

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**  
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO®**  
**BLINATUMOMAB**  
**LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA PERFUSIÓN 35 mcg Y**  
**SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Para inyección**

Liofilizado para concentrado para solución para perfusión 35 mcg y solución estabilizadora

**COMPOSICIÓN**

Cada empaque de BLINCYTO contiene 1 frasco ampolla de BLINCYTO y 1 frasco ampolla de Solución Estabilizadora IV.

BLINCYTO se suministra en un frasco ampolla de dosis única como polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril y sin conservantes para administración intravenosa.

Cada frasco ampolla de dosis única de BLINCYTO contiene:

(1) Blinatumomab 38,50 mcg

**De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

(1) Equivalente a 35,0 mcg (calculado a la concentración de proteína 55,00 mcg/mL)

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

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

Cada frasco ampolla de dosis única de la Solución Estabilizadora IV contiene:

**De acuerdo a la última fórmula aprobada en el registro sanitario**

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

**ACCIÓN TERAPÉUTICA**

Clase farmacológica: **Otros anticuerpos monoclonales y fármacos inmunoconjugados.**

Código ATC: **L01FX07**

**MODOS DE ACCIÓN (FARMACOLÓGICA Y/O TERAPÉUTICA) DEL MEDICAMENTO EN EL HOMBRE****FARMACOLOGÍA****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. Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR, por sus siglas en inglés) con el CD19 de las células B benignas y malignas. Blinatumomab media la formación de una sinapsis entre la célula T y la célula tumoral, la regulación positiva de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, lo que dan lugar a una lisis redirigida de células CD19+.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Farmacodinamia**

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

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

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron hasta un nivel inferior o igual a 10 células/microlitro durante el primer ciclo de tratamiento a dosis  $\geq 5$  mcg/m<sup>2</sup>/día o  $\geq 9$  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/m<sup>2</sup>/día y 1,5 mcg/m<sup>2</sup>/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- $\alpha$  e IFN- $\gamma$ , y los más elevados fueron aquellos de IL-6, IL-10 e IFN- $\gamma$ . Se observó una elevación transitoria de citocinas en los primeros 2 días posteriores al inicio de la perfusión de BLINCYTO. Los niveles elevados de citocinas volvieron a los valores basales en un plazo de entre 24 y 48 horas durante la perfusión. En ciclos de tratamiento posteriores, se produjo una elevación de las 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 durante un intervalo de dosis de 5 a 90 mcg/m<sup>2</sup>/día (aproximadamente equivalente a 9 mcg/día a 162 mcg/día) en los pacientes adultos. Después de la perfusión intravenosa continua, se alcanzó la concentración sérica en estado estacionario ( $C_{ss}$ ) en el plazo de un día y permaneció estable a través del tiempo. El incremento de los valores medios de la  $C_{ss}$  fue aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo analizado. A las dosis clínicas de 9 mcg/día y 28 mcg/día para el tratamiento de la LLA recidivante o refractaria, la  $C_{ss}$  media (DE) fue de 228 (356) pg/mL y de 616 (537) pg/mL, respectivamente. La farmacocinética de blinatumomab en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva y en pacientes adultos con LLA de precursores de células B en la fase de consolidación fue similar a la de los pacientes adultos con LLA recidivante o refractaria.

**Distribución**

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

**Metabolismo**

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

**Eliminación**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Poblaciones Específicas**

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

***Pacientes Pediátricos***

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

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

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

***Insuficiencia Renal***

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente 2 veces en los valores medios de aclaramiento de blinatumomab entre los pacientes con insuficiencia renal moderada ( $CrCL$  en el rango de  $30 \text{ mL/min}$  a  $59 \text{ mL/min}$ ,  $N = 49$ ) y una función renal normal ( $CrCL$  de más de  $90 \text{ mL/min}$ ,  $N = 674$ ). Sin embargo, se observó una alta variabilidad entre pacientes (%CV hasta 98,4%) y los valores de aclaramiento en los pacientes con insuficiencia renal estuvieron esencialmente dentro del rango observado en los pacientes con función renal normal. No existe información disponible de los pacientes con insuficiencia renal severa ( $CrCL$  de  $15 \text{ mL/min}$  a  $29 \text{ mL/min}$ ) o pacientes en hemodiálisis.

