

Blincyto®
Blinatumomab 38,5* mcg/vial
 Polvo liofilizado para reconstitución para infusión intravenosa

Elaborado en Alemania/Irlanda

Venta bajo receta archivada

FORMULA CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de dosis única de BLINCYTO contiene:

Blinatumomab 38,5* mcg; Ácido cítrico monohidrato 3,68 mg; Trehalosa dihidrato 105,0 mg; Clorhidrato de lisina 25,58 mg; Polisorbato 80 0,70 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. ajuste de pH a 7,0.

*equivalente a 35 mcg extraíbles de blinatumomab/vial.

Después de reconstituir con 3 ml de agua estéril para inyectables, sin conservantes, la solución reconstituida contiene 12,5 mcg/ml de blinatumomab.

Cada vial de dosis única de Solución Estabilizadora para infusión IV contiene:

Ácido cítrico monohidrato 52,5 mg; Clorhidrato de lisina 2.283,8 mg; Polisorbato 80 10 mg; Hidróxido de sodio c.s.p. ajuste de pH a 7,0; Agua para inyectables c.s.p. 10 ml.

ACCIÓN TERAPÉUTICA

Agentes antineoplásicos. Código ATC: L01FX07.

INDICACIONES

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

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la LLA de precursores de células B, CD19 positivo, con EMR mayor o igual al 0,1%, en primera o segunda remisión completa, en pacientes adultos y niños.

Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precursores de células B Refractaria o en Recaída

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la LLA de precursores de células B, CD19 positivo, refractaria o en recaída, en pacientes adultos y pediátricos.

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 y CD19 positivo en la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de LLA de Precursores de células B, EMR positiva

- Un curso de tratamiento consiste en 1 ciclo de BLINCYTO de inducción seguido de hasta 3 ciclos adicionales de consolidación.
- Un ciclo único de tratamiento de BLINCYTO de inducción o consolidación consiste en 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de 14 días libres de tratamiento (42 días en total).
- Ver la Tabla 1 para conocer la dosis recomendada según el peso del paciente y el cronograma. Los pacientes con peso mayor o igual a 45 kg reciben una dosis fija. La dosis de pacientes con peso menor a 45 kg se calcula utilizando el área de superficie corporal (BSA, por sus siglas en inglés) del paciente.

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

Ciclo	Peso del Paciente Mayor o Igual a 45 kg (Dosis fija)	Peso del Paciente Menor a 45 kg (Dosis basada en el BSA)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 2 a 4 de Consolidación</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libres 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 de ciclos posteriores y reinicios (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 horas o más), se recomienda supervisión por un profesional de la salud u hospitalización.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO y durante el mismo, a fin prevenir la recaída de la LLA en el 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 primer dosis de cada ciclo de BLINCYTO.
 - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg, antes de la primer dosis del primer ciclo de BLINCYTO y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más durante el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
 - Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 24 Horas o 48 Horas*.

- Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 7 Días utilizando solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9%* (que contiene alcohol bencílico al 0,9%).

Tratamiento de LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída

- Un curso de tratamiento consiste en hasta 2 ciclos de BLINCYTO de inducción seguidos de 3 ciclos adicionales de consolidación y hasta 4 ciclos adicionales de terapia continua.
- Un ciclo único de tratamiento de BLINCYTO de inducción o consolidación consiste en 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de 14 días libres de tratamiento (42 días en total).
- Un ciclo único de tratamiento de BLINCYTO de terapia continua consiste en 28 días de infusión intravenosa continua, seguidos de 56 días libres de tratamiento (84 días en total).
- Ver la Tabla 2 para conocer la dosis recomendada según el peso del paciente y el cronograma. Los pacientes con peso mayor o igual a 45 kg reciben una dosis fija. La dosis de pacientes con peso menor a 45 kg se calcula utilizando el *BSA*.

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

Ciclo	Peso del Paciente Mayor o Igual a 45 kg (Dosis fija)	Peso del Paciente Menor a 45 kg (Dosis basada en el BSA)
<u>Ciclo 1 de Inducción</u>		
Días 1 al 7	9 mcg/día	5 mcg/m ² /día (no exceder los 9 mcg/día)
Días 8 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclo 2 de Inducción</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 3 al 5 de Consolidación</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<u>Ciclos 6 al 9 de Terapia Continua</u>		
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 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 de ciclos posteriores y reinicios (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 horas o más), se recomienda supervisión por un profesional de la salud u hospitalización.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO y durante el mismo, a fin prevenir la recaída de la LLA en el sistema nervioso central.
- Premedicar con dexametasona:
 - Para pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona 1 hora antes de la primer dosis de cada ciclo de BLINCYTO, antes de escalar la dosis (tal como el Día 8 del Ciclo 1), y cuando se reinicie la infusión después de una interrupción de 4 horas o más.
 - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg, antes de la primer dosis del primer ciclo de BLINCYTO, antes de escalar la dosis (tal como en el Día 8 del Ciclo 1), y cuando se reinicie la infusión después de una interrupción de 4 horas o más durante el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
 - Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 24 Horas o 48 Horas*.
 - Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 7 Días utilizando solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9%* (que contiene alcohol bencílico al 0,9%).

Tratamiento de la LLA de Precursores de Células B en la Fase de Consolidación

- Un curso de tratamiento consiste en hasta 4 ciclos de BLINCYTO para consolidación.
- Un solo ciclo del tratamiento corresponde a 28 días (4 semanas) de infusión continua seguida por un intervalo libre de tratamiento de 14 días (2 semanas).
- Ver la Tabla 3 para conocer la dosis diaria recomendada según el peso del paciente. Los pacientes con un peso mayor o igual a 45 kg reciben una dosis fija. En el caso de los pacientes con un peso menor a 45 kg, la dosis se calcula utilizando el BSA.

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

Ciclo de Consolidación de BLINCYTO (Ciclos 1 al 4)	Peso del Paciente Mayor o Igual a 45 kg (Dosis Fija)	Peso del Paciente Menor a 45 kg (Dosis basada en el BSA)
Días 1 al 28	28 mcg/día	15 mcg/m ² /día (no exceder los 28 mcg/día)
Días 29 al 42	Intervalo libre de tratamiento de 14 días	Intervalo libre de tratamiento de 14 días

- Se recomienda hospitalización durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios de ciclos posteriores y reinicios (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 horas o más), se recomienda supervisión por un profesional de la salud u hospitalización.

- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO y durante el mismo, a fin prevenir la recaída de la LLA en el sistema nervioso central.
- Premedicar con dexametasona:
 - Para pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona por vía intravenosa en el plazo de 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO en cada ciclo.
 - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m² de dexametasona, hasta una dosis máxima de 20 mg, antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo y cuando se reinicie una infusión después de una interrupción de 4 horas o más durante el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
 - Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 24 Horas o 48 Horas*.
 - Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 7 Días utilizando solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (que contiene alcohol bencílico al 0,9%)*.

Ajustes de Dosis por Reacciones Adversas

Si la interrupción del tratamiento tras una reacción adversa no supera los 7 días, se debe continuar con el mismo ciclo hasta un total de 28 días de infusión, incluidos los días previos y posteriores a la interrupción de ese ciclo. Si la interrupción debida a una reacción adversa supera los 7 días, se debe iniciar un nuevo ciclo.

Tabla 4. Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Grado*	Peso del Paciente Mayor o igual a 45 kg	Peso del Paciente Menor a 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS)	Grado 3	• Interrumpir BLINCYTO. • Administrar 8 mg de dexametasona cada 8 horas por vía intravenosa u oral por hasta 3 días y disminuir progresivamente la dosis durante los 4 días siguientes. • Cuando el CRS se resuelva, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 mcg/día y escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer.	• Interrumpir BLINCYTO. • Administrar 5 mg/m² de dexametasona (8 mg como máximo) cada 8 horas por vía intravenosa u oral por hasta 3 días y disminuir progresivamente la dosis durante los 4 días siguientes. • Cuando el CRS se resuelva, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 mcg/m²/día y escalar a 15 mcg/m²/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente. Administrar dexametasona según lo indicado para CRS de Grado 3.	
Toxicidad Neurológica,	Convulsiones	Discontinuar BLINCYTO permanentemente si se produce más de una convulsión.	

Tabla 4. Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Grado*	Peso del Paciente Mayor o igual a 45 kg	Peso del Paciente Menor a 45 kg
	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si se observa reacción adversa a dosis de 9 mcg/día, o si la reacción adversa tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si se observa reacción adversa a dosis de 5 mcg/m ² /día, o si la reacción adversa tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.	
	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 9 mcg/día. Escalar a 28 mcg/día después de 7 días, si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si la reacción adversa tarda más de 14 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 5 mcg/m ² /día. Escalar a 15 mcg/m ² /día después de 7 días si la reacción adversa no vuelve a aparecer. Si la reacción adversa tarda más de 14 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 4	Considerar discontinuar 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.

Preparación

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

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 la infusión debe hacerla el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de infusión y el peso del paciente.

Para la preparación, reconstitución, y administración de BLINCYTO:

- Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 24 Horas o 48 Horas*.
- Consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como Infusión de 7 Días utilizando solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9% (que contiene alcohol bencílico al 0,9%)*.

Preparación Aséptica

Conserve una técnica aséptica estricta al preparar la solución para infusión, ya que los viales de BLINCYTO no contienen conservantes antimicrobianos. Para prevenir la contaminación accidental, prepare BLINCYTO según las normas asépticas, teniendo en cuenta pero no limitado a:

- Prepare BLINCYTO bajo una campana de flujo laminar ISO Clase 5 o superior.
- Asegúrese de que el área de mezcla cumpla con las especificaciones ambientales apropiadas, confirmadas mediante monitoreo periódico.
- Asegúrese de que el personal esté debidamente capacitado en técnica aséptica y en la mezcla de medicamentos oncológicos.
- Asegúrese de que el personal use vestimenta y guantes de protección apropiados.
- Asegúrese de que los guantes y las superficies estén desinfectados.

Contenido del envase

1 envase de BLINCYTO incluye 1 vial de BLINCYTO y 1 vial de Solución Estabilizadora para infusión IV.

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

Incompatibilidades

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

- Utilice bolsas de infusión/casets de bomba de poliolefina, *PVC sin DEHP*, o acetato de etil vinilo (*EVA*).
- Utilice sets de líneas de infusión intravenosa de poliolefina, *PVC sin DEHP*, o *EVA*.

Preparación y Administración de BLINCYTO como una Infusión de 24 Horas o 48 Horas

Reconstituya Blincyto con agua estéril para inyectables sin conservantes. No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución Estabilizadora para infusión IV.

Para purgar la línea de infusión intravenosa, utilice solo la solución de la bolsa de infusión, que contiene la solución preparada FINAL de BLINCYTO. No purgue con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

Reconstitución de BLINCYTO para Infusión de 24 Horas o 48 Horas

1. Determine la cantidad de viales de BLINCYTO necesarios según la dosis y la duración de la infusión.
2. Reconstituya cada vial de BLINCYTO con **3 ml de agua estéril para inyectables, 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 para infusión IV.
3. **Mezcle suavemente el contenido evitando la formación excesiva de espuma.**
 - No sacudir.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteraciones del color durante la reconstitución y antes de la infusión.** La solución resultante debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora a ligeramente amarilla.

- No utilice la solución si está turbia o si ha precipitado.

Preparación de la Bolsa de Infusión de BLINCYTO para Infusión de 24 Horas o 48 Horas

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión para cada bolsa de infusión de BLINCYTO. Para minimizar errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 5 y 6 para preparar la bolsa de infusión de BLINCYTO.**

- La Tabla 5 corresponde a pacientes con peso mayor o igual a 45 kg
 - La Tabla 6 corresponde a pacientes con peso menor a 45 kg
1. Agregue asépticamente **270 ml de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%** a la bolsa de infusión intravenosa vacía.
 2. Transfiera asépticamente **5,5 ml de Solución Estabilizadora para infusión IV** a la bolsa de infusión que contiene solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Descarte el vial con Solución Estabilizadora para infusión IV no utilizada.
 3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de BLINCYTO reconstituido** a la bolsa de infusión intravenosa que contiene solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y Solución Estabilizadora para infusión IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 5 correspondiente a pacientes con peso mayor o igual a 45 kg para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido requerido.
 - Consulte la Tabla 6 correspondiente a pacientes con peso menor a 45 kg (dosis basada en el BSA) para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido requerido.
 - Descarte los viales con BLINCYTO no utilizado.
 4. En condiciones asépticas, conecte la línea de infusión intravenosa a la bolsa utilizando un filtro en línea estéril de 0,2 micras. Asegúrese de que la línea de infusión intravenosa sea compatible con la bomba de infusión.
 5. Extraiga el aire de la bolsa de infusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.
 6. **Purgue la línea de infusión intravenosa solo con solución de la bolsa de infusión, que contiene la solución preparada FINAL de BLINCYTO.**
 7. Conserve a 2°C-8°C si no se utiliza inmediatamente (consulte *Condiciones de Almacenamiento*).

