTO debido a una reacción adversa ocurrieron en el 5% de los pacientes. Las reducciones de las dosis de BLINCYTO debido a una reacción adversa ocurrieron en el 28% de los pacientes.

Las reacciones adversas más comunes ($\geq 20\%$) durante los ciclos de consolidación en el grupo de BLINCYTO fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, cefalea, infección, náusea, linfopenia, diarrea, dolor musculoesquelético y temblor. En la Tabla 12, se resumen las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia entre los grupos en la incidencia de $\geq 10\%$ para todos los grados o $\geq 5\%$ para el grado 3 o superior.

Tabla 12: Reacciones adversas con una diferencia entre los grupos de $\geq 10\%$ para cualquier grado o $\geq 5\%$ para el grado 3 o 4 durante la consolidación (Estudio E1910)

Reacción Adversa	La consolidación consiste en			
	Ciclos de BLINCYTO + Ciclos de quimioterapia (n = 111)		Ciclos de quimioterapia Sola (n = 112)	
	Todos los grados (%) ⁷	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Neutropenia ¹	82	77	89	89
Trombocitopenia ¹	75	57	75	71
Anemia	59	29	50	38
Leucopenia ¹	43	41	57	56
Linfopenia ¹	32	30	25	23
Neutropenia febril	19	19	25	25
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ²	32	5	22	4
Diarrea ¹	29	3	15	3
Trastornos del sistema inmunológico				
Síndrome de liberación de citocinas ³	16	4	0	0
Infecciones e infestaciones				
Infección – patógeno no especificado	35	31	22	21
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁴	23	5	5	4
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ⁶	41	5	30	5
Temblor ⁶	23	3	3	0
Afasia ^{5,6}	10	8	0	0
Trastornos vasculares				
Hipertensión	12	10	5	3

¹ Otras reacciones adversas relacionadas incluyeron:

² Náuseas: vómitos;

³ Síndrome de liberación de citocinas: síndrome de fuga capilar;

⁴ Dolor musculoesquelético: dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor de cuello, lumbago, dolor óseo, dolor torácico no cardíaco;

⁵ Afasia: disartria.

⁶ Puede representar ICANS.

⁷ Incluye la siguiente reacción adversa fatal: infección (n = 1).

Estudio 20120215

La seguridad de BLINCYTO como el tercer ciclo de la fase de consolidación se evaluó en un estudio abierto, aleatorizado (Estudio 20120215) seguido de la inducción y dos ciclos de quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con un alto riesgo de la primera recaída de LLA

de precursores de células B (*ver Estudios Clínicos [13.3]*). El estudio incluyó 54 pacientes tratados con un ciclo de BLINCYTO y 52 pacientes tratados con un ciclo de quimioterapia.

Las reacciones adversas graves ocurrieron en un 28% de los pacientes que recibieron BLINCYTO. La interrupción permanente de BLINCYTO debido a una reacción adversa ocurrió en el 4% de los pacientes. Las reacciones adversas que llevaron a la interrupción incluyeron trastorno del sistema nervioso y convulsiones. Las interrupciones de las dosis de BLINCYTO debido a una reacción adversa ocurrieron en el 11% de los pacientes. Las reacciones adversas que necesitaron de interrupción de la dosis en > 2% de los pacientes incluyeron el trastorno del sistema nervioso.

Las reacciones más frecuentes ($\geq 20\%$) en el grupo de BLINCYTO fueron pirexia, náuseas, cefalea, erupción cutánea, hipogammaglobulinemia y anemia. Las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o con una diferencia de incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o 4 entre el grupo con BLINCYTO y el grupo con quimioterapia se resumen en la Tabla 13.

Tabla 13: Reacciones adversas con una diferencia entre los grupos de $\geq 10\%$ para cualquier grado o $\geq 5\%$ para el grado 3 o 4 durante el ciclo de consolidación 3 (Estudio 20120215)

Reacción Adversa	BLINCYTO (n = 54)		Quimioterapia (n = 52)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos sanguíneos y del sistema linfático				
Anemia ¹	24	15	46	42
Neutropenia ¹	19	17	35	31
Trombocitopenia ¹	15	15	39	35
Neutropenia febril	2	2	25	25
Trastornos gastrointestinales				
Náuseas ²	43	2	31	2
Dolor abdominal ¹	13	0	23	2
Estomatitis ³	11	4	60	29
Trastornos generales y condiciones del sitio de administración				
Pirexia	76	6	19	0
Trastornos hepatobiliares				
Pruebas anormales de la función hepática ⁴	9	6	27	17
Trastornos del sistema inmunológico				
Hipogammaglobulinemia ¹	24	2	12	2
Infecciones e infestaciones				
Infecciones – patógeno no especificado	13	6	29	10
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo				
Dolor musculoesquelético ⁵	9	0	29	2
Trastornos del sistema nervioso				
Cefalea ⁷	37	0	15	0
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ¹	22	2	12	0

Reacción Adversa	BLINCYTO (n = 54)		Quimioterapia (n = 52)	
	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Trastornos vasculares				
Hemorragia ⁶	11	2	23	6

¹ Otras reacciones adversas relacionadas incluyeron:

² Náuseas; vómitos;

³ Estomatitis: úlcera bucal, inflamación de la mucosa;

⁴ Prueba anormal de la función hepática: incremento de la alanina-aminotransferasa, incremento de la aspartato-aminotransferasa, incremento de la gamma-glutamil transferasa, hipertransaminasemia;

⁵ Dolor musculoesquelético: dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor óseo;

⁶ Hemorragia: Epistaxis, petequias, hemartrosis, hematoma, hematuria.