**Insuficiencia hepática**

**No se han realizado estudios farmacocinéticos formales del uso de blinatumomab en pacientes con insuficiencia hepática. El efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de blinatumomab se evaluó mediante un análisis farmacocinético poblacional en pacientes con disfunción hepática de leve a moderada en comparación con pacientes con una función hepática normal utilizando los criterios definidos por el grupo de trabajo sobre disfunción de órganos (Organ Dysfunction Working Group) del National Cancer Institute. No se observaron diferencias clínicamente significativas en el aclaramiento de blinatumomab entre pacientes con disfunción hepática leve y moderada y pacientes con una función hepática normal. No se ha estudiado el efecto de la insuficiencia hepática grave sobre la farmacocinética de blinatumomab**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Interacciones Medicamentosas**

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

**TOXICOLOGIA NO-CLINICA****Carcinogénesis, Mutagénesis y Falta de Fertilidad**

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

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de blinatumomab sobre la fertilidad. No se presentaron efectos adversos en los órganos reproductores de los ratones masculinos y femeninos en un estudio de 13 semanas de estudio de toxicidad de dosis repetidas con una molécula murino equivalente.

**ESTUDIOS CLÍNICOS****LLA de Precusores de células B EMR positiva****Estudio BLAST**

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 1. Datos demográficos y características iniciales en el 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)
Caucásica	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 primera RC	61 (71)
Pacientes en segunda RC	25 (29)
Nivel de EMR al inicio del estudio*, n (%)	
≥ 10%	7 (8)
≥ 1% y < 10%	34 (40)
≥ 0,1% y < 1%	45 (52)

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

La eficacia se basó en el logro de una EMR indetectable dentro de un ciclo de tratamiento con BLINCYTO y supervivencia libre de recaída hematológica (*RFS*, por sus siglas en inglés). El ensayo utilizado para evaluar la respuesta de EMR tuvo una sensibilidad de 0,01% para 6 pacientes y ≤ 0,005% para 80 pacientes. A nivel global, se logró una EMR no detectable en 70 pacientes (81,4%; IC del 95%: 71,6%; 89,0%). La mediana de *RFS* hematológica fue de 22,3 meses. La Tabla 2 muestra la respuesta de EMR y *RFS* hematológica por número de remisión.

**Tabla 2. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B y EMR positiva (Estudio BLAST)**

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

1. La respuesta completa de EMR se definió como la ausencia de EMR detectable confirmada en un ensayo con sensibilidad mínima de 0,01%.
2. La recaída se definió como recaída hematológica o extramedular, leucemia secundaria o muerte por cualquier causa. Incluye el tiempo posterior al trasplante; estimación de Kaplan-Meier.

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

**LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Estudio TOWER

Se comparó la eficacia de BLINCYTO con la quimioterapia estándar (SOC, por sus siglas en inglés) en un estudio aleatorizado, abierto y multicéntrico (Estudio TOWER) [NCT02013167]. Los pacientes elegibles tenían  $\geq 18$  años de edad con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria ( $> 5\%$  de blastocitos en médula ósea y refractaria al tratamiento de inducción primario o refractaria al último tratamiento, primera recaída no tratada con una duración de la primera remisión  $< 12$  meses, segunda recaída o posterior no tratada, o recaída en cualquier momento después del trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas [*alloHSCT*, por sus siglas en inglés]). BLINCYTO se administró con dosis de 9 mcg/día los Días 1 a 7 y 28 mcg/día en los Días 8 a 28 para el Ciclo 1, y 28 mcg/día en los Días 1 a 28 para los Ciclos 2 a 5 en ciclos de 42 días, y en ciclos de 84 días para los Ciclos 6 a 9. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis. La quimioterapia SOC incluyó fludarabina, arabinósido de citarabina y factor estimulante de colonias de granulocitos (FLAG); dosis altas de arabinósido de citarabina (HiDAC); combinación basada en alta dosis de metotrexato (HDMTX); o regímenes basados en clofarabina/clofarabina.

