



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

Disposición

Número:

Referencia: EX-2020-07058958-APN-DGA#ANMAT

VISTO el EX-2020-07058958-APN-DGA#ANMAT del Registro de esta Administración Nacional; y

CONSIDERANDO:

Que por las presentes actuaciones la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. solicita la autorización de nuevo rótulo, prospecto e información para el paciente para la Especialidad Medicinal denominada BLINCYTO / BLINATUMOMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, inscripta bajo el Certificado N° 59.079.

Que la documentación presentada se encuadra dentro de los alcances de las normativas vigentes, Ley de Medicamentos N° 16.463 y el Decreto N° 150/92.

Que en el IF-2020-10883270-APN-DERM#ANMAT de las actuaciones referenciadas en el Visto de la presente, obra el informe técnico de evaluación favorable de la Dirección de Evaluación y Control de Biológicos y Radiofármacos.

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

Por ello,

EL ADMINISTRADOR NACIONAL DE LA ADMINISTRACIÓN NACIONAL DE
MEDICAMENTOS, ALIMENTOS Y TECNOLOGÍA MÉDICA

DISPONE:

ARTÍCULO 1°.- Autorízase a la firma AMGEN BIOTECNOLOGIA DE ARGENTINA S.R.L. los nuevos rótulo,

prospecto e información para el paciente presentados para la Especialidad Medicinal denominada BLINCYTO / BLINATUMOMAB, Forma farmacéutica: POLVO LIOFILIZADO PARA RECONSTITUCION PARA INFUSION INTRAVENOSA, inscripta bajo el Certificado N° 59.079.

ARTÍCULO 2°.- Acéptase el texto de rótulo que consta en el Anexo IF-2020-13426470-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 3°.- Acéptase el texto de prospecto que consta en el Anexo IF-2020-13426453-APN-DECBR#ANMAT.

ARTÍCULO 4°.- Acéptase el texto de información para el paciente que consta en el Anexo IF-2020-13426441-APN-DECBR#ANMAT.

ARTICULO 5°- Regístrese; por la Mesa de Entradas notifíquese al interesado, haciéndole entrega de la presente Disposición y Anexos, gírese a la Dirección de Gestión de Información Técnica. Cumplido, archívese.

EX-2020-07058958-APN-DGA#ANMAT

Digitally signed by GARAY Valeria Teresa
Date: 2020.04.17 18:45:03 ART
Location: Ciudad Autónoma de Buenos Aires

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRÓNICA - GDE
Date: 2020.04.17 18:45:06 -03:00

Blinatumomab

Proyecto de rótulo vial con polvo liofilizado

Blinicyto®

Blinatumomab

38,5 mcg/vial

Polvo liofilizado para reconstitución para infusión I.V.

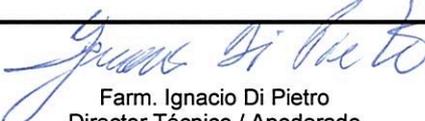
Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

Certificado N°: 59.079

Lote:

Vto.:

<Logo Amgen>


Farm. Ignacio Di Pietro
Director Técnico / Apoderado

AMGEN®

Blinatumomab

Proyecto de rótulo vial con solución estabilizadora para infusión IV

Solución estabilizadora para infusión I.V. para **Blinicyto**[®]
10 mL

No utilizar para reconstituir el polvo liofilizado Blinicyto[®]

Conservar a temperatura entre 2 y 8°C.

Lote:

Vto.:

<Logo Amgen>


Farm. Ignacio Di Pietro
Director Técnico / Apoderado

AMGEN[®]



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: ROTULO BLINCYTO

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

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.29 09:19:06 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.29 09:19:07 -03:00

Blinicyto®
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 monohidratado	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: L01XC19.

INDICACIONES

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

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

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

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la LLA de precusores de células B recidivante o refractaria, en adultos y niños.

POSOLOGÍA Y MODO DE ADMINISTRACIÓN

Tratamiento de LLA de Precusores 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 Precusores 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.
- Para el tratamiento de LLA de precusores 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 *Infusión de 24 Horas o 48 Horas de BLINCYTO* para infusión durante 24 horas o 48 horas.
 - Consulte *Infusión de 7 Días de BLINCYTO utilizando Solución Salina Bacteriostática* para la infusión durante 7 días con cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable (que contiene 0,9% de alcohol bencílico). Esta opción está disponible para pacientes con peso mayor o igual a 22 kg. No se recomienda en pacientes con peso menor a 22 kg.

Tratamiento de LLA de Precusores de células B Recidivante o Refractaria

- 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 Precusores de células B Recidivante o Refractaria

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.
- 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 *Infusión de 24 Horas o 48 Horas de BLINCYTO* para infusión durante 24 horas o 48 horas.
 - Consulte *Infusión de 7 Días de BLINCYTO utilizando Solución Salina Bacteriostática* para infusión de 7 días con cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable (que contiene 0,9% de alcohol bencílico). Esta opción está disponible para pacientes con peso mayor o igual a 22 kg. No se recomienda para pacientes con peso menor a 22 kg.

Ajustes de Dosis

Si la interrupción del tratamiento tras un evento adverso 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 un evento adverso supera los 7 días, se debe iniciar un nuevo ciclo.