⁷ Puede representar ICANS.

7.2 Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra el medicamento es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Las diferencias en los métodos del ensayo no permiten realizar comparaciones significativas de la incidencia de anticuerpos contra el medicamento en los estudios descritos más abajo con la incidencia de anticuerpos contra el medicamento en otros estudios, incluidos los de BLINCYTO®.

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®.

En general, la totalidad de la evidencia clínica respalda el hallazgo de que la presencia de anticuerpos anti-blinatumomab no sugieren ningún impacto clínico en la seguridad o eficacia de BLINCYTO.

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.

- Pancreatitis fatal en pacientes que reciben BLINCYTO en combinación con dexametasona.

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 a Tecnofarma S.A., teléfono: 700-3000 o el correo electrónico fvigilancia@tecnofarma.com.pe.

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 citocinas 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 cuando se administra a una mujer embarazada (*ver Farmacología Clínica [11.1]*). No existen datos disponibles acerca del uso de BLINCYTO[®] en mujeres embarazadas para evaluar un riesgo asociado al medicamento. En estudios de reproducción animal, una molécula murina equivalente administrada a ratones gestantes cruzó la barrera placentaria (*ver Datos*).

Blinatumomab causa la activación de las células T y la liberación de citocinas; la activación de la respuesta inmunitaria puede poner en riesgo el embarazo. Asimismo, con base en la expresión de CD19 en las células B y el hallazgo de la reducción de células B en animales no preñadas, blinatumomab puede causar linfocitopenia de células B en lactantes expuestos a blinatumomab en el útero. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto.

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

Debido al potencial de linfocitopenia de células 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 embrionario 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 en tratamiento con BLINCYTO[®], incluyendo linfocitopenia de células B, se debe aconsejar a las pacientes no amamantar durante el tratamiento con BLINCYTO[®] y durante 48 horas después de la última dosis.

9.3 Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo

BLINCYTO[®] puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (*ver Uso en Poblaciones Específicas [9.1]*).

Prueba de Embarazo

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

Anticoncepción

Mujeres

Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLINCYTO[®] y por 48 horas después de la última dosis.

9.4 Uso Pediátrico

No se han establecido la seguridad ni la eficacia de BLINCYTO en pacientes pediátricos menores de 1 mes de edad para ninguna indicación (*ver Indicaciones y Uso [2]*).

LLA de Precusores de Células B con Enfermedad Mínima Residual (EMR) Positiva

Se ha establecido la seguridad y la eficacia de BLINCYTO[®] para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precusores de células B con CD19 positivo en primera o segunda remisión completa con una enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual que el 0,1% en pacientes pediátricos de un mes de edad y mayores. El uso de BLINCYTO[®] está respaldado por evidencia de dos estudios controlados aleatorizados (Estudio AALL1331 y Estudio 20120215) (*ver Estudios Clínicos [13.3]*) en pacientes pediátricos con LLA de precusores de células B en su primera recaída. En ambos estudios se incluyeron pacientes pediátricos con LLA de precusores de células B con EMR positiva. Los estudios incluyeron pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO[®] en los siguientes grupos etarios: 6 lactantes (desde 1 mes hasta menos de 2 años), 165 niños (desde 2 años hasta menos de 12 años) y 70 adolescentes (12 años hasta menos de 17 años). En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO[®] fueron de tipos similares a aquellas observadas en pacientes adultos con LLA con EMR positiva (*ver Reacciones Adversas [7.1]*), y no se observaron diferencias en la seguridad entre los diferentes subgrupos etarios pediátricos.

LLA de Precusores de células B Recidivante o Refractaria

La seguridad y eficacia de BLINCYTO[®] ha sido establecida en pacientes pediátricos de un mes de edad y mayores con LLA de precusores de células B recidivante o refractaria. El uso de BLINCYTO[®] está

respaldado por un ensayo de un solo grupo 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 (*ver Estudios Clínicos [13.2]*).

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos con LLA recidivante o refractaria 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 con 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) con LLA recidivante o refractaria, 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%).

LLA de Precursores de Células B en Fase de Consolidación

Se establecieron la seguridad y la eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de la LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo en la fase de consolidación en pacientes pediátricos de un mes de edad y mayores. El uso de BLINCYTO para esta indicación está respaldado por la extrapolación de un estudio controlado aleatorizado en adultos (Estudio E1910) y evidencia de dos estudios controlados aleatorizados en pacientes pediátricos (Estudio 20120215 y Estudio AALL1331) (*ver Reacciones Adversas [7.1]*, *Uso en Poblaciones Específicas [9]*, *Farmacología Clínica [11.3]* y *Estudios Clínicos [13.3]*).