Hubo 405 pacientes aleatorizados en una proporción de 2:1 para recibir BLINCYTO o quimioterapia SOC seleccionada por el investigador. La aleatorización se estratificó por edad ( $< 35$  años vs.  $\geq 35$  años de edad), tratamiento de rescate previo (sí vs. no) y *alloHSCT* previo (sí vs. no), según lo evaluado al momento del consentimiento. Los datos demográficos y las características iniciales presentaron un equilibrio adecuado entre los dos grupos (ver Tabla 3).

**Tabla 3. Datos demográficos y características iniciales en el Estudio TOWER**

Características	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 134)
Edad		
Mediana, años (mín., máx.)	37 (18; 80)	37 (18; 78)
$< 35$ años, n (%)	124 (46)	60 (45)
$\geq 35$ años, n (%)	147 (54)	74 (55)
$\geq 65$ años, n (%)	33 (12)	15 (11)
$\geq 75$ años, n (%)	10 (4)	2 (2)
Hombres, n (%)	162 (60)	77 (58)
Raza, n (%)		
Indígena Americano o Nativo de Alaska	4 (2)	1 (1)
Asiática	19 (7)	9 (7)
Negros (o Afroamericanos)	5 (2)	3 (2)
Múltiples	2 (1)	0
Nativa de Hawái u Otra Isla del Pacífico	1 (0)	1 (1)
Otra	12 (4)	8 (6)
Caucásica	228 (84)	112 (84)
Tratamiento de rescate previo	171 (63)	70 (52)
<i>alloHSCT</i> <sup>1</sup> previo	94 (35)	46 (34)
Estado del Grupo Cooperativo del Este - n (%)		
0	96 (35)	52 (39)
1	134 (49)	61 (46)
2	41 (15)	20 (15)
Desconocida	0	1 (1)
Refractaria al tratamiento de rescate - n (%)		
Sí	87 (32)	34 (25)
No	182 (67)	99 (74)
Desconocida	2 (1)	1 (1)
Máximo de blastocitos de la médula ósea centrales/locales - n (%)		
$\leq 5\%$	0	0

FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA

Características	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 134)
> 5 a < 10%	9 (3)	7 (5)
10 a < 50%	60 (22)	23 (17)
≥ 50%	201 (74)	104 (78)
Desconocida	1 (0)	0

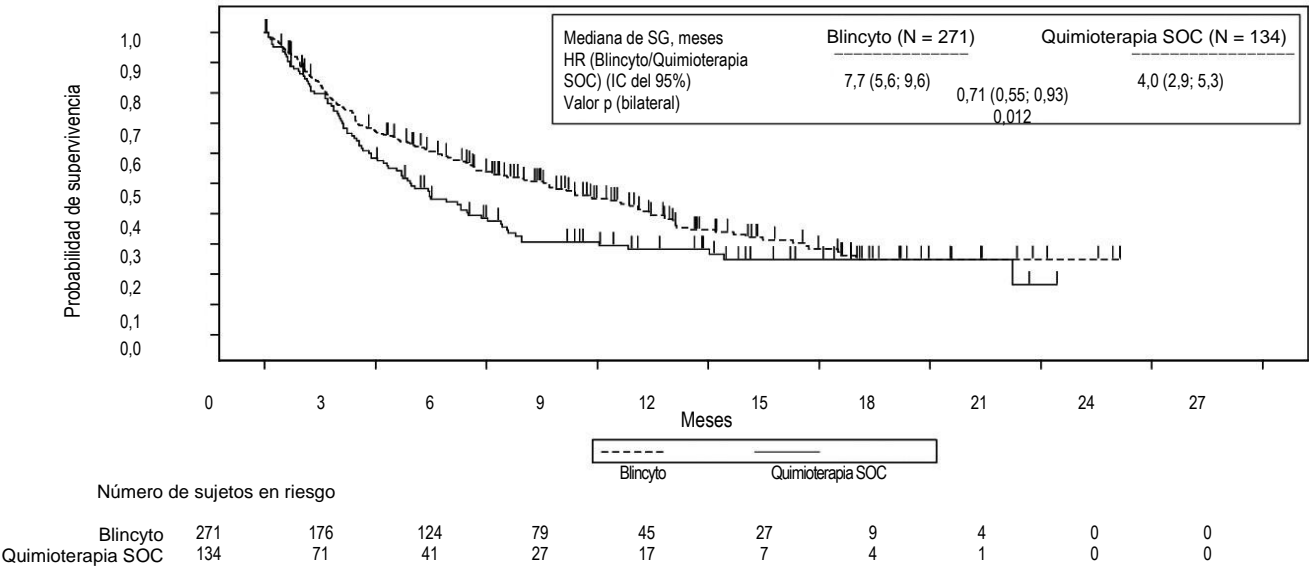
<sup>1</sup> alloHSCT = trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