Tabla 3. Modificaciones de Dosis por Toxicidad

Toxicidad	Grado*	Pacientes con Peso Mayor o Igual a 45 kg	Pacientes con Peso Menor a 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> • 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 aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días, si la toxicidad no reincide. 	<ul style="list-style-type: none"> • 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 aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m²/día después de 7 días, si la toxicidad no reincide.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente. Administrar dexametasona según lo indicado para CRS de Grado 3.	
Toxicidad Neurológica	Convulsiones	Discontinuar BLINCYTO permanentemente si ocurre más de una convulsión.	
	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 mcg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días, si la toxicidad no reincide. Si se observa toxicidad a dosis de 9 mcg/día, o si la toxicidad toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 mcg/m ² /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m ² /día después de 7 días, si la toxicidad no reincide. Si se observa toxicidad a dosis de 5 mcg/m ² /día, o si la toxicidad toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.	

Tabla 3. Modificaciones de Dosis por Toxicidad

Toxicidad	Grado*	Pacientes con Peso Mayor o Igual a 45 kg	Pacientes con Peso Menor a 45 kg
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 9 mcg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días, si la toxicidad no reincide. Si la toxicidad toma más de 14 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 5 mcg/m ² /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m ² /día después de 7 días, si la toxicidad no reincide. Si la toxicidad toma más de 14 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	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 provistas 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. La infusión de 7 días no se recomienda para pacientes con peso menor a 22 kg.

Para la preparación, reconstitución, y administración de BLINCYTO:

- Consulte *Infusión de 24 Horas o 48 Horas de BLINCYTO*, para la infusión durante 24 horas o 48 horas.
- Consulte *Infusión de 7 Días de BLINCYTO utilizando Solución Salina Bacteriostática* para la infusión durante 7 días con cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable (que contiene 0,9% de alcohol bencílico). Esta opción está disponible para pacientes con peso mayor o igual a 22 kg. No se recomienda para pacientes con peso menor a 22 kg.

Preparación Aséptica

Conserve estrictamente una técnica aséptica 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 antes de la adición de BLINCYTO reconstituido a fin de evitar la adhesión de BLINCYTO a las bolsas y a las líneas IV.
- Puede ser necesario más de 1 envase de BLINCYTO para preparar algunas de las dosis prescritas.

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

Infusión de 24 Horas o 48 Horas de BLINCYTO

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

Verifique la dosis prescrita y la duración de la infusión para cada bolsa de infusión de BLINCYTO. Para minimizar los errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 4 a 6 para preparar la bolsa de infusión de BLINCYTO.**

- Tabla 4 para pacientes con peso mayor o igual a 45 kg
 - Tablas 5 y 6 para pacientes con peso menor a 45 kg
1. **Agregue asépticamente 270 mL de cloruro de sodio al 0,9% inyectable a la bolsa de infusión.**
 2. **Transfiera asépticamente 5,5 mL de Solución Estabilizadora para infusión IV a la bolsa de infusión que contiene cloruro de sodio al 0,9% inyectable.** Mezcle suavemente el contenido de la bolsa evitando la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizadora para infusión IV no utilizada.
 3. **Transfiera asépticamente BLINCYTO reconstituido** (consulte *Infusión de 24 Horas o 48 Horas de BLINCYTO: Reconstitución de BLINCYTO*) a la bolsa de infusión que contiene cloruro de sodio al 0,9% inyectable y Solución Estabilizadora. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa evitando la formación de espuma.
 - Consulte las Tablas 4 a 6 para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido.
 4. Bajo condiciones asépticas, conecte la línea de infusión IV a la bolsa de infusión con un filtro estéril de 0,2 micras.
 - Asegúrese de que la línea de infusión IV sea compatible con la bomba de infusión.
 5. Retire el aire de la bolsa de infusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. **Purque la línea de infusión IV sólo con la solución preparada para infusión. No la purgue con cloruro de sodio al 0,9% inyectable.**
 6. Conserve la bolsa de infusión entre 2°C-8°C si no es utilizada inmediatamente (consulte *Condiciones de Almacenamiento*).

Tabla 4. Para Pacientes con Peso Mayor o Igual a 45 kg: Volúmenes a Agregar a la Bolsa de Infusión IV

Cloruro de Sodio al 0,9% Inyectable (volumen inicial)		270 mL	
Solución Estabilizadora		5,5 mL	
Dosis	Duración de la Infusión	Velocidad de Infusión	BLINCYTO Reconstituido
9 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	0,83 mL
	48 horas	5 mL/hora	1,7 mL
28 mcg/día	24 horas	10 mL/hora	2,6 mL
	48 horas	5 mL/hora	5,2 mL*

* Se necesitan 2 envases de BLINCYTO para preparar una dosis de 28 mcg/día administrada por infusión durante 48 horas a una velocidad de 5 mL/hora.