Toxicidad por Alcohol Bencílico en Neonatos

Se observaron reacciones adversas graves y fatales, incluido el "síndrome de jadeo" en los recién nacidos con un muy bajo peso al nacer (*VLBW*) que nacieron con un peso inferior a 1500 g, y en neonatos prematuros (lactantes nacidos con un período de gestación inferior a 34 semanas) que recibieron medicamentos con alcohol bencílico como conservante por la vía intravenosa. El "síndrome de jadeo" se caracteriza por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica, y respiraciones jadeantes. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 a 234 mg/kg/día produjeron concentraciones altas de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina (la concentración de alcohol bencílico en sangre fue 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. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves (*ver Advertencias y Precauciones [6.12]*).

Cuando sea posible, se deben utilizar las formulaciones de BLINCYTO® libres de conservantes en neonatos. Al prescribir BLINCYTO® (con conservantes) a pacientes neonatales, considerar la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO® (con conservantes). La bolsa de 7 días de BLINCYTO® (con conservante) (contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) (*ver Advertencias y Precauciones [6.12]*).

La administración de alcohol bencílico puede contribuir a la acidosis metabólica en pacientes pediátricos, en especial aquellos cuya vía de metabolización del alcohol sea inmadura, o aquellos que padezcan afecciones subyacentes o que reciban medicamentos concomitantes que podrían predisponer a un desequilibrio ácido básico. Monitoree a estos pacientes durante el uso de BLINCYTO® (con conservantes) para detectar la aparición o el empeoramiento de acidosis metabólica.

9.5 Uso Geriátrico

Hubo 158 (7%) pacientes de 65 años de edad y mayores en los estudios clínicos de BLINCYTO para pacientes con LLA de precursores de células B, CD19 positivo, EMR positiva en la primera y segunda remisión completa, LLA de precursores de células B CD19 positivo en recidiva o refractaria, LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en la fase de consolidación. De la cantidad total de los pacientes tratados con BLINCYTO en estos estudios, 123 (8%) tenían 65 años de edad y más, y 21 (1%) tenían 75 años de edad 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, lo que 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 citocinas (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® con 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], [3.3]).

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 citocinas 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 citocinas.

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 con dosis de 0,5 mcg/m²/día y 1,5 mcg/m²/día y en unos pocos pacientes con dosis mayores.

Se midieron los niveles de citocinas, 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 citocinas en los primeros 2 días posteriores al inicio de la perfusión de BLINCYTO®. Los niveles elevados de citocinas 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 citocinas 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. La farmacocinética de blinatumomab en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva y en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en la fase de consolidación fue similar a la de los pacientes adultos con LLA refractaria o en recaída.

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) estimado basado en la fase terminal (V_z) fue de 5,27 (4,37) 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 blinatumomab se degrade en péptidos y aminoácidos pequeños a través de las vías catabólicas.

Eliminación

La media estimada (DE) de depuración sistémica con la perfusión intravenosa continua en los pacientes que recibieron blinatumomab en los estudios clínicos fue de 3,10 (2,94) L/hora. La semivida media (DE) fue de 2,20 (1,34) horas. Se excretaron cantidades insignificantes de blinatumomab en la orina a las dosis clínicas evaluadas.

Insuficiencia Renal

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente 2 veces en los valores medios de depuración de blinatumomab entre los pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCL$ en el rango de 30 a 59 mL/min, N = 49) y una función renal normal ($CrCL$ de más de 90 mL/min, N = 674). Sin embargo, se observó una alta variabilidad entre pacientes ($CV\%$ hasta 98,4%) y los valores de depuración 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 ($CrCL$ 15-29 mL/min) o pacientes en hemodiálisis.

Interacciones Farmacológicas

La elevación transitoria de las citocinas puede suprimir las actividades de la enzima CYP450 [ver *Interacciones Medicamentosas (8)* y *Farmacología Clínica (11.2)*].

Poblaciones Específicas

No se produjeron diferencias clínicamente significativas en la farmacocinética de blinatumomab con base en la edad (de 0,6 a 80 años), el sexo, la raza (72% blancos, 17% asiáticos, 3% negros), la etnia, el estado del cromosoma Filadelfia o la presencia de insuficiencia hepática leve (bilirrubina total \leq límite superior normal [ULN] y AST $>$ ULN o bilirrubina total $>$ 1 a $1,5 \times$ ULN y cualquier valor de AST) o moderada (bilirrubina total $>$ $1,5$ a $3 \times$ ULN y cualquier valor de AST). Se desconoce el efecto de otras razas o de insuficiencia hepática grave (bilirrubina total $>$ $3 \times$ ULN, cualquier valor de AST) en la farmacocinética de blinatumomab. El área de superficie corporal ($0,4$ a $2,9$ m²) influye en la farmacocinética de blinatumomab, lo que respalda la dosis basada en el BSA en pacientes con un peso $<$ 45 kg.

Pacientes Pediátricos

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un rango de dosis de 5 a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ en los pacientes pediátricos. En las dosis recomendadas de 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ para el tratamiento de la LLA de precursores de células B recidivante o refractaria, los valores medios (DE) de concentración en estado estacionario (C_{ss}) fueron 162 (179) y 533 (392) pg/mL, respectivamente. La farmacocinética de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva y en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en la fase de consolidación fue similar a la de los pacientes pediátricos con LLA refractaria o en recaída.