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

La determinación de la eficacia se basó en la supervivencia global (SG). El estudio demostró una mejoría estadísticamente significativa en la SG de pacientes tratados con BLINCYTO en comparación con quimioterapia SOC.

Ver la Figura 1 y la Tabla 4 a continuación para conocer los resultados de eficacia provenientes del Estudio TOWER.

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



Los sujetos censurados se indican por la Barra Vertical I.

GRH0358 v1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 4. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B Cromosoma Filadelfia Negativo Recidivante o Refractaria (Estudio TOWER)**

	BLINCYTO (N = 271)	Quimioterapia SOC (N = 134)
Supervivencia 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 [IC del 95%] <sup>1</sup>	0,71 [0,55; 0,93]	
Valor p <sup>2</sup>	0,012	
Respuesta Global		
CR <sup>4</sup> /CRh <sup>5</sup> , n (%) [IC del 95%]	115 (42) [37; 49]	27 (20) [14; 28]
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	22 [13; 31]	
Valor p <sup>3</sup>	< 0,001	
CR, n (%) [IC del 95%]	91 (34) [28; 40]	21 (16) [10; 23]
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	18 [10; 26]	
Valor p <sup>3</sup>	< 0,001	
Respuesta EMR <sup>6</sup> para CR/CRh <sup>*</sup>		
n1/n2 (%) <sup>7</sup> [IC del 95%]	73/115 (64) [54; 72]	14/27 (52) [32; 71]

1. Basado en el modelo estratificado de Cox.

2. El valor p se obtuvo mediante una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

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

4. La RC (remisión completa) se definió como ≤ 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas > 100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] > 1.000/microlitro).

5. La CRh<sup>\*</sup> (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como ≤ 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas > 50.000/microlitro, y RAN > 500/microlitro).

6. La respuesta de EMR se definió mediante PCR o citometría de flujo < 1 x 10<sup>-4</sup> (0,01%).

7. n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y CR/CRh<sup>\*</sup>; n2: número de pacientes que alcanzaron CR/CRh<sup>\*</sup> y tuvieron una evaluación posterior a la inicial.

### Estudio MT103-211

El Estudio MT103-211 [NCT01466179] fue un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo. Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años con LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo recidivante o refractaria (en recaída con una duración de la primera remisión de ≤ 12 meses en el primer tratamiento de rescate, o refractaria o en recaída después de un primer tratamiento de rescate, o en recaída dentro de los siguientes 12 meses tras un *HSCT* alogénico, y presentaron ≥ 10% de blastocitos en médula ósea).

BLINCYTO se administró como perfusión intravenosa continua. Se determinó que la dosis recomendada para este estudio fuera de 9 mcg/día los Días 1 a 7, de 28 mcg/día los Días 8 a 28 para el Ciclo 1, y de 28 mcg/día los Días 1 a 28 para los ciclos posteriores. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis. La población tratada incluyó 185 pacientes que recibieron, al menos, una perfusión de BLINCYTO; la mediana del número de ciclos de tratamiento fue dos (rango: 1 a 5). Los pacientes que respondieron a BLINCYTO, pero después recayeron, tuvieron la opción de ser tratados nuevamente con BLINCYTO. Entre los pacientes tratados, la mediana de edad fue 39 años, (rango: 18 a 79 años), 63 de los 185 (34,1%) habían sido sometidos a un *HSCT* antes de recibir BLINCYTO, y 32 de los 185 (17,3%) habían recibido más de 2 tratamientos de rescate previos.