Tabla 5. Para Pacientes con Peso Menor a 45 kg: Volúmenes a Agregar a la Bolsa de Infusión IV para una Dosis de 5 mcg/m²/día

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

Tabla 6. Para Pacientes con Peso Menor a 45 kg: Volúmenes a Agregar a la Bolsa de Infusión IV para una Dosis de 15 mcg/m²/día

Cloruro de Sodio al 0,9% Inyectable (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizadora				5,5 mL
Dosis	Duración de la Infusión	Velocidad de Infusión	BSA (m ²)	BLINCYTO Reconstituido
15 mcg/m ² /día	24 horas	10 mL/hora	1,5 a 1,59	2,1 mL
			1,4 a 1,49	2 mL
			1,3 a 1,39	1,8 mL
			1,2 a 1,29	1,7 mL
			1,1 a 1,19	1,6 mL
			1 a 1,09	1,4 mL
			0,9 a 0,99	1,3 mL
			0,8 a 0,89	1,1 mL
			0,7 a 0,79	1 mL
			0,6 a 0,69	0,86 mL
			0,5 a 0,59	0,72 mL
0,4 a 0,49	0,59 mL			
15 mcg/m ² /día	48 horas	5 mL/hora	1,5 a 1,59	4,2 mL*
			1,4 a 1,49	3,9 mL*
			1,3 a 1,39	3,7 mL*
			1,2 a 1,29	3,4 mL*
			1,1 a 1,19	3,1 mL*
			1 a 1,09	2,8 mL
			0,9 a 0,99	2,6 mL
			0,8 a 0,89	2,3 mL
			0,7 a 0,79	2 mL
			0,6 a 0,69	1,7 mL
			0,5 a 0,59	1,4 mL
0,4 a 0,49	1,2 mL			

* Se necesitan 2 envases de BLINCYTO para preparar una dosis de 15 mcg/m²/día administrada por infusión durante 48 horas a una velocidad de 5 mL/hora para los pacientes con un BSA superior a 1,09 m².

Reconstitución de BLINCYTO

1. Agregue 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 (lo que da como resultado una concentración final de 12,5 mcg/mL de BLINCYTO).
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizadora para infusión IV.**
2. Mezcle suavemente el contenido evitando la formación excesiva de espuma. **No sacudir.**
3. 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.**

Administración

- 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.
- Las bolsas de infusión preparadas con BLINCYTO (consulte *Preparación de la Bolsa de Infusión de BLINCYTO para Infusión de 24 o 48 Horas*) se deben infundir durante 24 horas o 48 horas.

- 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 IV y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- Infunda la solución 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
- La solución de BLINCYTO se debe administrar utilizando una línea de infusión IV que contenga un filtro en línea de 0,2 micras, sea estéril, no-pirogénico y de baja fijación de proteínas.
- **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, BLINCYTO debe ser infundido a través de un lumen exclusivo.**
- Al final de la infusión, se debe descartar la solución de BLINCYTO no utilizada de la bolsa de infusión y líneas IV de acuerdo con los requerimientos locales.

Infusión de 7 Días de BLINCYTO utilizando Solución Salina Bacteriostática

No se recomienda esta opción para pacientes con peso menor a 22 kg (*ver Advertencias y Precauciones y Uso Pediátrico*).

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 los errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en la Tabla 7 para preparar la bolsa de infusión de BLINCYTO.**

1. **Agregue asépticamente 90 mL de cloruro de sodio al 0,9% bacteriostático inyectable a la bolsa de infusión vacía.**
2. **Transfiera asépticamente 2,2 mL de Solución Estabilizadora para infusión IV a la bolsa de infusión que contiene la solución salina.** Mezcle suavemente el contenido de la bolsa evitando la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizadora para infusión IV no utilizada.
3. **Transfiera asépticamente BLINCYTO reconstituido** (consulte *Infusión de 7 Días de BLINCYTO utilizando Solución Salina Bacteriostática: Reconstitución de BLINCYTO*) a la bolsa de infusión que contiene cloruro de sodio al 0,9% inyectable y la Solución Estabilizadora. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa evitando la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 7 para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido.
4. **Agregue asépticamente cloruro de sodio al 0,9% inyectable a la bolsa de infusión hasta un volumen final de 110 mL lo que resulta en 0,74% de alcohol bencílico.** Mezcle suavemente el contenido de la bolsa evitando la formación de espuma.
 - Consulte la Tabla 7 para conocer el volumen específico de cloruro de sodio al 0,9% inyectable.
5. Bajo condiciones asépticas, conecte la línea de infusión IV a la bolsa de infusión. No se requiere un filtro en línea para una bolsa de 7 días.
 - Asegúrese de que la línea de infusión IV sea compatible con la bomba de infusión.
6. Retire el aire de la bolsa de infusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de infusión ambulatoria. **Purgue la línea de infusión IV sólo con la solución preparada para infusión. No la purgue con cloruro de sodio al 0,9% inyectable.**
7. Conserve la bolsa de infusión entre 2°C-8°C si no es utilizada inmediatamente (consulte *Condiciones de Almacenamiento*).