Tabla 5. Para Pacientes con Peso Mayor o Igual a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

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

Tabla 6. Para Pacientes con Peso Menor a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 ml	
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas)				5,5 ml	
Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	BSA (m²)*	BLINCYTO Reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 mcg/m ² /día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 horas	15 mcg/m ² /día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1
48 horas	5 mcg/m ² /día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
			0,4 – 0,49	0,39 ml	1

Tabla 6. Para Pacientes con Peso Menor a 45 kg: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa

Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				270 ml	
Solución Estabilizadora para infusión IV (volumen fijo para duraciones de infusión de 24 horas y 48 horas)				5,5 ml	
Duración de la Infusión	Dosis	Velocidad de Infusión	BSA (m ²)*	BLINCYTO Reconstituido	
				Volumen	Viales
48 horas	15 mcg/m ² /día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
			0,4 – 0,49	1,2 ml	1

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

Administración de BLINCYTO para Infusión de 24 Horas o 48 Horas

- Administre BLINCYTO como una infusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. La bomba de infusión debe contener una alarma, ser programable, bloqueable y no elastomérica.
- El volumen inicial (270 ml) es mayor que el volumen que se administrará al paciente (240 ml) debido al purgado de las líneas de infusión intravenosa y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- Infunda la solución final preparada de BLINCYTO a una de las siguientes velocidades de infusión constantes, según las instrucciones de la etiqueta de la bolsa de infusión:
 - Velocidad de infusión de 10 ml/hora para una duración de 24 horas, O
 - Velocidad de infusión de 5 ml/hora para una duración de 48 horas
- Administre la solución para infusión final preparada de BLINCYTO utilizando una línea de infusión intravenosa que contenga un filtro en línea de 0,2 micras, sea estéril, apirógeno y de baja fijación de proteínas. Para obtener información acerca de la administración de la bolsa de 7 días, consulte *Preparación y Administración de BLINCYTO como infusión de 7 Días utilizando solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9%* (que contiene alcohol bencílico al 0,9%).
- **Nota Importante: No purgue la línea de infusión de BLINCYTO o el catéter intravenoso especialmente cuando se cambien las bolsas para infusión. Purgar al cambiar las bolsas o al completar la infusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con las mismas. Cuando se administre a través de un catéter venoso de múltiples vías, infunda BLINCYTO a través de un lumen exclusivo.**
- Al finalizar la infusión, descarte la solución de BLINCYTO no utilizada de la bolsa y líneas de infusión intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

Preparación y Administración de BLINCYTO como una Infusión de 7 Días utilizando Solución Bacteriostática Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (Conservante)

Utilice agua estéril para inyectables para reconstituir BLINCYTO. No reconstituya los viales de BLINCYTO con la Solución Estabilizadora para infusión IV.

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

Purgue la línea de infusión intravenosa solo con solución de la bolsa de infusión, que contiene la solución preparada FINAL. No purgue con solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%.

Reconstitución de BLINCYTO para Infusión 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 inyectables, 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 para infusión IV.
3. **Mezcle suavemente el contenido evitando la formación excesiva de espuma.**
 - No sacudir.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteraciones del color durante la reconstitución y antes de la infusión.** La solución resultante debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora a ligeramente amarilla.
 - No utilice la solución si está turbia o si ha precipitado.

Preparación de la Bolsa de Infusión de BLINCYTO para Infusión de 7 Días

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión para cada bolsa de infusión de BLINCYTO. Para minimizar errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en la Tabla 7 para preparar la bolsa de infusión de BLINCYTO.**

1. Agregue asépticamente **90 ml de solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9%** a la bolsa de infusión intravenosa vacía.
2. **Transfiera asépticamente 2,2 ml de Solución Estabilizadora para infusión IV** a la bolsa de infusión que contiene solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9%. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Descarte el vial con Solución Estabilizadora para infusión IV no utilizada.
3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución de BLINCYTO reconstituido** a la bolsa de infusión intravenosa que contiene solución bacteriostática inyectable de cloruro de sodio al 0,9% y Solución Estabilizadora para infusión IV. 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 requerido. Descarte el vial con BLINCYTO no utilizado.
4. **Agregue asépticamente el volumen requerido de solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9%** a la bolsa de infusión 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 solución inyectable de cloruro de sodio al 0,9% requerido.
5. En condiciones asépticas, conecte la línea de infusión intravenosa a la bolsa infusión intravenosa.
 - Asegúrese de que la línea de infusión intravenosa sea compatible con la bomba de infusión.
 - **No utilice un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**

6. Extraiga el aire de la bolsa de infusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria.
7. **Purgue la línea de infusión intravenosa solo con solución de la bolsa de infusión, que contiene la solución preparada FINAL de BLINCYTO.**
8. Conserve a 2°C-8°C si no se utiliza inmediatamente (consulte *Condiciones de Almacenamiento*).

Tabla 7. Para la Infusión de 7 Días: Volumen a Agregar a la Bolsa de Infusión Intravenosa para 28 mcg/día y 15 mcg/m²/día

Solución Bacteriostática Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% (volumen inicial)				90 ml	
Solución Estabilizadora para la Infusión IV (volumen fijo para infusión de 7 días)				2,2 ml	
BLINCYTO Reconstituido				Volumen específico enumerado a continuación en la tabla	
Cantidad Suficiente (c.s.) de Solución Inyectable de Cloruro de Sodio al 0,9% hasta un Volumen Final de 110 ml				Volumen específico enumerado a continuación en la tabla	
Duración de la Infusión				7 días	
Velocidad de Infusión				0,6 ml/hora	
Peso del Paciente	Dosis	BSA (m²)*	BLINCYTO Reconstituido		Volumen de Cloruro de Sodio al 0,9% Inyectable necesario para una c.s. para un Volumen Final de 110 ml
			Volumen	Viales	
Dosis Fija					
45 kg o Más	28 mcg/día	N/A	16,8 ml	6	1 ml
(Dosis Basada en el BSA)					
Menor a 45 kg	15 mcg/m²/día	1,5 – 1,59	14 ml	5	3,8 ml
		1,4 – 1,49	13,1 ml	5	4,7 ml
		1,30 – 1,39	12,2 ml	5	5,6 ml
		1,20 – 1,29	11,3 ml	5	6,5 ml
		1,10 – 1,19	10,4 ml	4	7,4 ml
		1 – 1,09	9,5 ml	4	8,3 ml
		0,9 – 0,99	8,6 ml	4	9,2 ml
		0,8 – 0,89	7,7 ml	3	10,1 ml
		0,7 – 0,79	6,8 ml	3	11,0 ml
		0,6 – 0,69	5,9 ml	3	11,9 ml
		0,5 – 0,59	5,0 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.

Administración de BLINCYTO como Infusión de 7 Días

- Administre BLINCYTO como una infusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. La bomba de infusión debe contener una alarma, ser programable, bloqueable y no elastomérica.
- El volumen final de la solución de infusión (110 ml) es mayor que el volumen que se administrará al paciente (100 ml) debido al purgado de la línea de infusión intravenosa y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- **No utilice un filtro en línea para una bolsa de infusión de 7 días.**
- Infunda la solución final preparada de BLINCYTO a una velocidad de infusión de 0,6 ml/hora durante 7 días según las instrucciones de la etiqueta de la bolsa de infusión.
- **Nota Importante: No purgue la línea de infusión de BLINCYTO o el catéter intravenoso especialmente cuando se cambien las bolsas para infusión. Purgar al cambiar las bolsas o al completar la infusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con las mismas. Cuando se administre a través de un catéter venoso de múltiples vías, infunda BLINCYTO a través de un lumen exclusivo.**
- Al finalizar la infusión, descarte la solución de BLINCYTO no utilizada de la bolsa y líneas de infusión intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

CONTRAINDICACIONES

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

ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES

Síndrome de Liberación de Citoquinas

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

Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de este tipo de eventos. Aconseje a los pacientes ambulatorios con BLINCYTO que contacten a su profesional de la salud para detectar signos y síntomas asociados con *CRS*. Si se produce un *CRS* severo, interrumpa BLINCYTO hasta que se resuelva el *CRS*. Discontinúe BLINCYTO permanentemente si ocurre un *CRS* que ponga en peligro la vida. Administre corticosteroides en caso de *CRS* severa o potencialmente fatal (consulte *Posología y Modo de Administración*).

Toxicidad Neurológica, incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras (ICANS)

En estudios clínicos, se han observado casos de toxicidad neurológica del *ICANS* en pacientes con LLA tratados con BLINCYTO. La incidencia de eventos neurológicos fue de

aproximadamente el 65% (Consulte Reacciones Adversas). Entre los pacientes que experimentaron un evento neurológico, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento estuvo dentro de las primeras 2 semanas del tratamiento con BLINCYTO. La mayoría de los eventos se resolvieron. Las manifestaciones más comunes ($\geq 10\%$) de toxicidad neurológica fueron dolor de cabeza y temblores; el perfil de toxicidad neurológica varió según el grupo etario (consulte *Uso Pediátrico* y *Uso Geriátrico*). Se observó toxicidad neurológica de Grado 3 o superior (fatales, potencialmente mortales o graves) tras el inicio de la administración de BLINCYTO en aproximadamente el 13% de los pacientes, incluyendo encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y trastornos de coordinación y equilibrio. Las manifestaciones de toxicidad neurológica incluyeron trastornos de los nervios craneales. La mayoría de los eventos neurológicos se resolvieron después de la interrupción temporal del tratamiento con BLINCYTO, pero algunos resultaron en la discontinuación del tratamiento.

Existe experiencia limitada con BLINCYTO en pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (SNC) o con antecedentes de eventos neurológicos. Los pacientes con antecedentes o presencia de patología clínicamente relevante en el SNC fueron excluidos de los estudios clínicos.

Monitoree a los pacientes tratados con BLINCYTO para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido el ICANS. Aconseje a los pacientes ambulatorios con BLINCYTO que contacten a su profesional de la salud si desarrollan signos o síntomas de toxicidad neurológica. Interrumpa o discontinúe BLINCYTO según lo recomendado (consulte *Posología y Modo de Administración*).

Infecciones

Se observaron infecciones graves tales como sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas e infecciones en el sitio del catéter en aproximadamente el 25% de los pacientes con LLA que fueron tratados con BLINCYTO en los estudios clínicos; algunos casos fueron fatales o potencialmente mortales (Consulte Reacciones Adversas). Según sea apropiado, administre antibióticos profilácticos y emplee pruebas de vigilancia durante el tratamiento con BLINCYTO. Monitoree a los pacientes para detectar signos o síntomas de infección y tratar apropiadamente.

Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), el cual puede ser potencialmente mortal, se ha observado en pacientes que recibieron BLINCYTO. Para la prevención del SLT durante el tratamiento con BLINCYTO se deben tomar medidas profilácticas adecuadas, incluido el pretratamiento de citorreducción no tóxico e hidratación durante el tratamiento. Monitoree a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (consulte *Posología y Modo de Administración*).

Neutropenia y Neutropenia Febril

Se ha observado neutropenia y neutropenia febril, incluidos casos potencialmente mortales, en los pacientes que recibieron BLINCYTO (Consulte Reacciones Adversas). Monitoree los parámetros de laboratorio (incluidos, pero no limitados a, recuento de glóbulos blancos y recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con BLINCYTO. Interrumpa BLINCYTO en casos de neutropenia prolongada.

Efectos Sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas

Debido a potenciales eventos neurológicos, incluidas las convulsiones, los pacientes que reciben BLINCYTO corren riesgo de perder el conocimiento (consulte *Toxicidad Neurológica, incluido el ICANS*). Aconseje a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en tareas peligrosas o actividades tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa mientras reciben BLINCYTO.

Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas

El tratamiento con BLINCYTO se asoció a elevaciones transitorias en las enzimas hepáticas (Consulte Reacciones Adversas). En pacientes con LLA tratados con BLINCYTO en 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 su aparición fue de 19 días. Las elevaciones de Grado 3 o superior 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.

Monitoree la ALT, AST, gamma-glutamyl transferasa (GGT) y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con BLINCYTO. Interrumpa 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.

Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis fatal en pacientes tratados con BLINCYTO en combinación con dexametasona en estudios clínicos y en la etapa postcomercialización (ver *Reacciones Adversas*).

Evalúe 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 (consulte *Posología y Modo de Administración*).

Leucoencefalopatía

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

Errores de Preparación y Administración

Se han producido errores de preparación y administración durante el tratamiento con BLINCYTO. Siga las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración estrictamente para minimizar errores de medicación (incluidas la administración de una dosis insuficiente y sobredosis) (consulte *Posología y Modo de Administración*).

Inmunización

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

Debido a la posible depleción de células B en recién nacidos tras la exposición de blinatumomab durante el embarazo, se debe monitorear la depleción de células B en recién nacidos y se deben posponer las vacunas con virus vivos hasta que se haya recuperado el recuento de células B del lactante (consulte *Uso en Poblaciones Específicas*).