En todos los pacientes pediátricos con LLA, la media estimada (DE) del volumen de distribución (V_z), depuración (CL) y la vida media terminal ($t_{1/2,z}$) en el Ciclo 1 fueron 4,14 (3,32) L/m²; 1,65 (1,62) L/hora/m², y 2,14 (1,44) horas, respectivamente.

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

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 abierto, multicéntrico, de un solo grupo (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 $> 1 \text{ Gi/L}$, plaquetas $> 100 \text{ Gi/L}$) y tenía una EMR en un nivel de $\geq 0,1\%$ usando un ensayo con una sensibilidad mínima de $0,01\%$. BLINCYTO® se administró con una dosis constante de $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ (equivalente a la dosis recomendada de $28 \mu\text{g}/\text{día}$) 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 14. 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 14. 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)

Tabla 14. Características Demográficas y Basales en el Estudio *BLAST*

Características	BLINCYTO® (N = 86)
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 15 muestra la respuesta de EMR y *RFS* hematológica por número de remisión.

Tabla 15. 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 Precusores de células B Recidivante o Refractaria

Estudio TOWER

La eficacia de BLINCYTO® se comparó con la quimioterapia estándar (SOC) en un estudio aleatorizado, abierto, 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 en dosis de 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 1-7 y 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 8-28 para el Ciclo 1 y 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ 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 equilibrados entre los dos grupos de tratamiento (ver Tabla 16).

Tabla 16. Características Basales y Demográficas en el Estudio *TOWER*

Características	BLINCYTO® (N = 271)	Quimioterapia Estándar (SOC) (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		
<i>alloHSCT</i> previo ¹	94 (35)	46 (34)
Estado del Grupo Cooperativo del Este - n (%)		
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.

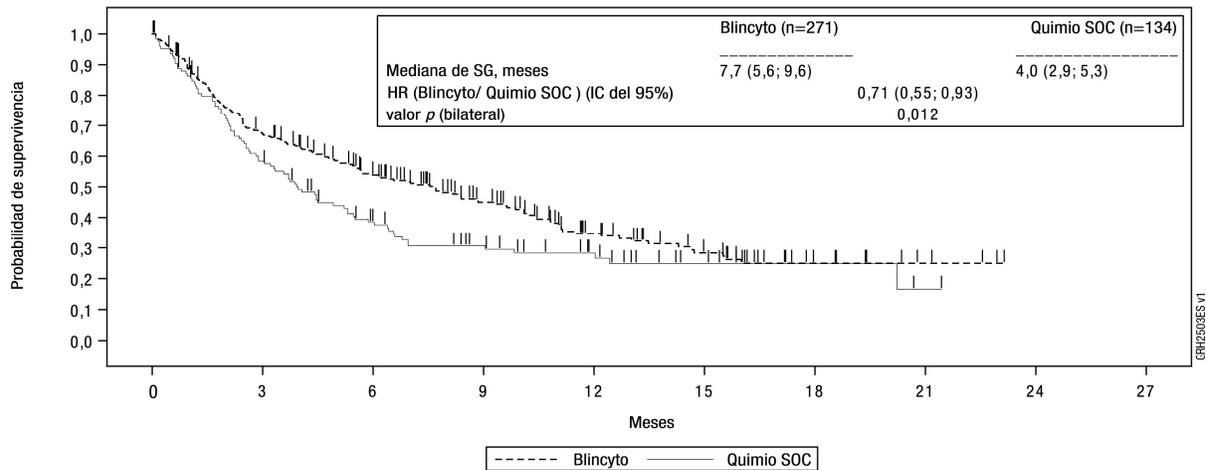
De los 271 pacientes asignados aleatoriamente al brazo de BLINCYTO®, 267 pacientes recibieron tratamiento con BLINCYTO®. La mediana del número de ciclos de tratamiento fue de dos (rango: 1 a 9 ciclos); 267 (99%) recibieron los Ciclos 1-2 (inducción), 86 (32%) recibieron los Ciclos 3-5 (consolidación), 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 176 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



Número de sujetos en riesgo:

Blincyto	271	176	124	79	45	27	9	4	0	0
Quimio SOC	134	71	41	27	17	7	4	1	0	0

Los sujetos censurados se indican con una barra vertical |.

Tabla 17. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B con 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]	

	BLINCYTO® (N = 271)	Quimioterapia Estándar SOC (N = 134)
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 con 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 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 1-7 y 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 8-28 para el Ciclo 1 y de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ 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 18 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 18. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores Células B con 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; 39,7]	[5,4; 14,3]	[34,4; 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- 89,2]	[32,9- 81,6]	[64,2- 84,4]
DOR/RFS⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (0,46 - 16,5)	5,0 (0,13 - 8,8)	5,9 (0,13 - 16,5)

- ¹ 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] $> 1.000/\text{microlitro}$).
- 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 $> 50.000/\text{microlitro}$, 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.