Tabla 7. Para la Infusión de 7 Días: Volúmenes a Agregar a la Bolsa de Infusión IV para dosis de 28 mcg/día y 15 mcg/m²/día; No Recomendado para Pacientes con Peso Menor a 22 kg

Cloruro de Sodio al 0,9% Bacteriostático Inyectable (volumen inicial)		90 mL			
Solución Estabilizadora		2,2 mL			
BLINCYTO Reconstituido		Volumen específico detallado a continuación en la tabla			
Cantidad Suficiente (c.s.) de Cloruro de Sodio al 0,9% Inyectable hasta un Volumen Final de 110 mL					
Duración de la Infusión		7 días			
Velocidad de Infusión		0,6 mL/hora			
Peso del Paciente	Dosis	BSA (m²)	Cantidad de Envases de BLINCYTO	BLINCYTO Reconstituido	c.s. de Cloruro de Sodio al 0,9% Inyectable, para un Volumen Final de 110 mL
Mayor o igual a 45 kg (dosis fija)	28 mcg/día		6	16,8 mL	1 mL
22 kg a 45 kg (dosis basada en el BSA)	15 mcg/m ² /día	1,5 a 1,59	5	14 mL	3,8 mL
		1,4 a 1,49	5	13,1 mL	4,7 mL
		1,30 a 1,39	5	12,2 mL	5,6 mL
		1,20 a 1,29	5	11,3 mL	6,5 mL
		1,10 a 1,19	4	10,4 mL	7,4 mL
		1,0 a 1,09	4	9,5 mL	8,3 mL
		0,9 a 0,99	4	8,6 mL	9,2 mL

Reconstitución de BLINCYTO

1. Agregue 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 (lo que da como resultado una concentración final de 12,5 mcg/mL de BLINCYTO).
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizadora para infusión IV.**
2. Mezcle suavemente el contenido evitando la formación excesiva de espuma. **No sacudir.**
3. 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.**

Administración

- 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.
- Las bolsas de infusión preparadas con BLINCYTO (consulte *Preparación de la Bolsa de Infusión de BLINCYTO para Infusión de 7 Días*) se deben infundir durante 7 días.

- El volumen final de la solución de infusión (110 mL) será mayor que el volumen que se administrará al paciente (100 mL) debido al purgado de la línea de infusión IV y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- Infunda la solución 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, BLINCYTO debe ser infundido a través de un lumen exclusivo.**
- Al final de la infusión, se debe descartar la solución de BLINCYTO no utilizada de la bolsa de infusión y líneas IV 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 ensayos clínicos de BLINCYTO, se reportó *CRS* en 15% de los pacientes con LLA recidivante o refractaria y en 7% de los pacientes con LLA EMR positiva.

Se debe controlar estrechamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de este tipo de eventos. Aconseje a los pacientes ambulatorios 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

En estudios clínicos, se ha observado toxicidad neurológica en aproximadamente el 65% de los pacientes con LLA tratados con BLINCYTO. 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. 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 ensayos clínicos; algunos casos fueron fatales o potencialmente mortales. 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. 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*). 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. 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-glutamil 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.

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

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

Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes pediátricos, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO (con conservantes) (contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contengan alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico asociada a reacciones adversas graves (consulte *Uso Pediátrico*).

Debido a la adición de solución salina bacteriostática, las bolsas de 7 días de solución de BLINCYTO para infusión con conservante contienen alcohol bencílico, por lo que no son recomendadas para su uso en pacientes con peso menor a 22 kg (consulte *Posología y Modo de Administración y Uso Pediátrico*).

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

sustratos concomitantes 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 *Características Farmacológicas*).

Uso en Poblaciones Específicas

Embarazo

Resumen de Riesgos

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

La tasa de los principales defectos de nacimiento y el aborto espontáneo es desconocida para la población indicada. Todos los embarazos tienen un riesgo asociado de defectos de nacimiento, interrupción del embarazo u otros resultados adversos.

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 de BLINCYTO en lactantes, incluyendo linfocitopenia de células B, se debe aconsejar a las pacientes no amamantar durante y por lo menos 48 horas después del tratamiento con BLINCYTO.

Hombres y Mujeres en Edad Fértil

Basándose en su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (consulte *Embarazo*).

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 que utilizar métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento y por lo menos 48 horas después de la última dosis de BLINCYTO.

Uso Pediátrico

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

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

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

Toxicidad por Alcohol Bencílico en Pacientes Pediátricos

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

Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes pediátricos, considere la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO (con conservantes) (contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL) y otros medicamentos que contengan alcohol bencílico. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico asociada a reacciones adversas graves (consulte *Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos debido al Alcohol Bencílico utilizado como Conservante*).

Debido a la adición de solución salina bacteriostática, las bolsas de 7 días de solución de BLINCYTO para infusión contienen alcohol bencílico, por lo que no son recomendadas para su uso en pacientes con peso menor a 22 kg. Prepare la solución BLINCYTO para infusión con

solución salina libre de conservantes (bolsas de 24 horas o 48 horas) para su uso en pacientes con peso menor a 22 kg (consulte *Posología y Modo de Administración*).

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 e Infecciones*).

REACCIONES ADVERSAS

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se discuten más detalladamente en otras secciones (consulte *Advertencias y Precauciones*):

- Síndrome de Liberación de Citoquinas
- Toxicidad Neurológica
- 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 Ensayos Clínicos

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

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 eventos adversos 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 (N = 137)