Toxicidad por Alcohol Bencílico en Neonatos

Se han informado reacciones adversas graves, incluidas reacciones fatales y el "síndrome de jadeo" (*gaspings syndrome*), en recién nacidos con un peso muy bajo al nacer (VLBW, por sus siglas en inglés) de menos de 1500 g y en neonatos prematuros (lactantes nacidos antes de las

34 semanas 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, debido a que pueden tener más dificultad para metabolizar el alcohol bencílico (Consulte Uso en Poblaciones Específicas).

Cuando sea posible, se deben utilizar las preparaciones de BLINCYTO libres de conservantes en neonatos. Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes neonatales, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO, otros productos que contengan alcohol bencílico o excipientes (por ejemplo, etanol, propilenglicol) que compitan 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 se pueden producir reacciones adversas en neonatos. La bolsa de 7 días de BLINCYTO (con conservantes) contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por ml (consulte *Uso en Poblaciones Específicas*).

Toxicidad Embrifetal

Con base en su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto. Aconseje a las mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLINCYTO y por 48 horas después de la última dosis (consulte *Uso en Poblaciones Específicas*).

Interacciones Farmacológicas

No se han realizado estudios formales de interacción farmacológica con BLINCYTO. El inicio del tratamiento con BLINCYTO causa la liberación transitoria de citoquinas que pueden suprimir las enzimas CYP450. El riesgo más alto de interacciones fármaco-fármaco se encuentra durante los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo en pacientes que reciben en forma concomitante sustratos de CYP450, particularmente aquellos con un índice terapéutico estrecho. En estos pacientes, monitoree la toxicidad (por ejemplo, warfarina) o las concentraciones de estos fármacos (por ejemplo, ciclosporina). Ajuste la dosis del fármaco concomitante según sea necesario (consulte *Farmacodinamia y Farmacocinética*).

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

Basándose en su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (consulte *Mecanismo de acción*). 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 (consulte *Datos*).

Blinatumomab causa la activación de las células T y la liberación de citoquinas; la activación de la respuesta inmunitaria puede poner en riesgo el embarazo. Asimismo, con base en la expresión del CD19 en las células B y el hallazgo de la depleción de células B en animales no preñadas, blinatumomab puede causar linfocitopenia de células B en infantes expuestos a blinatumomab en el útero. Advierta a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

Advierta a las mujeres embarazadas sobre el posible riesgo para el feto.

En caso de exposición durante el embarazo, se puede esperar la depleción de células B en recién nacidos debido a las propiedades farmacológicas del producto. Por consiguiente, se debe monitorear la depleción de células B en recién nacidos y se deben posponer las vacunas con

virus vivos hasta que se haya recuperado el recuento de células B del lactante (consulte la sección Advertencias y Precauciones).

Consideraciones Clínicas

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales

En lactantes, debido al potencial de linfopenia B después de la exposición a BLINCYTO del útero, los linfocitos B deben ser monitoreados antes de iniciar la vacunación con virus vivos (consulte *Inmunización*).

Datos

Datos en Animales

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

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 asociados a BLINCYTO en lactantes, incluyendo linfocitopenia de células B, se debe aconsejar a las pacientes no amamantar durante el tratamiento con BLINCYTO y por 48 horas después de la última dosis.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (consulte *Uso en Poblaciones Específicas*).

Pruebas de Embarazo

Verifique posibles embarazos en mujeres en edad fértil antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO.

Anticoncepción

Mujeres

Aconseje a mujeres en edad fértil utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLINCYTO y por 48 horas después de la última dosis.

Uso Pediátrico

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

Se han establecido la seguridad y la eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B y CD19 positivo en primera o segunda remisión completa con una enfermedad mínima a residual (EMR) mayor o igual que el 0,1% en pacientes pediátricos. El uso de BLINCYTO está respaldado por evidencia de dos estudios controlados aleatorizados (Estudio AALL1331 NCT02101853 y Estudio 20120215 NCT023938599) en sujetos pediátricos con LLA de precursores de células B en su primera recaída. En ambos estudios se incluyeron pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva. Los estudios incluyeron a pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO en los siguientes grupos etarios: 6 infantes (desde 1 mes hasta menos de 2 años), 165 niños (desde 2 años hasta menos de 12 años) y 70 adolescentes (desde 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 [*consulte Reacciones Adversas (6.1)*], y no se observaron diferencias en la seguridad entre los diferentes subgrupos de edad pediátricos.

LLA de Precusores de células B Refractaria o en Recaída

La seguridad y eficacia de BLINCYTO ha sido establecida en pacientes pediátricos con LLA de precusores de células B refractaria o en recaída. El uso de BLINCYTO está respaldado por un estudio de un solo brazo en pacientes pediátricos con LLA de precusores de células B refractaria o en recaída. 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.

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos con LLA refractaria o en recaída tratados con BLINCYTO fueron similares en tipo a aquellas observadas en pacientes adultos con LLA de precusores de células B refractaria o en recaída (*consulte Reacciones Adversas*). 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 asociada a la infusión (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 refractaria o en recaída, la incidencia de toxicidad neurológica no fue significativamente diferente a aquellas de los otros grupos etarios, pero sus manifestaciones fueron diferentes; los únicos 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 Precusores de células B en la Fase de Consolidación

Se estableció la seguridad y la eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de la LLA de precusores de células B en la fase de consolidación en pacientes pediátricos. El uso de BLINCYTO para esta indicación está respaldado por la evidencia obtenida en un estudio aleatorizado y controlado en adultos (Estudio E1910 NCT02003222), con datos adicionales de farmacocinética y seguridad en pacientes pediátricos obtenidos de dos estudios aleatorizados y controlados (Estudio AALL1331 NCT02101853 y Estudio 20120215 NCT02393859) [*consulte Reacciones Adversas, Farmacocinética y Estudios Clínicos: LLA de Precusores de Células B en la Fase de Consolidación*].

Toxicidad por Alcohol Bencílico en Neonatos

Se pueden producir reacciones adversas graves y fatales, incluido el "síndrome de jadeo" en recién nacidos con un peso muy bajo al nacer (VLBW) de menos de 1500 g y en neonatos prematuros tempranos (lactantes nacidos antes de las 34 semanas de gestación) tratados con medicamentos conservados con alcohol bencílico por 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 mg/kg/día a 234 mg/kg/día produjeron altas concentraciones de alcohol bencílico y sus metabolitos en sangre y orina (las concentraciones de alcohol bencílico en sangre fueron de 0,61 mmol/l a 1,378 mmol/l). Otras reacciones adversas incluyeron deterioro neurológico gradual, convulsiones, hemorragia intracraneal, anomalías hematológicas, exfoliación de la piel, insuficiencia hepática y renal, hipotensión, bradicardia y colapso cardiovascular. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que se pueden producir reacciones adversas en neonatos (*consulte Advertencias y Precauciones*).

Cuando sea posible, se deben utilizar las formulaciones de BLINCYTO libres de conservantes en neonatos. Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes neonatales, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO (con conservantes). La bolsa de 7 días de BLINCYTO (con conservantes) contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por ml (*consulte Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos debido al Alcohol Bencílico utilizado como Conservante*).

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 padecen afecciones subyacentes o que reciben medicamentos concomitantes que podrían predisponer a un desequilibrio ácido base. Monitoree a estos pacientes durante el uso de BLINCYTO (con conservantes) para detectar la aparición o el empeoramiento de acidosis metabólica.

Uso Geriátrico

De la cantidad total de pacientes con LLA tratados en estudios clínicos de BLINCYTO aproximadamente el 12% tenía 65 años o más, mientras que el 2% tenía 75 años o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes. 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 toxicidad neurológica, incluidos trastorno cognitivo, encefalopatía y confusión (*consulte Toxicidad Neurológica, incluido el ICANS e Infecciones*).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otras secciones del prospecto (*consulte Advertencias y Precauciones*):

- Síndrome de Liberación de Citoquinas
- Toxicidad Neurológica, incluido el ICANS
- Infecciones
- Síndrome de Lisis Tumoral
- Neutropenia y Neutropenia Febril
- Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas
- Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas
- Pancreatitis
- Leucoencefalopatía

Experiencia en los Estudios Clínicos

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

Se evaluó la seguridad de BLINCYTO en pacientes con LLA de precursores de células B con enfermedad mínima residual (EMR) positiva (n = 137) y LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo en recaída o refractaria (n = 267) en tres ensayos clínicos. Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en esta población combinada fueron pirexia, reacciones relacionadas con la infusión, infecciones (patógenos no especificados), dolor de cabeza, neutropenia, anemia y trombocitopenia.

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 brazo en los que 137 pacientes fueron tratados con BLINCYTO. La mediana de edad de la población de estudio fue de 45 años (rango: 18 a 77 años).

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) fueron pirexia, reacciones asociadas a la infusión, 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 superior se reportaron en el 64% de los pacientes. La discontinuación de la terapia debida a reacciones adversas ocurrió en el 17% de los pacientes; los eventos neurológicos fueron la causa reportada con mayor frecuencia para la interrupción del tratamiento. Hubo 2 reacciones adversas fatales que ocurrieron dentro de los 30 días posteriores a finalizar el tratamiento con BLINCYTO (neumonía atípica y hemorragia subdural).

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

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

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>		
Neutropenia ¹	21 (15)	21 (15)
Leucopenia ²	19 (14)	13 (9)
Trombocitopenia ³	14 (10)	8 (6)
<i>Trastornos cardíacos</i>		
Arritmia ⁴	17 (12)	3 (2)

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

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>		
Pirexia ⁵	125 (91)	9 (7)
Escalofríos	39 (28)	0 (0)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones - patógeno no especificado	53 (39)	11 (8)
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Reacción asociada a la infusión ⁶	105 (77)	7 (5)
<i>Exploraciones complementarias</i>		
Disminución de inmunoglobulinas ⁷	25 (18)	7 (5)
Peso aumentado	14 (10)	1 (< 1)
Aumento de las transaminasas ⁸	13 (9)	9 (7)
<i>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo</i>		
Dolor de espalda	16 (12)	1 (< 1)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Dolor de cabeza	54 (39)	5 (4)
Temblor ⁹	43 (31)	6 (4)
Afasia	16 (12)	1 (< 1)
Mareo	14 (10)	1 (< 1)
Encefalopatía ¹⁰	14 (10)	6 (4)
<i>Trastornos psiquiátricos</i>		
Insomnio ¹¹	24 (18)	1 (< 1)
<i>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</i>		
Tos	18 (13)	0 (0)
<i>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</i>		
Erupción ¹²	22 (16)	1 (< 1)
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hipotensión	19 (14)	1 (< 1)

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

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3 * n (%)

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

- ¹ Neutropenia incluye neutropenia febril, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.
- ² Leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
- ³ Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
- ⁴ Arritmia incluye bradicardia, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia ventriculares.
- ⁵ Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
- ⁶ Reacción asociada a la infusión incluye eventos que ocurren en las primeras 48 horas desde infusión ≤ 2 días: síndrome de liberación de citoquinas, hinchazón ocular, hipertensión, hipotensión, periorbitario, prurito generalizado, pirexia y sarpullido.
- ⁷ Disminución de inmunoglobulinas incluye disminución de inmunoglobulina A sanguínea, inmunoglobulina G sanguínea, disminución de inmunoglobulina M sanguínea, hipogar hipoglobulinemia e inmunoglobulinas disminuidas.
- ⁸ Aumento de las transaminasas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato a aumento de las enzimas hepáticas.
- ⁹ Los eventos pueden representar un ICANS.
- ¹⁰ El temblor incluye temblor esencial, intención de temblor y temblor.
- ¹¹ Encefalopatía incluye trastorno cognitivo, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, letargo, leucoencefalopatía, trastorno de la memoria, somnolencia y encefalopatía tóxica.
- ¹² 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 8 fueron:

Trastornos de la sangre y del sistema linfático: anemia.

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

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

Trastornos del sistema inmunitario: hipersensibilidad y síndrome de liberación de citoquinas.

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

Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: error de medicación y sobredosis (incluye sobredosis y sobredosis accidental).

Exploraciones complementarias: aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.

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

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 Precursores de células B Cromosoma Filadelfia negativo Refractaria o en Recaída

La seguridad de BLINCYTO se evaluó en un estudio clínico aleatorizado, abierto y con control activo (Estudio TOWER) en el que se trataron 376 pacientes con LLA de precursor de células B, cromosoma Filadelfia negativo, refractaria o en recaída con BLINCYTO (n = 267) o con quimioterapia estándar (n = 109). La mediana de edad de los pacientes tratados con BLINCYTO fue de 37 años (intervalo: 18 a 80 años), 60% eran hombres, 84% blancos, 7%

asiáticos, 2% negros o afroamericanos, 2% indígenas de Estados Unidos o nativos de Alaska, y 5% de múltiples razas/Otros.