Estudio ALCANTARA

Se evaluó la eficacia de BLINCYTO[®] para el tratamiento de LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo, en un estudio abierto, multicéntrico, de grupo único (Estudio ALCANTARA). Los pacientes elegibles tenían ≥ 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 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 1-7 y 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ los Días 8-28 para el Ciclo 1, y 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ 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 19.

Tabla 19. 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	31 (62)
<i>alloHSCT</i> previo ²	20 (44)
Blastocitos de médula ósea ³	
≥ 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 20 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 20. Resultados de Eficacia en Pacientes \geq 18 Años de Edad Con LLA de Precursores de Células B con Cromosoma Filadelfia Positivo Recidivante o Refractaria (Estudio *ALCANTARA*)

	N = 45		
	<i>CR</i> ¹	<i>CRh</i> * ²	<i>CR/CRh</i> *
n (%) [CI del 95%]	14 (31) [18 - 47]	2 (4) [1 - 15]	16 (36) [22 - 51]
Respuesta a EMR ³			
n1/n2 (%) ⁴ [CI del 95%]	12/14 (86) [57 - 98]	2/2 (100) [16 - 100]	14/16 (88) [62 - 98]
DOR/RFS ⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (3,6 - 12,0)	NE ⁶ (3,7 - 9,0)	6,7 (3,6 - 12,0)

¹ 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/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 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.

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 a 7 y 15 mcg/m²/día los Días 8 a 28 para el Ciclo 1, y 15 mcg/m²/día los Días 1 a 28 para los ciclos posteriores. En los casos 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 21 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 21. Resultados de Eficacia en Pacientes < 18 Años de Edad Con LLA de Precursores de Células B Recidivante o Refractaria (Estudio MT103-205)

	N = 70		
	CR ¹	CRh* ²	CR/CRh*
n (%)	12 (17,1)	11 (15,7)	23 (32,9)
[CI del 95%]	[9,2 - 28,0]	[8,1 - 26,4]	[22,1 - 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 - 78,9]	[10,9 - 69,2]	[23,2 - 65,5]
DOR/RFS⁵			
Mediana (meses) (rango)	6,0 (0,5 - 12,1)	3,5 (0,5 - 16,4)	6,0 (0,5 - 16,4)

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.

13.3 Tratamiento de la LLA de Precursores de Células B con Cromosoma Filadelfia Negativo en la Fase de Consolidación

Estudio E1910

La eficacia de BLINCYTO se evaluó en un estudio controlado, aleatorizado de fase 3 en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo diagnosticada recientemente (Estudio E1910). Los pacientes elegibles en la remisión hematológica completa (RC) o RC con recuperación incompleta de los recuentos de sangre periférica (RCi) seguida de inducción e intensificación de quimioterapia fueron aleatorizados 1:1 para recibir un régimen de consolidación compuesto de múltiples ciclos de monoterapia de BLINCYTO además de múltiples ciclos de quimioterapia intensiva (grupo con BLINCYTO) o a una quimioterapia intensiva sola (grupo con quimioterapia). La aleatorización se estratificó por edad (< 55 años frente a ≥ 55 años), estado de CD20, administración de rituximab e intención de recibir un trasplante de células madre (HCST) alogénico.

El tratamiento posterior a la remisión consistió en un régimen de quimioterapia parecido a BFM adaptado del ensayo clínico E2993/UKALLXII. Los pacientes aleatorizados al grupo con BLINCYTO debían recibir 2 ciclos de BLINCYTO seguido de 3 ciclos de quimioterapia de consolidación y, luego, un tercer ciclo de BLINCYTO seguido de un cuarto ciclo de quimioterapia y un cuarto ciclo de BLINCYTO (8 ciclos en total). Se administró BLINCYTO como perfusión intravenosa continua de $28 \mu\text{g}/\text{día}$ en los Días 1-28. Los pacientes asignados aleatoriamente al grupo de quimioterapia debían recibir 4 ciclos de quimioterapia sola (4 ciclos en total). Los pacientes en el grupo con BLINCYTO podían someterse a HSCT después de 1-2 ciclos de BLINCYTO y hasta 2 ciclos de quimioterapia de consolidación y los pacientes aleatorizados al grupo con quimioterapia podían someterse a HSCT después de la intensificación y hasta 3 ciclos de quimioterapia de consolidación. Todos los pacientes que completaron

la consolidación, pero que no fueron sometidos a *HSCT* recibieron tratamiento de mantenimiento durante 2 años y medio a partir del inicio de la intensificación.

Los datos demográficos y las características iniciales se muestran en la Tabla 22.