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (CR), la duración de la CR y la proporción de pacientes con CR/CR con EMR negativa y con recuperación hematológica parcial (CR/CRh<sup>\*</sup>) dentro de los 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. La Tabla 5 muestra los resultados de eficacia provenientes de este estudio. La tasa de *HSCT* entre aquellos que alcanzaron una CR/CRh<sup>\*</sup> fue del 39% (30 de 77).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 5. Resultados de Eficacia en Pacientes  $\geq 18$  Años de Edad con LLA de Precursores Células B Cromosoma Filadelfia Negativo Recidivante o Refractaria (Estudio MT103-211)**

	N = 185		
	CR <sup>1</sup>	CRh* <sup>2</sup>	CR/CRh*
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]
<b>Respuesta de EMR<sup>3</sup></b>			
n1/n2 (%) <sup>4</sup>	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]
<b>DOR/RFS<sup>5</sup></b>			
Mediana (meses) (rango)	6,7 (0,46-16,5)	5,0 (0,13-8,8)	5,9 (0,13-16,5)

- La RC (remisión completa) se definió como  $\leq 5\%$  de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas  $> 100.000/\text{microlitro}$  y recuento absoluto de neutrófilos [RAN]  $> 1.000/\text{microlitro}$ ).
- La CRh\* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como  $\leq 5\%$  de blastocitos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad y recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas  $> 50.000/\text{microlitro}$ , y RAN  $> 500/\text{microlitro}$ ).
- La EMR (enfermedad residual mínima) se definió mediante PCR  $< 1 \times 10^{-4}$  (0,01%).
- n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y el estado de remisión respectivo; n2: número de pacientes que alcanzaron el estado de remisión respectivo. Seis pacientes que respondieron a la CR/CRh\* con datos faltantes de EMR fueron considerados como pacientes sin respuesta de EMR.
- La DOR (duración de la respuesta)/RFS (supervivencia libre de recaídas) se definió como el tiempo transcurrido desde la primera respuesta de CR o CRh\* hasta la recaída o muerte, lo que ocurra primero. La recaída se definió como una recaída hematológica (nivel de blastocitos en la médula ósea mayor al 5% después de la CR) o una recaída extramedular.

### Estudio ALCANTARA

La eficacia de Blincyto para el tratamiento de la LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia positivo se evaluó en un estudio abierto, multicéntrico y de grupo único (Estudio ALCANTARA) [NCT02000427]. Los pacientes elegibles tenían  $\geq 18$  años y LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia positivo recidivante o refractaria a por lo menos un inhibidor de las tirosina cinasas (*TKI*, del inglés tyrosine kinase inhibitor) de segunda generación o posterior, o intolerante a un *TKI* de segunda generación, e intolerante o refractaria a mesilato de imatinib.

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

La población tratada incluyó 45 pacientes que recibieron, al menos, una perfusión de BLINCYTO; la mediana del número de ciclos de tratamiento fue 2 (rango: 1 a 5). Los datos demográficos y las características iniciales se muestran en la Tabla 6.

**Tabla 6. Datos Demográficos y Características Iniciales en el Estudio ALCANTARA**

Características	BLINCYTO (N = 45)
Edad	
Mediana, años (mín., máx.)	55 (23; 78)
$\geq 65$ años y $< 75$ años, n (%)	10 (22)
$\geq 75$ años, n (%)	2 (4)
Hombres, n (%)	24 (53)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (2)
Negros (o Afroamericanos)	3 (7)
Otra	2 (4)
Caucásica	39 (87)
Antecedentes de Enfermedad	
Tratamiento con <i>TKI</i> previo <sup>1</sup> , n (%)	
1	7 (16)
2	21 (47)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Características	BLINCYTO (N = 45)
≥ 3	17 (38)
Tratamiento de rescate previo	31 (62)
<i>alloHSCt</i> <sup>2</sup> previo	20 (44)
Blastocitos en la médula ósea <sup>3</sup>	
≥ 50% a < 75%	6 (13)
≥ 75%	28 (62)

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

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

3. Evaluado de forma central

La eficacia se basó en la tasa de remisión completa (CR), la duración de la CR y la proporción de pacientes con CR/CRh con EMR negativa y con recuperación hematológica parcial (CR/CRh\*) dentro de los 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. La Tabla 7 muestra los resultados de eficacia provenientes del Estudio ALCANTARA. Cinco de los 16 pacientes que respondieron (31%) se sometieron a un *HSCt* alogénico en CR/CRh\* inducida con BLINCYTO. Hubo 10 pacientes con mutación T315I documentada; 4 alcanzaron una CR dentro de 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO.