Las reacciones adversas más frecuentes ($\geq 20\%$) en el brazo de BLINCYTO fueron infecciones (bacterianas y patógenas no especificadas), pirexia, dolor de cabeza, reacciones asociadas a la infusión, anemia, neutropenia, neutropenia febril y trombocitopenia. 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, shock 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 $\geq 10\%$ para cualquier grado o incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en los pacientes tratados con BLINCYTO durante el primer ciclo de tratamiento se resumen en la Tabla 9.

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

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia Estándar (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)
<i>Trastornos de la sangre y del sistema linfático</i>				
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)
<i>Trastornos cardíacos</i>				
Arritmia ⁵	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
<i>Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración</i>				
Pirexia	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
Edema ⁶	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
<i>Trastornos del sistema inmunológico</i>				
Síndrome de liberación de citoquinas ⁷	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
<i>Infecciones e infestaciones</i>				
Infecciones - patógenos no especificados	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)

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

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia Estándar (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>				
Reacción asociada a la infusión ⁸	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
<i>Exploraciones complementarias</i>				
Aumento de las transaminasas ⁹	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>				
Dolor de cabeza	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
<i>Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo</i>				
Erupción cutánea ¹⁰	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

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

¹ Neutropenia incluye agranulocitosis, neutropenia febril, neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

² Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.

³ Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

⁴ Leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.

⁵ Arritmia incluye arritmia, fibrilación auricular, aleteo auricular, bradicardia, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular y taquicardia.

⁶ Edema incluye edema facial, retención de líquidos, edema, edema periférico, tumefacción periférica y tumefacción facial.

⁷ Síndrome de liberación de citoquinas incluye síndrome de liberación de citoquinas y tormenta de citoquinas.

⁸ Reacción asociada a la infusión incluye eventos que ocurren en las primeras 48 horas desde la infusión y pueden durar ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

⁹ Aumento de las transaminasas incluye aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa, aumento de la enzima hepática y aumento de las transaminasas.

¹⁰ Los eventos pueden representar un 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 10, se muestran las anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el basal Grado 0 a 2 hasta el Grado 3 a 4 máximo relacionado con el tratamiento en el primer ciclo de tratamiento.

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

	BLINCYTO Grado 3 o 4 (%)	Quimioterapia Estándar 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 ALT	11	11
Aumento de la bilirrubina	5	4
Aumento de AST	8	4

* Incluye sólo pacientes que presentaron al menos dos determinaciones de laboratorio disponibles, una al inicio y al menos otra durante el primer ciclo de tratamiento.

LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída

Otras reacciones adversas importantes provenientes de los estudios de LLA de precursores de células B refractaria o en recaída agrupadas fueron:

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

Trastornos generales y alteraciones en el 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, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos: error de medicación y sobredosis (incluye sobredosis, error de medicación, y sobredosis accidental).

Exploraciones complementarias: 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 y aumento de las transaminasas.

Trastornos del metabolismo y de la nutrición: síndrome de lisis tumoral.

Trastornos del sistema musculoesquelético y del tejido conectivo: dolor de espalda, dolor óseo 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, convulsiones (incluye convulsiones y convulsiones atónicas), afasia, trastornos cognitivos, trastornos del habla, hipoestesia, encefalopatía, parestesia y trastornos de los pares craneales (neuralgia del trigémino, trastorno del nervio trigémino, parálisis del sexto par, trastorno de los pares craneales, 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, shock 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 la Fase de Consolidación

La seguridad de BLINCYTO en el tratamiento de la LLA de precusores de células B en la fase de consolidación en pacientes adultos y pediátricos se evaluó en el Estudio E1910 [NCT02003222], el Estudio 20120215 [NCT02393859] y el Estudio AALL1331 [NCT02101853] [consulte Estudios Clínicos (14.3)].

La seguridad de BLINCYTO se evaluó en un estudio aleatorizado de fase 3 en pacientes adultos con LLA de precusores de células B con cromosoma Filadelfia negativo diagnosticada recientemente (Estudio E1910) [NCT02003222]. Después de la inducción y la quimioterapia de intensificación, se aleatorizó a 275 pacientes o se los asignó para recibir hasta 4 ciclos de 28 mcg al día de BLINCYTO alternando con quimioterapia (n = 147) o SOC de quimioterapia de consolidación sola (n = 128), seguida por quimioterapia de mantenimiento.

En el brazo con BLINCYTO del Estudio E1910, se presentaron reacciones adversas fatales en 3 pacientes (2%) debido a sepsis (n = 2) y a hemorragia intracraneal (n = 1) debido a coagulopatía junto con una disminución del recuento de plaquetas de Grado 4 y diversas otras comorbilidades. Los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de BLINCYTO.

En el Estudio E1910, las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia $\geq 10\%$ para cualquier grado o con una diferencia de incidencia $\geq 5\%$ para el Grado 3 o superior en el brazo con BLINCYTO y el brazo con el SOC se resumen en la Tabla 12.

Tabla 11. Reacciones Adversas que Ocurrieron con una Incidencia $\geq 10\%$ para Cualquier Grado o con una Diferencia de Incidencia $\geq 5\%$ para Grado 3 o Superior entre el Brazo con BLINCYTO y el Brazo con el SOC* (Estudio E1910)para

Reacción Adversa ^a	Brazo con BLINCYTO (N = 147)	
	Cualquier Grado ^b n (%)	$\geq$ Grado 3 ^b n (%)
<i>Trastornos del sistema nervioso</i>		
Temblores	30 (20,4)	5 (3,4) ^c
Encefalopatía	17 (11,6)	9 (6,1)
<i>Trastornos del sistema inmunitario</i>		
Síndrome de liberación de citoquinas	23 (15,6)	6 (4,1) ^c
<i>Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos</i>		
Reacción asociada a la infusión	60 (40,8)	30 (20,4)
<i>Trastornos vasculares</i>		
Hipertensión	16 (10,9) ^d	12 (8,2)
<i>Infecciones e infestaciones</i>		
Infecciones - patógeno no especificado	49 (33,3) ^d	42 (28,6)

N = cantidad de pacientes que tomaron, al menos, 1 dosis de las terapias especificadas en el protocolo en el brazo con BLINCYTO. n = cantidad de pacientes con reacciones adversas.

* SOC = estándar de tratamiento.

- ^a Del período de la terapia de consolidación, incluidos los ciclos con BLINCYTO, los ciclos de consolidación, TCM alógeno, o eventos adversos tardíos con aparición hasta 30 días desde el fin de la última dosis de consolidación.
- ^b Calificación basada en la versión 4.0 de los Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos del NCI (CTCAE).
- ^c Los eventos se han informado con una diferencia del tratamiento inferior al 5%.
- ^d Los eventos se han informado con una diferencia del tratamiento inferior al 10%.

La seguridad de BLINCYTO se evaluó en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B de alto riesgo en su primera recaída en un estudio abierto y aleatorizado (Estudio 20120215), en el cual se trató a 54 pacientes, de entre 1 y 18 años, con terapia de consolidación con BLINCYTO, en comparación con la quimioterapia de consolidación del SOC (n = 52). Los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de BLINCYTO.

La seguridad de BLINCYTO se evaluó en un estudio de Fase 3 aleatorizado y con estratificación del riesgo sobre el uso de BLINCYTO en la primera recaída de LLA de precursores de células B infantil (Estudio 8, AALL1331). Los pacientes inscritos recibieron quimioterapia de inducción y, una vez finalizada, se asignaron aleatoriamente a los brazos con quimioterapia de consolidación con el SOC, con consolidación con BLINCYTO o con quimioterapia de consolidación más BLINCYTO, con base en la clasificación del riesgo. Se evaluó el riesgo de los pacientes y se clasificaron como recaída de alto riesgo (*HR*, por sus siglas en inglés), riesgo intermedio (*IR*, por sus siglas en inglés), bajo riesgo (*LR*, por sus siglas en inglés) o como fracaso del tratamiento, donde se trató a 253 pacientes pediátricos y adultos jóvenes (rango etario: de 1 a 27 años) con BLINCYTO. Los resultados de seguridad fueron coherentes con el perfil de seguridad conocido de BLINCYTO.

Inmunogenicidad

La incidencia observada de anticuerpos contra el medicamento depende en gran medida 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 aquellos de BLINCYTO.

Se evaluó la inmunogenicidad de BLINCYTO mediante una tecnología de detección de electroquimioluminiscencia (*ECL*, por sus siglas en inglés) o mediante inmunoensayo por inmuoadsorción enzimática (*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 de pacientes adultos con LLA tratados con BLINCYTO, menos del 2% obtuvieron un resultado positivo para anticuerpos de unión anti- blinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-blinatumomab, la mayoría tenía actividad neutralizante *in vitro*. No se detectaron anticuerpos anti-blinatumomab en estudios clínicos de pacientes pediátricos con LLA refractaria o en recaída tratados con blinatumomab.

Es posible que la formación de anticuerpos anti-blinatumomab afecte la farmacocinética de BLINCYTO.

En general, la totalidad de la evidencia clínica respalda el hallazgo de que la presencia de anticuerpos anti-blinatumomab no sugiere que BLINCYTO tenga un efecto clínico sobre la seguridad ni sobre la efectividad.

Experiencia Posterior a la Comercialización

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

- Se ha informado pancreatitis fatal en pacientes tratados con BLINCYTO en combinación con dexametasona.
- Se han informado casos graves de síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras (ICANS) en pacientes que recibieron BLINCYTO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Se invita a los profesionales de la salud a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del sistema nacional de notificación incluido en la página web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/eventosadversos>, o llamar a “ANMAT Responde” al 0800 333 1234.

SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO

Se han observado casos de sobredosis, incluyendo un paciente adulto que recibió 133 veces la dosis terapéutica recomendada de BLINCYTO administrada durante un corto período de tiempo.

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

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

En caso de sobredosis, acuda al hospital más cercano o contacte a los siguientes Centros de Toxicología:

Hospital Pediátrico Ricardo Gutiérrez: (011) 4962-6666/2247;

Hospital A. Posadas: (011) 4654-6648/4658-7777;

Hospital Fernández: (011) 4801-7767;

de manera alternativa, otros centros de toxicología.

DESCRIPCIÓN

Blinatumomab es una molécula biespecífica captadora de células T que se une a CD19 y CD3. Blinatumomab se produce en células ováricas de hámster chino. Consta de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 54 kilodaltons.

CARACTERÍSTICAS FARMACOLÓGICAS

Mecanismo de Acción

Blinatumomab es una molécula captadora biespecífica que se une a CD19, expresado en células de origen de linaje B y CD3, expresado en células T. Blinatumomab activa células T endógenas

conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (*TCR*) con el CD19 de las células B benignas y malignas. Blinatumomab media la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula tumoral, la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, lo que da lugar a una lisis redirigida de células CD19+.

Farmacodinamia

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

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

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

Se midieron los niveles de citoquinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e IFN- γ , y los más elevados fueron aquellos de IL-6, IL-10 e IFN- γ . Se observó una elevación transitoria de citoquinas en los primeros 2 días posteriores al inicio de la infusión de BLINCYTO. Los niveles elevados de citoquinas volvieron a los valores basales en un plazo de entre 24 y 48 horas durante la infusión. En ciclos de tratamiento posteriores, se produjo una elevación de las citoquinas en menos pacientes y con una menor intensidad en comparación con las 48 horas iniciales del primer ciclo de tratamiento.

Farmacocinética

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un intervalo de dosis de 5 mcg/m²/día a 90 mcg/m²/día (aproximadamente equivalente a 9 mcg/día a 162 mcg/día) en pacientes adultos. Después de la infusión 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 refractaria o en recaída, 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 fue similar a aquella de los pacientes adultos con LLA refractaria o en recaída. La farmacocinética del blinatumomab en la fase de consolidación en adultos con LLA de precursores de células B, incluidos los pacientes con LLA diagnosticada recientemente y primera recaída de LLA, fue similar a la de los pacientes adultos con recaída o recidiva de LLA.

Distribución

El volumen de distribución medio (DE) estimado basado en la fase terminal (V_z) fue de 5,27 (4,37) l con la infusión intravenosa continua de blinatumomab.

Eliminación

El clearance sistémico medio (DE) estimado con la infusión 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.

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.

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), la etnia, el estado del cromosoma de 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 nivel 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 grupos étnicos sobre la farmacocinética de blinatumomab. El área de superficie corporal (de 0,4 m² 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 mcg/m²/día a 30 mcg/m²/día en pacientes pediátricos. En las dosis recomendadas de 5 mcg/m²/día y 15 mcg/m²/día para el tratamiento de la LLA de precursores de células B refractaria o en recaída, los valores medios (DE) de concentración en estado estacionario (C_{ss}) fueron 162 (179) pg/ml y 533 (392) pg/ml, respectivamente. La farmacocinética de blinatumomab en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva fue similar a aquella de los pacientes pediátricos con LLA refractaria o en recaída. La farmacocinética del blinatumomab en la fase de consolidación en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B, incluida la primera recaída de LLA, fue similar a la de los pacientes pediátricos con recaída o recidiva de LLA.