Reacción Adversa	Cualquier Grado* n (%)	\geq Grado 3* n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático		
Neutropenia ¹	21 (15)	21 (15)
Leucopenia ²	19 (14)	13 (9)
Trombocitopenia ³	14 (10)	8 (6)
Trastornos cardíacos		
Arritmia ⁴	17 (12)	3 (2)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración		
Pirexia ⁵	125 (91)	9 (7)
Escalofríos	39 (28)	0 (0)
Infecciones e infestaciones		
Infecciones - patógeno no especificado	53 (39)	11 (8)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos		
Reacción asociada a la infusión ⁶	105 (77)	7 (5)
Exploraciones complementarias		
Disminución de inmunoglobulinas ⁷	25 (18)	7 (5)
Peso aumentado	14 (10)	1 (< 1)
Aumento de las transaminasas ⁸	13 (9)	9 (7)
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo		
Dolor de espalda	16 (12)	1 (< 1)
Trastornos del sistema nervioso		
Dolor de cabeza	54 (39)	5 (4)
Temblor ⁹	43 (31)	6 (4)
Afasia	16 (12)	1 (< 1)
Mareo	14 (10)	1 (< 1)
Encefalopatía ¹⁰	14 (10)	6 (4)
Trastornos psiquiátricos		
Insomnio ¹¹	24 (18)	1 (< 1)
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos		
Tos	18 (13)	0 (0)
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo		
Erupción ¹²	22 (16)	1 (< 1)
Trastornos vasculares		
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 (N = 137)

- * 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 y extrasístoles 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 y pueden durar \leq 2 días: síndrome de liberación de citoquinas, hinchazón ocular, hipertensión, hipotensión, mialgia, edema periorbitario, prurito generalizado, pirexia y sarpullido.
 - 7 Disminución de inmunoglobulinas incluye disminución de inmunoglobulina A sanguínea, disminución de inmunoglobulina G sanguínea, disminución de inmunoglobulina M sanguínea, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia e inmunoglobulinas disminuidas.
 - 8 Aumento de las transaminasas incluye aumento de alanina aminotransferasa, aumento de aspartato aminotransferasa y aumento de las enzimas hepáticas.
 - 9 El temblor incluye temblor esencial, intención de temblor y temblor.
 - 10 Encefalopatía incluye trastorno cognitivo, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, encefalopatía, letargo, leucoencefalopatía, trastorno de la memoria, somnolencia y encefalopatía tóxica.
 - 11 Insomnio incluye insomnio inicial, insomnio e insomnio terminal.
 - 12 Erupción incluye dermatitis por contacto, eccema, eritema, erupción y erupción maculo-papular.

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

Trastornos 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 biliarios: 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 Recidivante o Refractaria

Los datos de seguridad descritos a continuación reflejan la exposición a BLINCYTO en un estudio clínico aleatorizado, abierto y controlado activamente (Estudio TOWER) en el que se trataron 376 pacientes con LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo recidivante o refractaria con BLINCYTO (n = 267) o con quimioterapia estándar (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

(≥ 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 ≥ 10% para cualquier grado o incidencia ≥ 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 ≥ 10% para Cualquier Grado o Incidencia ≥ 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 3* n (%)	Cualquier Grado* n (%)	≥ Grado 3* n (%)
Trastornos de la sangre y del sistema linfático				
Neutropenia ¹	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
Anemia ²	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
Trombocitopenia ³	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
Leucopenia ⁴	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
Trastornos cardíacos				
Arritmia ⁵	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
Trastornos generales y alteraciones en el sitio de administración				
Pirexia	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
Edema ⁶	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
Trastornos del sistema inmunológico				
Síndrome de liberación de citoquinas ⁷	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
Infecciones e infestaciones				
Infecciones - patógenos 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)
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos				
Reacción asociada a la infusión ⁸	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
Exploraciones complementarias				
Aumento de las transaminasas ⁹	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
Trastornos del sistema nervioso				
Dolor de cabeza	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
Trastornos del tejido cutáneo y subcutáneo				
Erupción cutánea ¹⁰	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

* 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.

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

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 \leq 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	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 Recidivante o Refractaria

Otras reacciones adversas importantes provenientes de los estudios de LLA de precursores de células B recidivante o refractaria 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 hepatobiliares: hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea e hiperbilirrubinemia).

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

Lesiones, 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 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 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.

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 (consulte *Advertencias y Precauciones*).

Inmunogenicidad

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

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

La detección de la formación de anticuerpos anti-blinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y especificidad del ensayo. Además, la incidencia de positividad del anticuerpo observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por varios factores, incluida la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el tiempo de la

recolección de la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos puede ser engañosa.

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 del estudio Fase 1/2 en pacientes pediátricos y adolescentes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria, un paciente experimentó un evento de insuficiencia cardíaca fatal en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas (*CRS, 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 toxicidad y brinde atención médica de apoyo (consulte *Advertencias y Precauciones*). Considere reiniciar BLINCYTO a la dosis terapéutica correcta cuando se hayan resuelto todas las toxicidades 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

Teléfono: (011) 4962-6666/2247

Hospital A. Posadas

Teléfono: (011) 4654-6648/4658-7777

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+.

BLINCYTO se produce en células ováricas de hámster chino. Consta de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 54 kilodaltons.

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 recidivante o refractaria, la C_{ss} media (DE) fue de 228 (356) pg/mL y de 616 (537) pg/mL, respectivamente.

Distribución

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

Metabolismo

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

Eliminación

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

Sexo, Edad, y Área de Superficie Corporal

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

Insuficiencia Hepática

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

Insuficiencia Renal

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

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente 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 = 21) y pacientes con función renal normal (*CrCL* de más de 90 mL/min, N = 215). Sin embargo, se observó una alta variabilidad entre pacientes (*CV%* hasta 96,8%) y los valores de 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 30 mL/min) o pacientes en hemodiálisis.