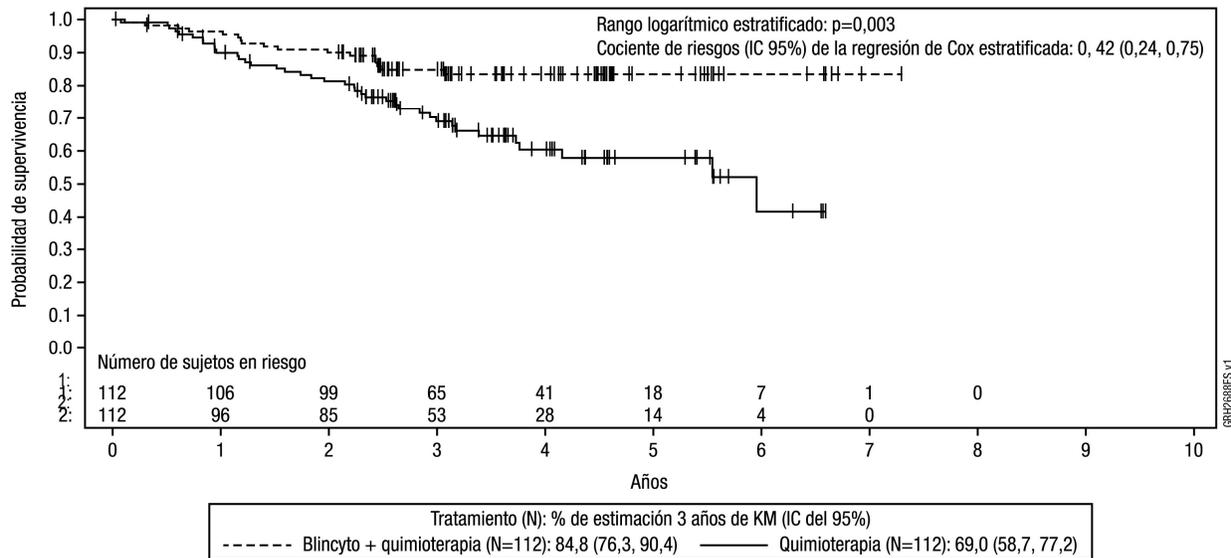
Tabla 22. Características y Datos Demográficos Basales en el Estudio E1910

Características	La consolidación consiste en	
	Ciclos de BLINCYTO + Ciclos de quimioterapia (n = 112)	Ciclos de quimioterapia sola (n = 112)
Edad		
Mediana, años (mín., máx.)	52 (31, 69)	50 (30, 70)
Hombres, n (%)	55 (49)	56 (50)
Raza, n (%)		
Indios Americanos o Nativo de Alaska	2 (2)	1 (1)
Asiático	3 (3)	2 (2)
Negro (o Afroamericano)	9 (8)	4 (4)
Nativo de Hawái u Otros Isleños del Pacífico	1 (1)	0
Blanco	87 (78)	89 (79)
No informado	5 (4)	6 (5)
Se desconoce	5 (4)	10 (9)
Origen étnico, n (%)		
Hispano o Latino	13 (12)	10 (9)
No Hispano o Latino	95 (85)	95 (85)
No informado	1 (1)	2 (2)
Se desconoce	3 (3)	5 (4)
Factores de estratificación, n (%)		
Edad < 55 años en el momento de la aleatorización	65 (58)	65 (58)
CD20 positivo	45 (40)	46 (41)
Administración de rituximab	33 (29)	36 (32)
SCT alogénico planeado ^a	36 (32)	35 (31)

^a SCT alogénico = trasplante alogénico de células madre.

La eficacia se estableció con base en la supervivencia global (*OS*, por sus siglas en inglés). Los resultados con una media de seguimiento de 3,6 años se muestran en la Figura 2 y en la Tabla 23.

Figura 2. Kaplan-Meier de Supervivencia Global en el Estudio E1910



KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis.
 Censura indicada por la barra vertical.

Tabla 23. Supervivencia global en el Estudio E1910

	BLINCYTO + Quimioterapia	Quimioterapia
Número de pacientes	112	112
Supervivencia Global		
(%) estimación de 3 años de Kaplan-Meier (IC del 95%)	84,8 (76,3; 90,4)	69,0 (58,7; 77,2)
Coefficiente de riesgo (IC del 95%) ^a	0,42 (0,24; 0,75)	
valor p^b	0,003	

IC = Intervalo de confianza. La supervivencia global (OS) se calcula a partir del momento de la aleatorización hasta la muerte debido a cualquier causa.

^a Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de regresión de Cox estratificado en el tercer análisis provisional.

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

En un análisis posterior con una mediana de seguimiento de 4,5 años, la OS a 5 años fue del 82,4% [IC de 95% (73,7; 88,4)] en el grupo con BLINCYTO + quimioterapia y del 62,5% [IC de 95% (52,0; 71,3)] en el grupo de quimioterapia. El cociente de riesgos fue 0,44 (IC de 95% [0,25; 0,76]).

Estudio 20120215

Se evaluó la eficacia de BLINCYTO en comparación con la quimioterapia de consolidación en un estudio aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico (Estudio 20120215). Los pacientes elegibles tenían de 28 días a 18 años de edad y tenían LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo de alto riesgo en primera recaída con < 25% de blastos en la médula ósea después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente 1:1 para recibir BLINCYTO o quimioterapia de combinación intensiva IntReALLHR2010 HC3 como el tercer ciclo de consolidación. Los pacientes en el grupo con BLINCYTO recibieron un ciclo de BLINCYTO

como una perfusión intravenosa continua de 15 µg/m²/día durante 4 semanas (la dosis diaria máxima no debía exceder los 28 µg/día). La aleatorización se estratificó por edad, estado de enfermedad mínima residual determinado al final de la inducción con base en la evaluación local y estado de la médula ósea determinado al final del segundo bloque de la quimioterapia de consolidación. Los pacientes debían continuar con *HSCT* después de este ciclo de consolidación.