En todos los pacientes pediátricos con LLA, el volumen de distribución medio (DE) estimado (V_z), aclaramiento (CL) y semivida terminal ($t_{1/2,z}$) en el Ciclo 1 fueron de 4,14 (3,32) l/m², de 1,65 (1,62) l/h/m² y de 2,14 (1,44) horas, respectivamente.

Las concentraciones en estado estacionario de blinatumomab fueron comparables en pacientes adultos y pediátricos con niveles de dosis equivalentes, en regímenes basados en el BSA.

Pacientes con Insuficiencia Renal

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

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente el doble en los valores medios de clearance de blinatumomab entre pacientes con insuficiencia renal moderada ($CrCL$ en el rango de 30 ml/min a 59 ml/min, $N = 49$) y pacientes con 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 clearance en los pacientes con insuficiencia renal estuvieron esencialmente dentro del rango observado en los pacientes con función renal normal. No existe información disponible de los pacientes con insuficiencia renal severa ($CrCL$ inferior a 15 ml/min-29 ml/min) o pacientes en hemodiálisis.

Pacientes con Insuficiencia Hepática

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

Estudios de Interacciones Farmacológicas

La elevación transitoria de las citoquinas puede suprimir las actividades de la enzima CYP450 (consulte *Advertencias y Precauciones* y *Farmacodinamia*).

ESTUDIOS PRECLÍNICOS**Carcinogénesis, Mutagénesis, Deterioro o Fertilidad**

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

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

ESTUDIOS CLÍNICOS**LLA de Precursores de células B, EMR positiva*****Estudio BLAST***

Se evaluó la eficacia de BLINCYTO en un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo (Estudio BLAST) [NCT01207388], el cual incluyó pacientes de ≥ 18 años de edad, que habían recibido al menos 3 ciclos de tratamiento estándar de quimioterapia para la LLA, estaban en remisión hematológica completa (definida como $< 5\%$ de blastos en la médula ósea, recuento absoluto de neutrófilos $> 1 \text{ Gi/L}$ y nivel de plaquetas $> 100 \text{ Gi/L}$) y con EMR a un nivel $\geq 0,1\%$ en un ensayo con sensibilidad mínima de $0,01\%$. Los pacientes recibieron BLINCYTO a una dosis constante de $15 \text{ mcg/m}^2/\text{día}$ (equivalente a la dosis recomendada de 28 mcg/día) por vía intravenosa en todos los ciclos de tratamiento. Los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de tratamiento. El ajuste de dosis fue posible en caso de eventos adversos

La población tratada incluyó 86 pacientes en primera o segunda remisión hematológica completa (RC1 o RC2). Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 12. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 2 (intervalo: 1 a 4). Después del tratamiento con BLINCYTO, 45 de 61 (73,8%) pacientes en RC1 y 14 de 25 (56,0%) pacientes en RC2 recibieron un trasplante alogénico de células hematopoyéticas en remisión hematológica completa.

Tabla 12. Características Demográficas y Basales del Estudio BLAST

Características	BLINCYTO (N = 86)
Edad	
Mediana, años (mín.; máx.)	43 (18; 76)
≥ 65 años, n (%)	10 (12)
Hombres, n (%)	50 (58)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (1)
Otra (mixta)	0 (0)
Blanca	76 (88)

Tabla 12. Características Demográficas y Basales del Estudio BLAST

Características	BLINCYTO (N = 86)
Desconocida	9 (11)
Estado de la enfermedad del cromosoma Filadelfia, n (%)	
Positivo	1 (1)
Negativo	85 (99)
Antecedentes de recaídas, n (%)	
Pacientes en RC1	61 (71)
Pacientes en RC2	25 (29)
Nivel de EMR al inicio*, n (%)	
≥ 10%	7 (8)
≥ 1% y < 10%	34 (40)
≥ 0,1% y < 1%	45 (52)

* Evaluado a nivel central en un ensayo con sensibilidad mínima de 0,01%.

La eficacia se basó en lograr EMR no detectable después de un ciclo de tratamiento con BLINCYTO y sobrevida libre de recaídas (SLR) hematológicas. El ensayo utilizado para evaluar la respuesta de EMR tuvo una sensibilidad del 0,01% para 6 pacientes y $\leq 0,005\%$ para 80 pacientes. A nivel global, se logró EMR no detectable en 70 pacientes (81,4%; IC del 95%: 71,6%; 89,0%). La mediana de SLR hematológicas fue de 22,3 meses. La Tabla 13 muestra la respuesta de EMR y la SLR hematológicas por número de remisión.

Tabla 13. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B, EMR positiva (Estudio BLAST)

	Pacientes en RC1 (n = 61)	Pacientes en RC2 (n = 25)
Respuesta de EMR completa ¹ , n (%), [IC del 95%]	52 (85,2) [73,8; 93,0]	18 (72,0) [50,6; 87,9]
Mediana de sobrevida libre de recaídas hematológicas ² en meses (intervalo)	35,2 (0,4; 53,5)	12,3 (0,7; 42,3)

¹. La respuesta de EMR completa 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 motivo; incluye el tiempo posterior al trasplante; estimación Kaplan–Meier.

Se logró EMR no detectable en 65 de 80 pacientes (81,3%; IC del 95%: 71,0%; 89,1%) en un ensayo con sensibilidad de al menos 0,005%. La mediana estimada de SLR hematológicas entre los 80 pacientes utilizando el ensayo de mayor sensibilidad fue de 24,2 meses (IC del 95%: 17,9; NE).

LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída

Estudio TOWER

Se comparó la eficacia de BLINCYTO con el estándar de tratamiento (SOC, por sus siglas en inglés) de quimioterapia en un estudio abierto y multicéntrico (Estudio TOWER) [NCT02013167]. Los pacientes elegibles eran personas de ≥ 18 años de edad con LLA de precursor de células B refractaria o en recaída [blastos $> 5\%$ en médula ósea y refractario al tratamiento de inducción primario o refractario al último tratamiento, no tratados en la primera recaída con una duración de remisión < 12 meses, no tratados en la segunda recaída o una posterior, o con una recaída en cualquier momento después del trasplante alogénico de células

madre hematopoyéticas (TCMH alogénico)]. Se administró 9 mcg/día de BLINCYTO los Días 1 a 7 y 28 mcg/día los Días 8 a 28 del Ciclo 1, y 28 mcg/día los Días 1 a 28 de los Ciclos 2 a 5, de 42 días y de los Ciclos 6 a 9, de 84 días. El ajuste de dosis fue posible en caso de eventos adversos. El SOC de quimioterapia incluyó fludarabina, arabinósido de citosina y factor estimulante de colonias de granulocitos (FLAG); arabinósido de citarabina en dosis altas (HiDAC); combinación basada en metotrexato a dosis altas (HDMTX); o clofarabina/regímenes basados en clofarabina.

Se aleatorizaron 405 pacientes en relación 2:1 para recibir BLINCYTO o el SOC de quimioterapia elegido por el investigador. La aleatorización se estratificó por edad (< 35 años vs. ≥ 35 años), con tratamiento previo de rescate (sí vs. no) y con TCMH alogénico previo (sí vs. no) de acuerdo con la evaluación en el momento del consentimiento. Las características demográficas y basales de ambos brazos estuvieron bien equilibradas (ver Tabla 14).

Tabla 14. Características Demográficas y Basales del Estudio TOWER

Características	BLINCYTO (N = 271)	Estándar de tratamiento de quimioterapia (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 (%)		
Indígena de Estados Unidos o nativo de Alaska	4 (2)	1 (1)
Asiática	19 (7)	9 (7)
Negra (o afroamericana)	5 (2)	3 (2)
Múltiple	2 (1)	0
Hawaiano nativo o isleño del Pacífico	1 (0)	1 (1)
Otra	12 (4)	8 (6)
Blanca	228 (84)	112 (84)
Tratamiento previo de rescate	171 (63)	70 (52)
TCMH alogénico previo ¹	94 (35)	46 (34)
Estado del Eastern Cooperative Group - n (%)		
0	96 (35)	52 (39)
1	134 (49)	61 (46)
2	41 (15)	20 (15)
Desconocido	0	1 (1)
Refractario a tratamiento de rescate - n (%)		
Sí	87 (32)	34 (25)
No	182 (67)	99 (74)
Desconocido	2 (1)	1 (1)
Recuento 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)

Tabla 14. Características Demográficas y Basales del Estudio TOWER

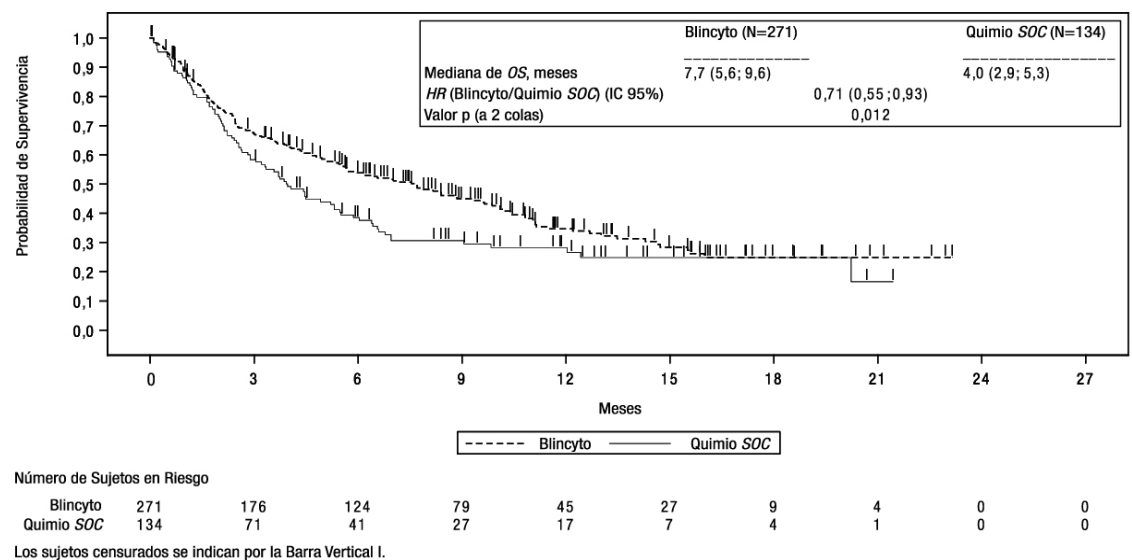
Características	BLINCYTO (N = 271)	Estándar de tratamiento de quimioterapia (N = 134)
≥ 50%	201 (74)	104 (78)
Desconocido	1 (0)	0

¹ TCMH alogénico = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

De los 271 pacientes aleatorizados al brazo de BLINCYTO, 267 recibieron tratamiento con el medicamento. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 2 (intervalo: 1 a 9 ciclos); 267 (99%) recibieron los Ciclos 1 a 2 (inducción), 86 (32%) recibieron los Ciclos 3 a 5 (consolidación) y 27 (10%) recibieron los Ciclos 6 a 9 (terapia continua). De los 134 pacientes del brazo que recibió el SOC, 25 abandonaron el estudio antes de que comenzara el tratamiento y 109 pacientes recibieron una mediana de 1 ciclo de tratamiento (intervalo: 1 a 4 ciclos).

La determinación de la eficacia se basó en la sobrevida promedio (OS, por sus siglas en inglés). El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la OS en pacientes tratados con BLINCYTO en comparación con el SOC de quimioterapia.

Consulte la Figura 1 y la Tabla 15 a continuación para conocer los resultados de eficacia del Estudio TOWER.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Global del Estudio TOWER

Tabla 15. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio TOWER)

	BLINCYTO (N = 271)	Estándar de tratamiento de quimioterapia (N = 134)
Sobrevida global		
Número de muertes (%)	164 (61)	87 (65)
Mediana, meses [IC del 95%]	7,7 [5,6; 9,6]	4,0 [2,9; 5,3]

Cociente de riesgos instantáneos [IC del 95%] ¹	0,71 [0,55; 0,93]	
valor p ²	0,012	
Respuesta global		
RC ⁴ /RCh ⁵ , n (%) [IC del 95%]	115 (42) [37; 49]	27 (20) [14; 28]
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	22 [13; 31]	
valor p ³	< 0,001	
RC, n (%) [IC del 95%]	91 (34) [28; 40]	21 (16) [10; 23]
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	18 [10; 26]	
valor p ³	< 0,001	
Respuesta EMR⁶ para RC/RCh*		
n1/n2 (%) ⁷ [IC del 95%]	73/115 (64) [54; 72]	14/27 (52) [32; 71]

¹ Basado en el modelo de Cox estratificado.

² El valor p se obtuvo mediante una prueba estratificada log-rank.

³ El valor p se obtuvo mediante una prueba de Cochran-Mantel-Haenszel.

⁴ La RC (remisión completa) se definió como blastos $\leq 5\%$ en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación total del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 1.000/\text{microlitro}$).

⁵ RCh* (remisión completa con recuperación parcial hematológica) se definió como blastos $\leq 5\%$ en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación parcial del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 500/\text{microlitro}$).