Interacciones Farmacológicas

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

Poblaciones Específicas

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

ESTUDIOS CLÍNICOS

LLA de Precusores 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 Gi/L y nivel de plaquetas > 100 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 mcg/m²/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 11. 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 11. 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)
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)

Tabla 11. Características Demográficas y Basales del Estudio BLAST

Características	BLINCYTO (N = 86)
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 ≤ 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 12 muestra la respuesta de EMR y la SLR hematológicas por número de remisión.

Tabla 12. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precusores 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 Precusores de células B Recidivante o Refractaria

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 precusores de células B recidivante o refractaria [blastos > 5% en médula ósea y refractario al tratamiento de inducción primario o refractario al último tratamiento, no tratados en la primer 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 (si vs. no) y con TCMH alogénico previo (si 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 13).

Tabla 13. 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)
≥ 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 14 a continuación para conocer los resultados de eficacia del Estudio TOWER.

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

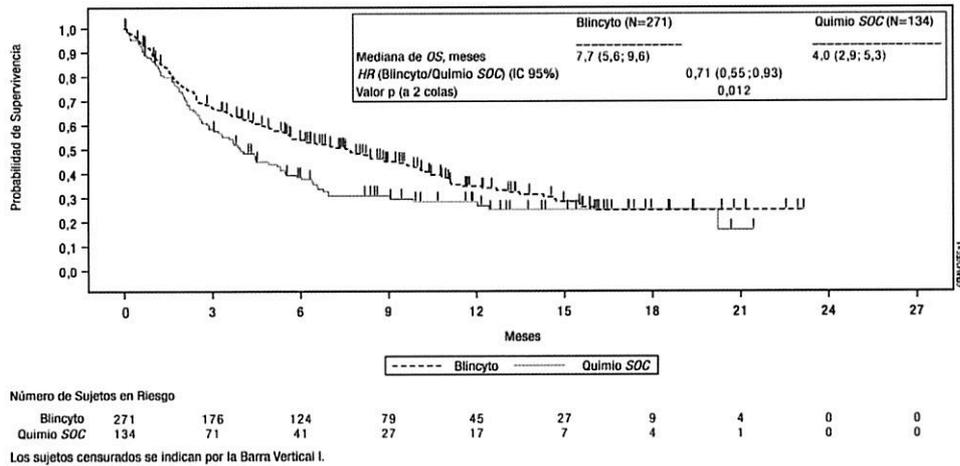


Tabla 14. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio TOWER)

	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 $> 1.000/\text{microlitro}$).

Tabla 14. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio TOWER)

- 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 fueron ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de células B refractaria o recaída con cromosoma Filadelfia negativo (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 15, 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 15. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria 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

Tabla 15. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 años con LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria con cromosoma Filadelfia negativo (Estudio MT103-211)

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, recidivante 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 16.

Tabla 16. 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)
≥ 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	
$\geq 50\%$ a $< 75\%$	6 (13)
$\geq 75\%$	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 17, 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 17. Resultados de Eficacia en Pacientes \geq 18 años con LLA de Precusores de células B Recidivante o Refractaria 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/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos $>$ 1.000/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/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos $>$ 500/microlitro).

³ Respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR por PCR $<$ 1×10^{-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 recidivante o refractaria (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 mcg/m²/día los Días 1 a 7 y 15 mcg/m²/día los Días 8 a 28 del Ciclo 1, y 15 mcg/m²/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 18. La tasa de TCMH entre los pacientes que alcanzaron la RC/RCh* fue del 48% (11 de 23).

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

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

¹ La RC (remisión completa) se definió como blastos ≤ 5% en médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular, y recuperación total del recuento sanguíneo periférico (plaquetas > 100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos > 1.000/microlitro).

² RCh* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como blastos ≤ 5% en médula ósea, sin evidencia de blastos circulantes o enfermedad extramedular y recuperación parcial del recuento sanguíneo periférico (plaquetas > 50.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos > 500/microlitro).

³ Respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR mediante PCR o citometría de flujo < 1 x 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.

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 liofilizado 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 19 indica el tiempo de almacenamiento para el vial de BLINCYTO reconstituido y la bolsa de infusión preparada.

Tabla 19. 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 (sin Conservantes)	48 horas*	8 días
Bolsa de Infusión Preparada de BLINCYTO (con Conservantes)	7 días*	14 días

Tabla 19. Tiempo de Almacenamiento para el Vial de BLINCYTO Reconstituido y la Bolsa de Infusión Preparada de BLINCYTO

* El tiempo de almacenamiento incluye el tiempo de infusión. Si la bolsa de infusión preparada cc BLINCYTO no se administra dentro de los marcos de tiempo y a las temperaturas indicadas, se det desecha; 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.**

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

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.079

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico.

Importado y Distribuido por:

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

Elaboración y Acondicionamiento Primario:

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
State Road 31, Km 24.6,
Juncos, PR 00777, Estados Unidos

Fecha de Última Revisión: XXXXXX

USPI v9



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: PROSPECTO BLINCYTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 32 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.29 09:19:21 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.29 09:19:24 -03:00

INFORMACIÓN PARA EL PACIENTE

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

Fabricado en Alemania/Irlanda

Venta bajo receta archivada

*Equivalente a 35 mcg extraíbles de blinatumomab/vial.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de que a usted o a su hijo les sea dado este medicamento porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto. Es posible que necesite volver a leerlo.
- Si tiene cualquier otra pregunta, contacte a **su médico**.
- Si experimenta algún evento adverso, hable con su médico. Esto incluye cualquier posible evento adverso no listado en este prospecto. Vea la sección 4.