54 pacientes fueron asignados aleatoriamente al grupo con BLINCYTO y 57 al grupo con quimioterapia. Los datos demográficos y las características iniciales se muestran en la Tabla 23.

Tabla 23. Características y Datos Demográficos Iniciales en el Estudio 20120215

Características	Ciclo de consolidación 3	
	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia (N = 57)
Edad, n (%)		
Mediana, (rango)	6 (1; 17)	5 (1; 17)
< 1 año	0	0
1 a 9 años	39 (72)	41 (72)
≥ 10 a 18 años	15 (28)	16 (28)
Hombres, n (%)		
	30 (56)	23 (40)
Raza, n (%)		
Indios Americanos o Nativo de Alaska	0	0
Asiático	1 (2)	3 (5)
Negro (o Afroamericano)	0	3 (5)
Nativo de Hawái u Otros Isleños del Pacífico	0	0
Otros	3 (6)	5 (9)
Blanco	50 (93)	46 (81)
Quimioterapia en la aleatorización, n (%)		
Blastos < 5%	54 (100)	54 (95)
Blastos ≥ 5% y < 25%	0	2 (4)
Blastos ≥ 25% blastos	0	0
No evaluable	0	1 (2)
Valor de PCR de la EMR en el momento de la aleatorización, n (%)		
≥ 10 ⁻³	11 (20)	16 (28)
< 10 ⁻³ y ≥ 10 ⁻⁴	15 (28)	6 (11)
< 10 ⁻⁴	20 (37)	23 (40)
Se desconoce	8 (15)	12 (21)
Tiempo desde el primer diagnóstico hasta la recaída (mes), n (%)		
< 18 meses	19 (35)	22 (39)
≥ 18 meses y ≤ 30 meses	32 (59)	31 (54)
> 30 meses	3 (6)	4 (7)

N = número de pacientes en el conjunto de análisis; n = número de pacientes con datos observados;
EMR= enfermedad mínima residual; PCR = reacción en cadena de la polimerasa.

La eficacia se estableció con base en la supervivencia global (*OS*) y la supervivencia libre de recaídas (*RFS*). Ver la Figura 24, la Figura 3 y la Tabla 4 para consultar los resultados de *OS* y *RFS* del Estudio 20120215.

Tabla 24. Resultados de Eficacia en Pacientes Pediátricos con Alto Riesgo de la Primera Recaída LLA de Precusores de Células B (Estudio 20120215)

	Ciclo de consolidación 3	
	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia (N = 57)
Supervivencia Global		
Número de muertes (%)	11 (20,4)	28 (49,1)
Estimación a 5 años de KM (%) [IC 95%] ^a	78,4 [64,2; 87,4]	41,4 [26,3; 55,9]
Coeficiente de riesgo [IC 95%] ^b	0,35 [0,17; 0,70]	
Supervivencia Libre de Recaídas		
Eventos, n (%)	20 (37,0)	37 (64,9)
Estimación a 5 años de KM (%) [IC 95%] ^a	61,1 [46,3; 72,9]	27,6 [16,2; 40,3]
Coeficiente de riesgo [IC del 95%] ^b	0,38 [0,22; 0,66]	

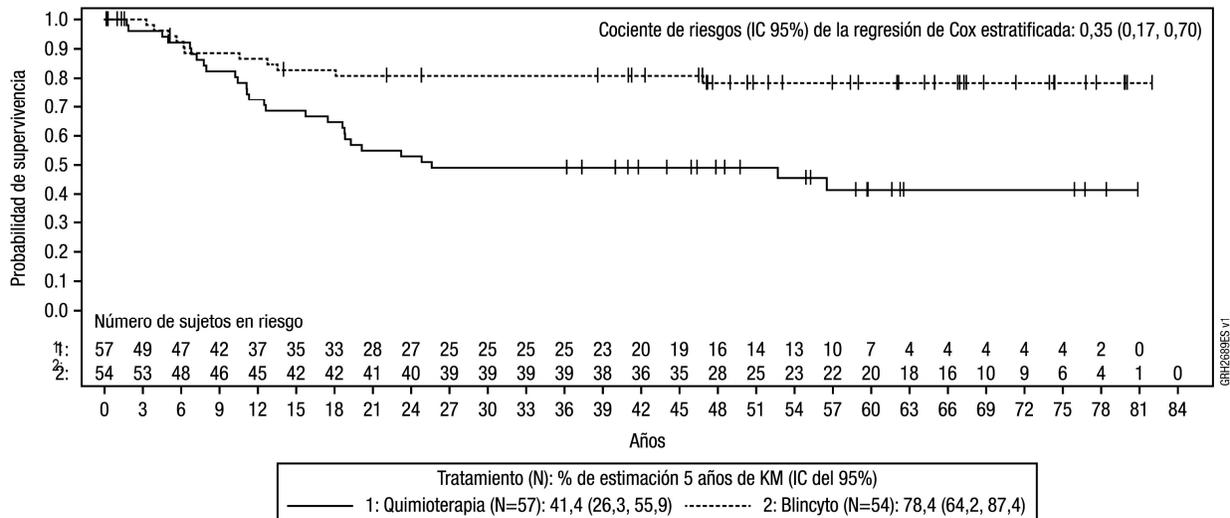
NE = no estimable. IC = Intervalo de confianza.

a Los meses se calculan como los días a partir de la fecha de la aleatorización hasta la fecha del evento o de censura, divididos entre 30,5.

b Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de riesgo proporcional de Cox.