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

⁷ n1: número de pacientes que alcanzaron una respuesta de EMR y RC/RCh*; n2: número de pacientes que alcanzaron RC/RCh* y tuvieron una evaluación postbasal.

Estudio MT103-211

El Estudio MT103-211 [NCT01466179] fue un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo. Los pacientes elegibles eran ≥ 18 años de edad, con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, refractaria o en recaída (en recaída con una duración de la primer remisión ≤ 12 meses en el primer rescate, o refractaria o en recaída después del primer tratamiento de rescate, o en recaída dentro de los 12 meses tras el TCMH alogénico, y que tuvieran blastos $\geq 10\%$ en médula ósea).

BLINCYTO se administró en forma de infusión intravenosa continua. Se determinó que la dosis recomendada para este estudio fuera de 9 mcg/día los Días 1 a 7 y 28 mcg/día los Días 8 a 28 del Ciclo 1, y de 28 mcg/día los Días 1 a 28 de los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de eventos adversos. La población tratada incluyó 185 pacientes que recibieron al menos 1 infusión de BLINCYTO; la mediana de ciclos de tratamiento completados fue de 2 (intervalo: 1 a 5). Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que recayeron, más tarde tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO. Entre los pacientes tratados, la mediana de edad fue de 39 años (intervalo: 18 a 79 años); 63 de 185 (34,1%) habían sido sometidos a un TCMH antes de recibir BLINCYTO, y 32 de 185 (17,3%) habían recibido más de 2 tratamientos de rescate previos.

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (RC), la duración de la RC y la proporción de pacientes en RC con EMR negativa / RC con recuperación hematológica parcial (RC/RCh*) en 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. En la Tabla 16, se muestran los resultados de eficacia de este estudio. La tasa de TCMH entre los pacientes que alcanzaron la RC/RCh* fue del 39% (30 de 77).

Tabla 16. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio MT103-211)

	N = 185		
	RC ¹	RCh* ²	RC/RCh*
n (%)	60 (32,4)	17 (9,2)	77 (41,6)
[IC del 95%]	[25,7 – 39,7]	[5,4 – 14,3]	[34,4 – 49,1]
Respuesta EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	48/60 (80,0)	10/17 (58,8)	58/77 (75,3)
[IC del 95%]	[67,7 – 89,2]	[32,9 – 81,6]	[64,2 – 84,4]
DOR/SLR⁵			
Mediana (meses) (intervalo)	6,7 (0,46 – 16,5)	5,0 (0,13 – 8,8)	5,9 (0,13 – 16,5)

¹ La RC (remisión completa) se definió como blastos $\leq 5\%$ en médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación total de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 1.000/\text{microlitro}$).

² RCh* (remisión completa con recuperación parcial hematológica) se definió como blastos $\leq 5\%$ en médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación parcial del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 500/\text{microlitro}$).

³ Respuesta EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR por PCR $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01%).

⁴ n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Seis respondedores con RC/RCh* con datos faltantes sobre la EMR se consideraron como no respondedores de EMR.

⁵ DOR (duración de la respuesta)/SLR (sobrevida libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC o RCh* hasta la recaída o la muerte, lo que sucediera primero. La recaída se definió como recaída hematológica (más de 5% de blastos en médula ósea, tras RC) o una 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 y de un solo brazo (Estudio ALCANTARA) [NCT02000427]. Los pacientes elegibles eran ≥ 18 años de edad, con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo, en recaída o refractaria a por lo menos 1 inhibidor de la tirosina quinasa (TKI, por sus siglas en inglés) de segunda generación o posterior, o intolerante al TKI de segunda generación, e intolerante o refractaria al mesilato de imatinib.

Se administró BLINCYTO a una dosis de 9 mcg/día los Días 1 a 7 y 28 mcg/día los Días 8 a 28 del Ciclo 1, y 28 mcg/día los Días 1 a 28 de los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de eventos adversos.

La población tratada incluyó a 45 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de BLINCYTO; la mediana de ciclos de tratamiento completados fue de 2 (intervalo: 1 a 5). Las características demográficas y basales se muestran en la Tabla 17.

Tabla 17. Características Demográficas y Basales del Estudio ALCANTARA

Características	BLINCYTO (N = 45)
Edad	
Mediana, años (mín., máx.)	55 (23; 78)
≥ 65 años y < 75 años, n (%)	10 (22)

Tabla 17. Características Demográficas y Basales del Estudio ALCANTARA

Características	BLINCYTO (N = 45)
≥ 75 años, n (%)	2 (4)
Hombres, n (%)	24 (53)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (2)
Negra (o afroamericana)	3 (7)
Otra	2 (4)
Blanca	39 (87)
Historial de la enfermedad	
Tratamiento TKI previo ¹ , n (%)	
1	7 (16)
2	21 (47)
≥ 3	17 (38)
Tratamiento previo de rescate	31 (62)
TCMH alogénico previo ²	20 (44)
Blastos en médula ósea ³	
≥ 50% a < 75%	6 (13)
≥ 75%	28 (62)

¹ Número de pacientes que no respondieron al ponatinib = 23 (51%)

² TCMH alogénico = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas

³ evaluado a nivel central

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (RC), la duración de la RC y la proporción de pacientes en RC con EMR negativa / RC con recuperación hematológica parcial (RC/RCh*) en 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. En la Tabla 18, se muestran los resultados de eficacia del Estudio ALCANTARA. Cinco de los 16 pacientes respondedores (31%) recibieron un TCMH alogénico con RC/RCh* inducida por BLINCYTO. Se documentó la mutación T315I en 10 pacientes; cuatro alcanzaron la RC después de 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO.

Tabla 18. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída con cromosoma Filadelfia positivo (Estudio ALCANTARA)

	N = 45		
	RC ¹	RCh* ²	RC/RCh*
n (%)	14 (31)	2 (4)	16 (36)
[IC del 95%]	[18 – 47]	[1 – 15]	[22 – 51]
Respuesta EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	12/14 (86)	2/2 (100)	14/16 (88)
[IC del 95%]	[57 – 98]	[16; 100]	[62 – 98]
DOR/SLR⁵			
Mediana (meses) (intervalo)	6,7 (3,6 – 12,0)	NE ⁶ (3,7 – 9,0)	6,7 (3,6 – 12,0)

- ¹ La RC (remisión completa) se definió como blastos $\leq 5\%$ en médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación total del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 1.000/\text{microlitro}$).
- ² RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como blastos $\leq 5\%$ en médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación parcial del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 500/\text{microlitro}$).
- ³ Respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR por PCR $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01%).
- ⁴ n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Seis respondedores con RC/RCh* que carecían de datos sobre la EMR se consideraron como no respondedores de EMR.
- ⁵ DOR (duración de la respuesta)/SLR (sobrevida libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC o RCh* hasta la recaída o la muerte, lo que sucediera primero. La recaída se definió como recaída hematológica (más de 5% de blastos en médula ósea, tras RC) o una recaída extramedular.
- ⁶ NE = no estimable

Estudio MT103-205

El Estudio MT103-205 [NCT01471782] fue un estudio abierto, multicéntrico y de un solo brazo, de pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B refractaria o en recaída (segunda recaída medular o posterior, recaída medular tras TCMH alogénico, o refractaria a otros tratamientos, y también blastos $> 25\%$ en médula ósea). Se administró BLINCYTO a una dosis de $5 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{día}$ los Días 1 a 7 y $15 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{día}$ los Días 8 a 28 del Ciclo 1, y $15 \text{ mcg}/\text{m}^2/\text{día}$ los Días 1 a 28 de los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de eventos adversos. Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que recayeron, más tarde tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO.

Entre los 70 pacientes tratados, la mediana de edad fue de 8 años (intervalo: 7 meses a 17 años), 40 de los 70 pacientes (57,1%) habían recibido un TCMH alogénico antes de recibir BLINCYTO y 39 de los 70 pacientes (55,7%) presentaban enfermedad refractaria. La mediana de ciclos de tratamiento fue de 1 (intervalo: 1 a 5).

Veintitrés de los 70 (32,9%) pacientes alcanzaron una RC/RCh* durante los 2 primeros ciclos de tratamiento, y 17 de los 23 (73,9%) pacientes la alcanzaron en el ciclo 1 de tratamiento. Los resultados de eficacia del estudio se detallan en la Tabla 19. La tasa de TCMH entre los pacientes que alcanzaron la RC/RCh* fue del 48% (11 de 23).

Tabla 19. Resultados de Eficacia en Pacientes < 18 Años con LLA de Precursores de células B Refractaria o en Recaída (Estudio MT103-205)

	N = 70		
	RC ¹	RCh* ²	RC/RCh*
n (%)	12 (17,1)	11 (15,7)	23 (32,9)
[IC del 95%]	[9,2 – 28,0]	[8,1 – 26,4]	[22,1 – 45,1]
Respuesta EMR³			
n1/n2 (%) ⁴	6/12 (50,0)	4/11 (36,4)	10/23 (43,5)
[IC del 95%]	[21,1 – 78,9]	[10,9 – 69,2]	[23,2 – 65,5]
DOR/SLR⁵			
Mediana (meses)	6,0 (0,5 – 12,1)	3,5 (0,5 – 16,4)	6,0 (0,5 – 16,4)
(intervalo)			

- ¹ La RC (remisión completa) se definió como blastos $\leq 5\%$ en médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, y recuperación total del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 100.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 1.000/\text{microlitro}$).
- ² RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como blastos $\leq 5\%$ en médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular y recuperación parcial del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 50.000/\text{microlitro}$ y recuento absoluto de neutrófilos $> 500/\text{microlitro}$).
- ³ Respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR mediante PCR o citometría de flujo $< 1 \times 10^{-4}$ (0,01%).
- ⁴ n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Un respondedor con RC/RCh* que carecía de datos de EMR se consideró como no respondedor de EMR.
- ⁵ DOR (duración de la respuesta)/SLR (sobrevida libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de RC o RCh* hasta la recaída o la muerte, lo que sucediera primero. La recaída se definió como recaída hematológica (más de 5% de blastos en médula ósea, tras RC) o una recaída extramedular.

LLA de Precursores de células B en la Fase de Consolidación

Estudio E1910

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO se evaluaron en un estudio aleatorizado y controlado de fase 3 en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo diagnosticado recientemente (Estudio E1910) [NCT02003222]. Los pacientes elegibles recibieron quimioterapia de inducción. Después de la inducción, los pacientes en remisión hematológica completa (CR, por sus siglas en inglés) o CR con recuperación incompleta del recuento en sangre periférica (CRi) continuaron en el estudio y recibieron quimioterapia de intensificación. Después de la terapia de intensificación, se aleatorizó a 286 pacientes o se los asignó para que recibieran BLINCYTO alternando con quimioterapia (n = 152) o quimioterapia de consolidación del estándar de tratamiento (SOC) sola (n = 134). Los pacientes en cada brazo recibieron la misma quimioterapia de mantenimiento. La aleatorización se clasificó según el estado de EMR (negatividad de EMR definida como $< 1 \times 10^{-4}$), edad (< 55 años frente a ≥ 55 años), estado de CD20, administración de rituximab e intento de recibir un trasplante de células madre (TCM) alogénico.

El brazo con BLINCYTO del estudio consistió en 2 ciclos de BLINCYTO (cada ciclo consistió en 28 mcg/día de BLINCYTO administrado como una infusión intravenosa continua durante 28 días, con un intervalo libre de tratamiento de 14 días entre los ciclos), seguida de 3 ciclos de quimioterapia de consolidación, otro ciclo de BLINCYTO (tercer ciclo de BLINCYTO) seguido de un ciclo adicional de quimioterapia de consolidación y, luego, un cuarto ciclo de BLINCYTO. El brazo con el SOC del estudio consistió en 4 ciclos de quimioterapia de consolidación. Los pacientes en cada brazo recibieron la misma cantidad de ciclos y dosis de quimioterapia de consolidación. Los pacientes que se asignaron aleatoriamente al brazo con el SOC podían proceder directamente al TCM alogénico o a la quimioterapia de consolidación. Los pacientes que se asignaron aleatoriamente o que se asignaron al brazo con BLINCYTO recibieron 2 ciclos de BLINCYTO y luego podían proceder al TCM alogénico o continuar recibiendo 2 ciclos adicionales de BLINCYTO.

Las características demográficas y basales fueron similares entre los brazos de tratamiento. Los datos demográficos y la información se proporcionan en la Tabla 20.