CONTENIDOS DEL PROSPECTO

1. QUÉ ES BLINCYTO Y PARA QUÉ SE UTILIZA
2. ANTES DE UTILIZAR BLINCYTO
3. CÓMO UTILIZAR BLINCYTO
4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS
5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO
6. INFORMACIÓN ADICIONAL

1. QUÉ ES BLINCYTO Y PARA QUÉ SE UTILIZA

Blinatumomab es el ingrediente activo de BLINCYTO.

BLINCYTO es un medicamento que se utiliza para el tratamiento de adultos y niños con:

- Leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B en remisión con evidencia molecular de leucemia.
- LLA de precursoras de células B que ha reincidido o no ha respondido a tratamientos previos.

LLA es un cáncer de la sangre en el que un tipo particular de glóbulos blancos crece de forma descontrolada.

2. ANTES DE UTILIZAR BLINCYTO

No utilice BLINCYTO si:

- es alérgico a blinatumomab o cualquiera de los componentes de BLINCYTO. Ver *Información adicional*.

Advertencias y precauciones

Antes de utilizar BLINCYTO, informe a su médico sobre todas sus condiciones médicas, incluyendo si usted o su hijo:

- tiene antecedentes de problemas neurológicos, tales como, convulsiones, confusión, dificultad para hablar o pérdida del equilibrio.
- presenta una infección.
- ha experimentado alguna vez una reacción después de recibir una infusión de BLINCYTO u otro medicamento.
- tiene historia de tratamiento radiológico cerebral o tratamiento quimioterápico.
- tiene programado recibir una vacuna. Usted no debería recibir una "live vaccine" (vacuna a virus vivo) durante las dos semanas previas al inicio de su tratamiento con BLINCYTO, durante tratamiento, y hasta que su sistema inmunológico no se haya recuperado tras recibir su último ciclo de BLINCYTO. Si usted no está seguro acerca del tipo de vacuna, consulte con su médico.

Otros medicamentos y BLINCYTO

Informe a su médico acerca de todos los medicamentos que usted toma, incluyendo medicamentos con prescripción y medicamentos adquiridos sin receta tales como vitaminas y suplementos de hierbas.

Embarazo y lactancia

Antes de utilizar BLINCYTO, informe a su médico si:

- está embarazada o planea quedar embarazada. BLINCYTO podría dañar al feto. Informe a su médico si usted queda embarazada durante el tratamiento con BLINCYTO.
 - Si usted puede estar embarazada, su médico debería hacerle un examen de embarazo antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO.
 - Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento con BLINCYTO y por lo menos hasta 48 horas tras finalizar la última dosis de BLINCYTO.
- está en período de lactancia o planea amamantar. Se desconoce si BLINCYTO pasa a la leche materna. Usted no debería amamantar durante el tratamiento con BLINCYTO y por lo menos hasta 48 horas después de su último tratamiento.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca, utilice máquinas pesadas ni realice actividades peligrosas mientras esté recibiendo BLINCYTO. BLINCYTO puede provocar problemas neurológicos tales como mareos, convulsiones y confusión.

3. CÓMO UTILIZAR BLINCYTO

- BLINCYTO se le administrará a través de una infusión intravenosa (IV) en su vena utilizando una bomba de infusión.
- Su médico decidirá el número de ciclos de tratamiento de BLINCYTO.
 - Usted va a recibir BLINCYTO a través de una infusión IV continua por 4 semanas (28 días), seguidas por 2 semanas (14 días) de descanso durante los cuales usted no recibirá BLINCYTO. Esto corresponde a un ciclo de tratamiento (42 días).
- Su médico puede prescribir terapia continua.
 - Usted va a recibir BLINCYTO a través de una infusión IV continua por 4 semanas (28 días), seguidas por 8 semanas (56 días) de descanso durante los cuales usted no recibirá BLINCYTO. Esto corresponde a un ciclo de tratamiento (84 días).
- Su médico puede administrarle BLINCYTO en un hospital o clínica los primeros 3 a 9 días del primer ciclo de tratamiento y durante los primeros 2 días del segundo ciclo para monitorear eventos adversos. Si usted recibe ciclos de tratamiento de BLINCYTO adicionales o si su tratamiento es suspendido por un periodo de tiempo y luego reiniciado, usted también podría ser internado en un hospital o clínica.
- Su médico puede cambiar su dosis de BLINCYTO, retrasar, o suspender completamente el tratamiento con BLINCYTO si usted sufre ciertos eventos adversos.
- Su médico le solicitará un análisis de sangre durante el tratamiento con BLINCYTO para monitorear posibles eventos adversos.
- Antes de que usted reciba BLINCYTO, se le administrará un corticoesteroide para ayudar a reducir las reacciones asociadas a la infusión.
- Es muy importante mantener limpia la zona alrededor del catéter IV para reducir el riesgo de sufrir una infección. Su médico le enseñará cómo debe tratar la zona del catéter.
- **No ajuste los parámetros de la bomba de infusión**, incluso si hay algún problema con su bomba o si suena la alarma. Cualquier cambio de los parámetros de la bomba de infusión puede hacer que la dosis administrada sea demasiado alta o demasiado baja.