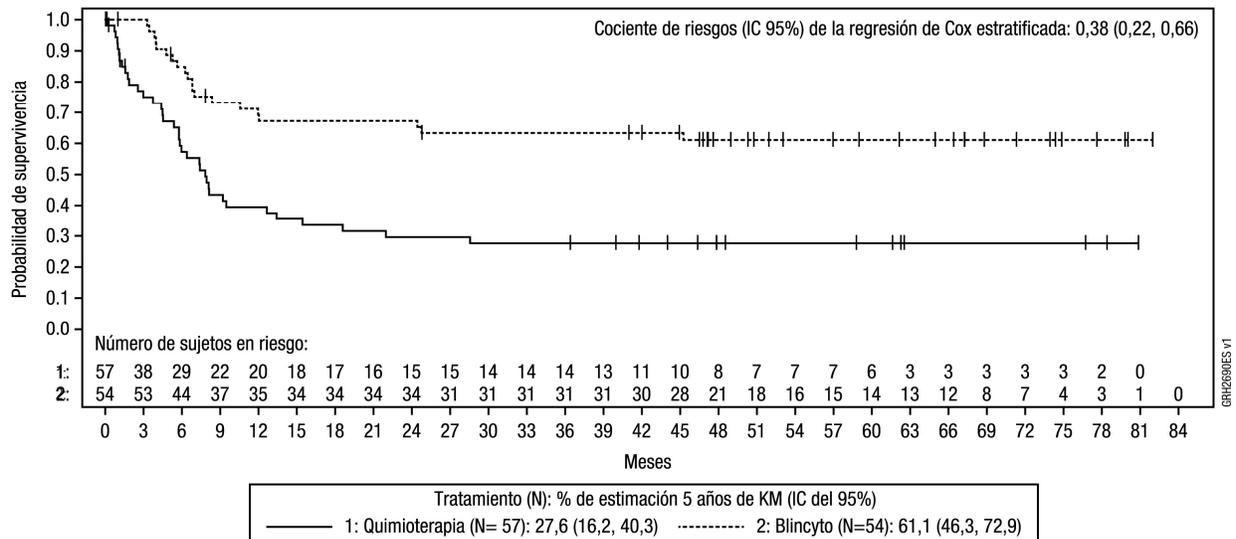
La mediana del tiempo de seguimiento de la OS fue de 55,2 meses para la población general. En la Figura 3, se presenta un gráfico de Kaplan-Meier en el que se compara la OS entre los grupos de tratamiento para la población general.

Figura 3. Kaplan-Meier para la Supervivencia Global (Estudio 20120215)



KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis. Censura indicada por la barra vertical.

Figura 4. Kaplan-Meier para la Supervivencia Libre de Recaídas (Estudio 20120215)



KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis. Censura indicada por la barra vertical.

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.

Guarde los viales de BLINCYTO® y la Solución Estabilizadora i.v. en la caja original refrigerado a una temperatura de 2 °C a 8 °C y protéjalos de la luz hasta el momento de su uso. No congelar.

Los viales de BLINCYTO® y la Solución Estabilizadora i.v. 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:

No utilice este producto 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.

La eliminación del producto no utilizado y de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

15 INFORMACIÓN DE ASESORAMIENTO PARA PACIENTES

Aconseje al paciente que lea el etiquetado aprobado del paciente.

Síndrome de Liberación de Citocinas (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, incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras

Informe a los pacientes sobre el riesgo de toxicidad neurológica, incluido el ICANS, y comuníquese con su profesional de la salud para detectar signos y síntomas asociados con este evento (incluidas las 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, incluidas convulsiones e ICANS (*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.

Toxicidad embrionfetal

Prevenir a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Recomiende a las mujeres con potencial reproductivo que informen a su profesional de la salud si están o quedan embarazadas (ver *Advertencias y Precauciones [6.13]* y *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 48 horas después de la última dosis (ver *Advertencias y Precauciones [6.13]* y *Uso en Poblaciones Específicas [9.3]*).

Lactancia

Recomiende a las mujeres que no amamenten durante el tratamiento con BLINCYTO® y por 48 horas después de la última dosis (ver *Uso en Poblaciones Específicas [9.2]*).

16 FECHA DE REFERENCIA

Enero 2025

USPI v15

Si desea información científica adicional sobre el producto, comuníquese al teléfono 700-3000 o el correo electrónico: info@tecnofarma.com.pe.



Fabricado por
Amgen Technology [Ireland] Unlimited Company (ADL)
y Acondicionado por
Amgen Manufacturing Limited, Puerto Rico (EE.UU.)