Tabla 20. Datos Demográficos y Características en el Estudio E1910

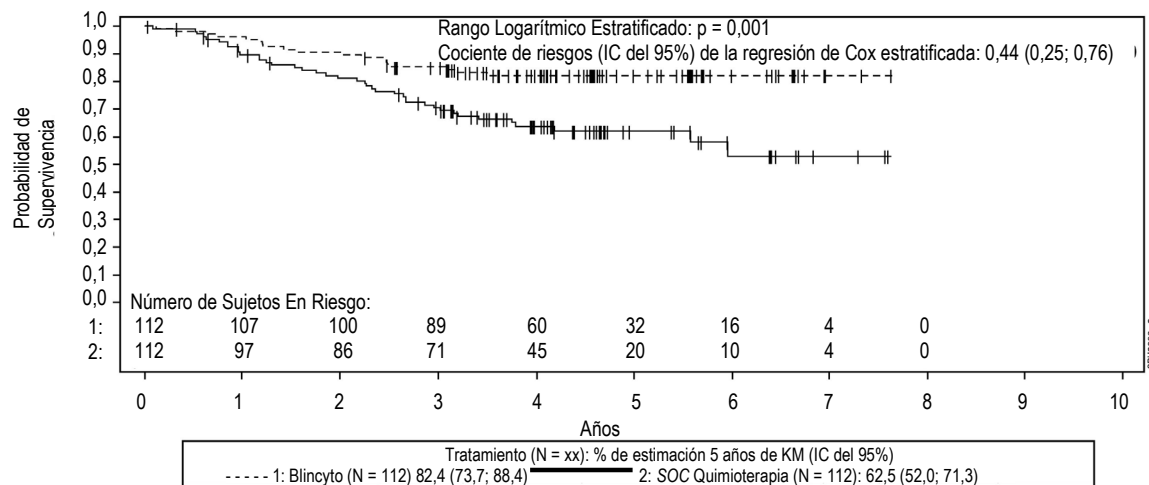
Característica	Brazo con BLINCYTO (N = 152)		Brazo con el SOC ^a (N = 134)	
	EMR Positiva (N = 40)	EMR Negativa (N = 112)	EMR Positiva (N = 22)	EMR Negativa (N = 112)
Edad				
Media, años (mín., máx.)	49,6 (30; 69)		50,2 (30; 70)	
Hombres, n (%)	69 (45,4)		70 (52,2)	
Raza, n (%)				
Indígena de Estados Unidos o Nativo de Alaska	2 (1,3)		1 (0,7)	
Asiática	4 (2,6)		2 (1,5)	
Negra (o Afroamericana)	12 (7,9)		5 (3,7)	
Hispana (o Latina)	21 (13,8)		15 (11,2)	
Nativo de Hawái o de Otra Isla del Pacífico	1 (0,7)		0 (0,0)	
Blanca	117 (77,0)		110 (82,1)	
Recibieron un TCMb alogénico, n (%)	37 (24,3)		28 (20,9)	
Promedio ciclos de BLINCYTO en pacientes que recibieron un TCMb alogénico, n (ciclos)	15 (1,93)	22 (1,95)		
Promedio ciclos de BLINCYTO en pacientes que no recibieron un TCMb alogénico, n (ciclos)	21 (2,90)	89 (3,30)		

^a. SOC = Estándar de tratamiento.^b TCM alogénico = trasplante de células madre alogénico.

El criterio de evaluación principal fue la supervivencia global (OS) en pacientes que eran EMR negativa. Los criterios de evaluación secundarios incluyeron la supervivencia libre de recaídas (SLR) en los pacientes que eran EMR negativa, OS y SLR en pacientes que eran EMR negativa.

En el estudio, se demostró una mejora en la OS y la SLR. El cociente de riesgos estratificado y las estimaciones de Kaplan-Meier para la OS y la SLR en pacientes que eran EMR negativa, EMR positiva y todos los pacientes combinados, independientemente del estado de EMR, se proporcionan en la Tabla 21. El gráfico de Kaplan-Meier para la OS en pacientes que eran EMR negativa se proporciona en la Figura 2. El gráfico de Kaplan-Meier para la OS en todos los pacientes combinados independientemente del estado de EMR se proporciona en la Figura 3.

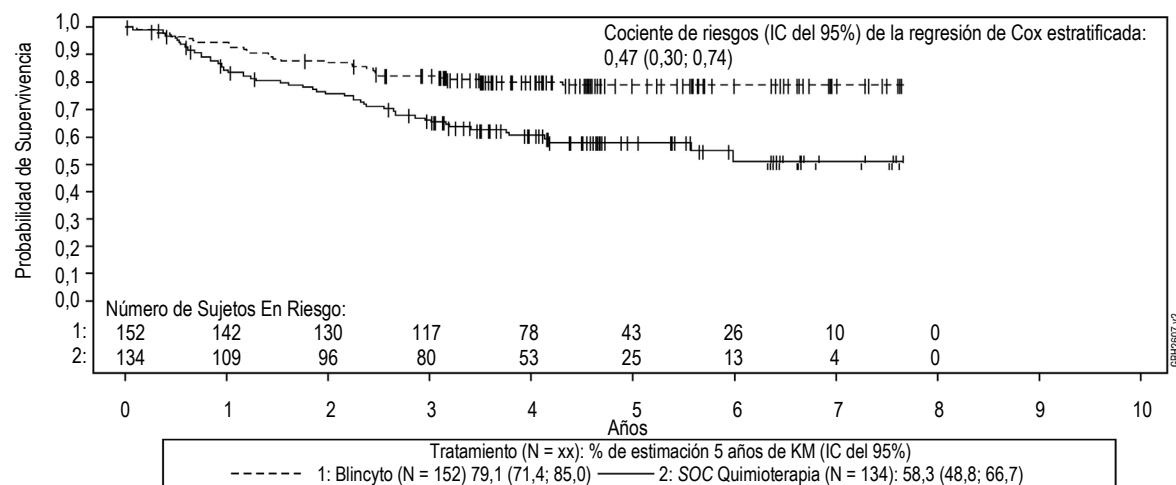
Figura 2. Curva de Kaplan-Meier para la Sobrevida Global en Pacientes que eran EMR negativa en la Aleatorización (Antes de Comenzar la Consolidación) - Estudio E1910



SOC = Estándar de Tratamiento. KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de Confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis.

Censura indicada por la barra vertical.

Figura 3. Kaplan-Meier para la Sobrevida Global en Pacientes que eran EMR positiva y EMR negativa en la Aleatorización (Antes de Comenzar la Consolidación) - Estudio E1910



SOC = Estándar de Tratamiento. KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de Confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis.

Censura indicada por la barra vertical.

Tabla 21. Sobrevida Global y Sobrevida libre de Recaídas en EMR negativa y EMR positiva

	Brazo con BLINCYTO	Brazo con el <i>SOC</i>
EMR Negativa		
Número de pacientes	112	112
Mediana de tiempo de seguimiento (años) ^{a,b}	4,5	4,5
Sobrevida Global		
(%) estimación de 5 años de Kaplan-Meier [IC del 95%]	82,4 [73,7; 88,4]	62,5 [52,0; 71,3]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^c	0,44 [0,25; 0,76]	
valor p	0,003	
Sobrevida Libre de Recaídas		
(%) estimación de 5 años de Kaplan-Meier [IC del 95%]	77,0 [67,8; 83,8]	60,5 [50,1; 69,4]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^d	0,53 [0,32; 0,88]	
EMR Positiva		
Número de pacientes	40	22
Mediana de tiempo de seguimiento (años) ^{e,b}	4,6	5,0
Sobrevida Global		
(%) estimación de 5 años de Kaplan-Meier [IC del 95%]	70,1 [52,0; 82,5]	37,8 [17,8; 57,7]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^f	0,40 [0,14; 1,12]	
Sobrevida Libre de Recaídas		
(%) estimación de 5 años de Kaplan-Meier [IC del 95%]	71,8 [54,8; 83,3]	39,4 [19,3; 59,0]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^g	0,37 [0,13; 1,03]	
EMR Negativa y EMR Positiva Combinadas		
Número de pacientes	152	134
Mediana de tiempo de seguimiento (años) ^{a,b,c}	4,5	4,5
Sobrevida Global		
(%) estimación de 5 años de Kaplan-Meier [IC del 95%]	79,1 [71,4; 85,0]	58,3 [48,8; 66,7]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^f	0,47 [0,30; 0,74]	
Sobrevida Libre de Recaídas		
(%) estimación de 5 años de Kaplan-Meier [IC del 95%]	75,6 [67,8; 81,8]	57,2 [47,9; 65,4]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^g	0,53 [0,35; 0,81]	

El conjunto de análisis completo incluye a todos los pacientes asignados aleatoriamente o los pacientes asignados que se evalúan como EMR negativa o EMR positiva centralmente después de la inducción y la quimioterapia de intensificación. IC = Intervalo de Confianza. La sobrevida libre de recaídas (SRL) se calcula a partir del momento de la asignación aleatoria o el registro hasta la recaída o la muerte debido a cualquier causa. La sobrevida global (OS) se calcula a partir del momento de la asignación aleatoria o el registro hasta la muerte debido a cualquier causa.

EMR positiva definida como el valor de $EMR \geq 1 \times 10^{-4}$ y EMR negativa definida como el valor de $EMR < 1 \times 10^{-4}$.

- ^a Los años se calculan como los días a partir de la fecha de la asignación aleatoria hasta la fecha del evento o de censura, divididos por 365,25.
- ^b Tiempo de seguimiento hasta el tiempo de las medidas de censura calculado mediante la inversión del indicador del estado para la censura y los eventos.
- ^c Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de regresión de Cox estratificado. Un cociente de riesgos $< 1,0$ indica una tasa de muerte promedio más baja y una mayor sobrevida para los pacientes en el brazo con BLINCYTO en relación a los pacientes en el brazo con SOC.
- ^d Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de regresión de Cox estratificado. Un cociente de riesgos $< 1,0$ indica una tasa de eventos promedio más baja y una mayor sobrevida libre de recaídas para los pacientes en el brazo con BLINCYTO en relación a los pacientes en el brazo con SOC.
- ^e Los años se calculan como los días a partir de la fecha de la asignación aleatoria o registro hasta la fecha del evento o de censura, divididos por 365,25.
- ^f Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un cociente de riesgos $< 1,0$ indica una tasa de muerte promedio más baja y una mayor sobrevida para los pacientes en el brazo con BLINCYTO en relación a los pacientes en el brazo con SOC.
- ^g Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un cociente de riesgos $< 1,0$ indica una tasa de eventos promedio más baja y una mayor sobrevida libre de recaídas para los pacientes en el brazo con BLINCYTO en relación a los pacientes en el brazo con SOC.

Estudio 20120215

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO comparadas con el estándar de tratamiento (SOC) de quimioterapia de consolidación se evaluaron en un estudio aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico (20120215) [NCT02393859]. Los pacientes elegibles, inscriptos y aleatorizados después de la inducción y 2 bloques de quimioterapia de consolidación, tenían entre 28 días y 18 años de edad, LLA de precursores de células B, cromosoma Filadelfia negativo de alto riesgo en su primera recaída, y $< 25\%$ de blastos en la médula ósea.

Los pacientes se aleatorizaron en una proporción de 1:1 para recibir BLINCYTO o un tercer bloque de quimioterapia de consolidación de SOC. Los pacientes en el brazo con BLINCYTO recibieron un ciclo de BLINCYTO como una infusión intravenosa continua a $15 \text{ mcg/m}^2/\text{día}$ durante 4 semanas (la dosis diaria máxima no debía exceder 28 mcg/día). El ajuste de dosis era posible en caso de eventos adversos. La aleatorización se estratificó por edad (de 1 a 9 años, < 1 año y < 9 años), el estado de la médula ósea se determinó al final del segundo bloque de quimioterapia de consolidación y el estado de enfermedad mínima residual se determinó al final de la inducción (blastos $< 5\%$ con nivel de $EMR \geq 10^{-3}$, blastos $< 5\%$ con nivel de $EMR < 10^{-3}$, y blastos $\geq 5\%$ y $< 25\%$). Las características demográficas y basales de ambos brazos estuvieron bien equilibradas (ver Tabla 22).