Contacte a su médico si usted tiene cualquier problema con la bomba de infusión o si suena la alarma.

4. POSIBLES EVENTOS ADVERSOS

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede causar eventos adversos, aunque no todas las personas los experimentan.

Contacte a su médico o reciba atención médica de emergencia si presenta alguno de los síntomas nombrados a continuación.

BLINCYTO puede causar eventos adversos serios que pueden ser severos, poner en riesgo la vida o causar la muerte, incluyendo:

- **Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés) y Reacciones Asociadas a la Infusión.** El síndrome de CRS y reacciones asociadas a la infusión puede incluir:
 - fiebre
 - cansancio o debilidad
 - mareos
 - dolor de cabeza
 - presión arterial baja
 - náuseas
 - vómitos
 - escalofríos
 - hinchazón facial
 - dificultad para respirar o sonido silbante que se produce al respirar
 - erupción de la piel
- **Problemas neurológicos.** Síntomas de problemas neurológicos pueden incluir:
 - convulsiones
 - dificultad para hablar o balbuceo
 - pérdida de conciencia
 - problemas para dormir
 - confusión y desorientación
 - pérdida del balance
 - dolor de cabeza
 - dificultad en los movimientos faciales, audición, visión o deglución

Su médico lo va a monitorear por estos problemas durante su tratamiento con BLINCYTO. Su médico podría suspender temporalmente o definitivamente su tratamiento con BLINCYTO si usted presenta eventos adversos severos.

BLINCYTO puede causar eventos adversos serios, incluyendo:

- **Infecciones.** BLINCYTO puede causar infecciones que pueden poner en riesgo la vida o causar la muerte. Informe a su médico de inmediato si usted presenta cualquier señal o síntoma de infección.
- **Bajo recuento de glóbulos blancos (neutropenia).** La neutropenia es común durante el tratamiento con BLINCYTO y en ocasiones puede poner en riesgo la vida. Un recuento bajo de glóbulos blancos puede incrementar el riesgo de contraer infecciones. Su médico debe solicitarle un análisis de sangre durante su tratamiento con BLINCYTO. Informe a su médico de inmediato si usted presenta fiebre.
- **Niveles anormales de enzimas hepáticas en sangre.** Su médico le solicitará análisis de sangre para monitorear su hígado antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO y durante su tratamiento con BLINCYTO.
- **Inflamación del páncreas (pancreatitis).** Puede presentarse pancreatitis en personas tratadas con BLINCYTO y corticoesteroides. Ésta podría ser severa y producir la muerte. Informe a su médico de inmediato si usted presenta dolor severo en el área estomacal sin mejoría. El dolor podría ocurrir con o sin náuseas y vómitos.

Los eventos adversos más comunes de BLINCYTO incluyen:

- infecciones
- fiebre
- dolor de cabeza
- bajo recuento de células rojas (anemia)

- bajo recuento de plaquetas (trombocitopenia)
- reacciones asociadas a la infusión del medicamento, tales como, hinchazón facial, baja presión arterial y alta presión arterial

Estos no son todos los posibles eventos adversos de BLINCYTO.

Contacte a su médico por consultas sobre los eventos adversos.

"En el caso de que surja algún inconveniente con el producto, el paciente puede completar el formulario incluido en la página web de ANMAT:

<https://www.argentina.gob.ar/anmat/farmacovigilancia/notificanos/pacientes> o llamar a ANMAT, al 0800-333-1234"

5. CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO

Las bolsas de infusión intravenosas (IV) que contienen BLINCYTO van a llegar en un envase especial.

- No abra el envase.
- No congele el envase.
- El envase que contiene BLINCYTO será abierto por su médico y será almacenado en heladera entre 2°C a 8°C por hasta 8 días.
- No tirar (descartar) BLINCYTO en la basura. Pregunte a su médico como deshacerse de los envases usados y de BLINCYTO, si ya no lo necesita.

6. INFORMACIÓN ADICIONAL

¿Qué contiene BLINCYTO?

Ingrediente activo: blinatumomab

Ingredientes inactivos: ácido cítrico monohidrato, clorhidrato de lisina, polisorbato 80, trehalosa dihidrato, hidróxido de sodio y agua para inyección estéril, sin conservantes.

RECORDATORIO

Este producto solo ha sido prescrito para su problema médico actual. No lo recomiende a otras personas.

MANTENER FUERA DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS.

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

ESPECIALIDAD MEDICINAL AUTORIZADA POR EL MINISTERIO DE SALUD.

CERTIFICADO N°: 59.079

Director Técnico: Ignacio Di Pietro, Farmacéutico

Importado y Distribuido por:

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

Elaboración y Acondicionamiento Primario:

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
State Road 31, Km 24.6
Juncos, PR 00777, Estados Unidos.

Fecha de Última Revisión: XXXXXXX

MG v6



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

Hoja Adicional de Firmas
Anexo

Número:

Referencia: INFO PACIENTE BLINCYTO

El documento fue importado por el sistema GEDO con un total de 5 pagina/s.

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.29 09:19:01 -03:00

Digitally signed by GESTION DOCUMENTAL
ELECTRONICA - GDE
Date: 2020.02.29 09:18:33 -03:00