Tabla 22. Características Demográficas y Basales del Estudio 20120215*

Características	BLINCYTO (N = 54)	Estándar de Tratamiento (SOC) de Quimioterapia (N = 57)
Edad, n (%)		
< 1 año, n (%)	0 (0,0)	0 (0,0)
De 1 a 9 años	39 (72,2)	41 (71,9)
De 10 a 18 años	15 (27,8)	16 (28,1)
Hombres, n (%)	30 (55,6)	23 (40,4)
Raza, n (%)		

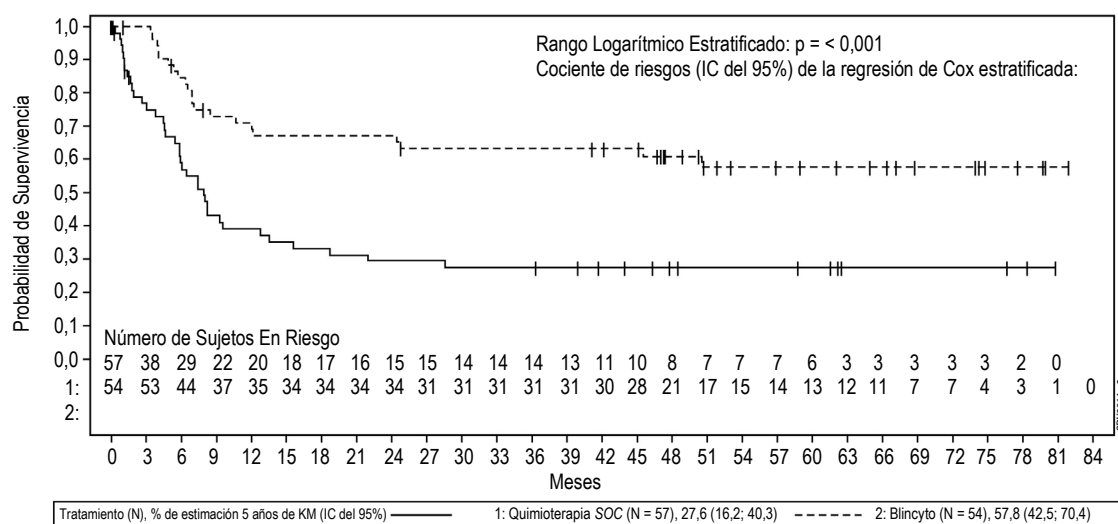
Características	BLINCYTO (N = 54)	Estándar de Tratamiento (SOC) de Quimioterapia (N = 57)
Indígena de Estados Unidos o Nativo de Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiática	1 (1,9)	3 (5,3)
Negra (o Afroamericana)	0 (0,0)	3 (5,3)
Nativo de Hawái o de Otra Isla del Pacífico	0 (0,0)	0 (0,0)
Otra	3 (5,6)	5 (8,8)
Blanca	50 (92,6)	46 (80,7)
Ocurrencia y tipo de cualquier anomalía genética, n (%)		
No	34 (63,0)	31 (54,4)
Sí	20 (37,0)	26 (45,6)
Hiperdiploidía	6 (11,1)	7 (12,3)
Hipodiploidía	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/gen MLL reordenado	0 (0,0)	4 (7,0)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,3)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,5)
t(5;14)(q31;q32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Otra	9 (16,7)	10 (17,5)
Enfermedad extramedular en la recaída, n (%)		
No	44 (81,5)	42 (73,7)
Sí	10 (18,5)	15 (26,3)
Citomorfología, n (%)		
Blastos < 5%	54 (100,0)	54 (94,7)
Blastos ≥ 5% y < 25%	0 (0,0)	2 (3,5)
Blastos ≥ 25% blastos	0 (0,0)	0 (0,0)
No evaluable	0 (0,0)	1 (1,8)
Valor de EMR mediante PCR, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	15 (26,3)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (38,6)
Valor de EMR mediante citometría de flujo, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	9 (16,7)	13 (22,8)
< 10 ⁻⁴	27 (50,0)	24 (42,1)
Tiempo desde el primer diagnóstico hasta la recaída (meses), n (%)		
< 18 meses	19 (35,2)	22 (38,6)
≥ 18 meses y ≤ 30 meses	32 (59,3)	31 (54,4)
> 30 meses	3 (5,6)	4 (7,0)

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.

* Análisis final (21 de noviembre del 2022).

El criterio de evaluación principal fue la supervivencia libre de eventos (SLE). El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes tratados con BLINCYTO en comparación con el SOC de quimioterapia de consolidación. La mediana de tiempo de seguimiento de SLE fue de 51,9 meses (IC del 95%: de 47,2 a 62,1 meses). Ver la Figura 4, la Figura 5 y la Tabla 23 para consultar los resultados de eficacia del Estudio 20120215.

Figura 4: Curva de Kaplan-Meier de Sobrevida Libre de Eventos



SOC = Estándar de Tratamiento. KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de Confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis.

Censura indicada por la barra vertical.

Tabla 23. Resultados de Eficacia en Pacientes Pediátricos con LLA de Precursores de Células B de Alto Riesgo en su Primera Recaída (Estudio 20120215*)

	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia SOC (N = 57)
Sobrevida libre de eventos		
Eventos, n (%)	21 (38,9)	37 (64,9)
Mediana, meses [IC del 95%] ^a	NE [24,8; NE]	7,8 [5,8; 13,4]
% de estimación 5 años de KM)[IC del 95%] ^a	57,8 [42,5; 70,4]	27,6 [16,2; 40,3]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^{b,c}	0,35 [0,20; 0,61]	
valor p	< 0,001	
Sobrevida Global		
Número de muertes (%)	11 (20,4)	28 (49,1)
% de estimación 5 años de KM)[IC del 95%] ^a	78,4 [64,2; 87,4]	41,4 [26,3; 55,9]
Cociente de riesgos [IC del 95%] ^{b,e}	0,33 [0,16; 0,66]	
valor p ^d	0,001	
Respuesta de EMR mediante PCR ^f		
Número de pacientes evaluados	49	49
Respuesta de EMR, n (%)	46 (93,9)	26 (53,1)
[IC del 95%]	[83,1; 98,7]	[38,3; 67,5]
Respuesta de EMR mediante Citometría de Flujo ^f		
Número de pacientes evaluados	54	55
Respuesta de EMR, n (%)	50 (92,6)	33 (60,0)
[IC del 95%]	[82,1; 97,9]	[45,9; 73,0]

M1: Aspirado de médula ósea representativo o biopsia con blastos < 5%, con celularidad y con hematopoyesis regenerativa.

M2: Aspirado de médula ósea representativa o biopsia con, al menos un 5% y < 25% de blastos.

Una respuesta de EMR se definió como un nivel de EMR < 10⁻⁴.

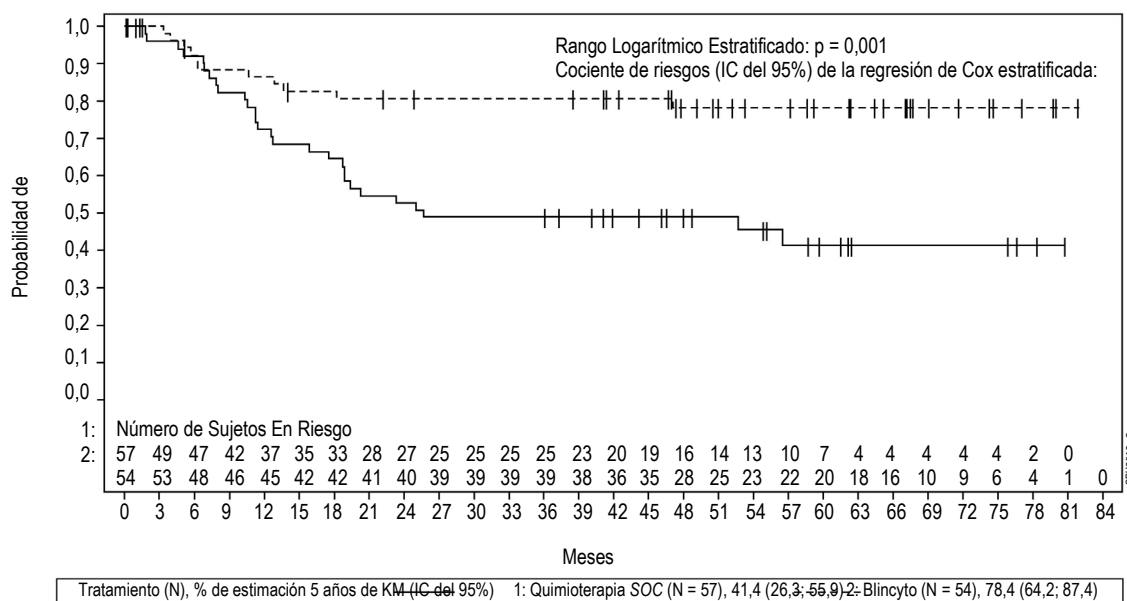
NE = no estimable. PCR = Reacción en cadena de la polimerasa IC = Intervalo de Confianza.

* Análisis final (21 de noviembre del 2022).

- Los años se calculan como los días a partir de la fecha de la asignación aleatoria hasta la fecha del evento o de censura, divididos por 30,5.
- Los factores de estratificación fueron: edad (de 1 a 9 años frente a otros [< 1 año y > 9 años]), y estado de médula ósea/EMR (M1 con un nivel de $> \text{EMR} < 10^{-3}$ frente a M1 con un nivel de $\text{EMR} \geq 10^{-3}$ frente a M2).
- Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de riesgos proporcionales de Cox estratificado. Un cociente de riesgos $< 1,0$ indicó una tasa de evento promedio más baja y una mayor SLE para BLINCYTO en relación a la quimioterapia SOC.
- El valor p se derivó utilizando la prueba de rango logarítmico estratificada.
- Las estimaciones del cociente de riesgos se obtienen de un modelo de riesgo proporcional de Cox estratificado. Un cociente de riesgos $< 1,0$ indica una tasa de evento promedio más baja y una mayor SLE para BLINCYTO en relación a la quimioterapia SOC.
- Incluidos los pacientes para los cuales se podía encontrar un marcador de EMR evaluable, ya sea con los métodos de evaluación de la EMR de la PCR o la citometría de flujo. En el número de pacientes evaluados, se incluyó a los pacientes que presentaron un marcador de EMR inicial para los respectivos métodos de evaluación. La respuesta de la EMR se analizó al final del tratamiento (ciclo 1, día 29) del producto en investigación. Se consideró que los pacientes que faltaban al final de la evaluación del tratamiento (ciclo 1, día 29) para los respectivos métodos de evaluación de la EMR no habían alcanzado una respuesta. La reacción en cadena de la polimerasa se utilizó como el método principal para determinar la respuesta de EMR, pero también se analizó la información de la citometría de flujo.

La mediana del tiempo de seguimiento del criterio de valoración secundario de la OS fue de 55,2 meses para la población general. La mediana de OS fue de 25,6 meses (IC del 95%: de 17,5 meses a NE) en el brazo de quimioterapia de consolidación SOC y no se alcanzó en el brazo de consolidación de BLINCYTO. En la Figura 5, se presenta un gráfico de Kaplan-Meier en el que se compara la OS de los distintos brazos de tratamiento para la población general.

Figura 5. Kaplan-Meier para la Sobrevida Global (Estudio 20120215)



SOC = Estándar de Tratamiento. KM = Kaplan-Meier. IC = Intervalo de Confianza. N = Número de pacientes en el conjunto de análisis.

Censura indicada por la barra vertical.

CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Conserve los viales de BLINCYTO y de Solución Estabilizadora para infusión IV en el envase original refrigerados de 2°C a 8°C y protéjalos de la luz hasta el momento de uso. No congelar.

Los viales de BLINCYTO y de Solución Estabilizadora para infusión IV pueden ser almacenados durante un máximo de 8 horas a temperatura ambiente, en el envase original para protegerlos de la luz.

Transporte la bolsa de infusión preparada que contiene la solución de BLINCYTO para infusión en un embalaje que se encuentre validado para mantener la temperatura del contenido entre 2°C y 8°C. No congelar. La información de la Tabla 24 indica el tiempo de almacenamiento para el vial de BLINCYTO reconstituido y la bolsa de infusión preparada

Tabla 24. Tiempo de Almacenamiento para el Vial de BLINCYTO Reconstituido y la Bolsa de Infusión 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 Infusión Preparada de BLINCYTO (<i>sin Conservantes</i>)	48 horas*	8 días
Bolsa de Infusión Preparada de BLINCYTO (<i>con Conservantes</i>)	7 días*	14 días

* El tiempo de almacenamiento incluye el tiempo de infusión. Si la bolsa de infusión 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.

PRESENTACIÓN

Cada envase de BLINCYTO contiene:

- Un vial de dosis única de BLINCYTO, blinatumomab 38,5 mcg, conteniendo un polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril y sin conservantes y
- Un vial de vidrio de dosis única de Solución Estabilizadora para infusión IV de 10 ml conteniendo una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, estéril, sin conservantes. **No utilizar la Solución Estabilizadora para infusión IV para reconstituir BLINCYTO.**

MANTENER FUERA DEL ALCANCE Y LA VISTA DE LOS NIÑOS.

ESTE MEDICAMENTO DEBE SER USADO EXCLUSIVAMENTE BAJO PRESCRIPCIÓN Y VIGILANCIA MÉDICA Y NO PUEDE REPETIRSE SIN UNA NUEVA RECETA MÉDICA.

**ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.
CERTIFICADO N°: 59.079**

Importado y Distribuido por:
Amgen Biotecnología de Argentina S.R.L.
Domingo de Acassuso 3780/90
(1636) Olivos, Vicente López
Buenos Aires, Argentina

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Elaboración:

Boehringer Ingelheim Pharma GmbH & Co. KG,
Birkendorfer Straße 65,
88397 Biberach a.d.R, Alemania

ó

Amgen Technology (Ireland) Unlimited Company
Pottery Road, Dun Laoghaire,
Co. Dublin, Irlanda

Acondicionamiento Secundario:

Amgen Manufacturing Limited LLC
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, PR 00777, Estados Unidos

Fecha de Última Revisión: 12 de julio de 2024, Disposición N: (DI-2024-6225-APN-ANMAT#MS)