**Tabla 7. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B Cromosoma Filadelfia Positivo Recidivante o Refractaria (Estudio ALCANTARA)**

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

1. La RC (remisión completa) se definió como ≤ 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad y con recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas > 100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] > 1.000/microlitro).

2. La CRh\* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como ≤ 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas > 50.000/microlitro, y RAN > 500/microlitro).

3. La EMR se definió mediante PCR < 1 × 10<sup>-4</sup> (0,01%).

4. n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y el estado de remisión respectivo; n2: número de pacientes que alcanzaron el estado de remisión respectivo. Seis pacientes que respondieron a la CR/CRh\* con datos faltantes de EMR fueron considerados como pacientes sin respuesta de EMR.

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

6. NE = No estimable

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Estudio MT103-205

El estudio MT103-205 [NCT01471782] fue un estudio abierto, multicéntrico, de un solo grupo en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B recurrente o refractaria (segunda recaída o posterior de médula ósea, cualquier recaída de médula después de *HSCT* alogénico o refractaria a otros tratamientos, y > 25% de blastocitos en la médula ósea). BLINCYTO se administró a una dosis de 5 µg/m<sup>2</sup>/día en los Días 1 al 7 y de 15 µg/m<sup>2</sup>/día en los Días 8 al 28 durante el Ciclo 1, y a una dosis de 15 µg/m<sup>2</sup>/día en los Días 1 al 28 durante los ciclos posteriores. En caso de eventos adversos, fue posible ajustar la dosis. Los pacientes que respondieron a BLINCYTO, pero después recayeron, tuvieron la opción de ser tratados nuevamente con BLINCYTO.

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

Veintitrés de los 70 (32,9%) pacientes alcanzaron una CR/CRh\* durante los primeros 2 ciclos de tratamiento, con 17 de 23 (73,9%) instancias ocurridas dentro del Ciclo 1 del tratamiento. Consulte la Tabla 8 para conocer los resultados de eficacia del estudio. La tasa de *HSCT* entre aquellos que alcanzaron una CR/CRh\* fue del 48% (11 de 23).

**Tabla 8. Resultados de Eficacia en Pacientes < 18 Años de Edad con LLA de Precursores de Células B Recidivante o Refractaria (Estudio MT103-205)**

	N = 70		
	CR <sup>1</sup>	CRh* <sup>2</sup>	CR/CRh*
n (%)	12 (17,1)	11 (15,7)	23 (32,9)
[IC del 95%]	[9,2; 28,0]	[8,1; 26,4]	[22,1; 45,1]
<b>Respuesta de EMR<sup>3</sup></b>			
n1/n2 (%) <sup>4</sup>	6/12 (50,0)	4/11 (36,4)	10/23 (43,5)
[IC del 95%]	[21,1; 78,9]	[10,9; 69,2]	[23,2; 65,5]
<b>DOR/RFS<sup>5</sup></b>			
Mediana (meses) (rango)	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 ≤ 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de blastocitos circulantes ni enfermedad extramedular, y recuperación total del recuento celular sanguíneo periférico (plaquetas > 100.000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] > 1.000/microlitro).

2. La CRh\* (remisión completa con recuperación hematológica parcial) se definió como ≤ 5% de blastocitos en la médula ósea, sin evidencia de blastocitos circulantes o enfermedad extramedular y recuperación parcial de conteos sanguíneos periféricos (plaquetas > 50.000/microlitro y RAN > 500/microlitro).

3. La respuesta de EMR se definió mediante PCR o citometría de flujo < 1 x 10<sup>-4</sup> (0,01%).

4. n1: número de pacientes que alcanzaron la respuesta de EMR y el estado de remisión respectivo; n2: número de pacientes que alcanzaron el estado de remisión respectivo. Un paciente que respondió a la CR/CRh\* con datos faltantes de EMR fue considerado como paciente sin respuesta de EMR.

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

**LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo en fase de consolidación**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Estudio E1910

La eficacia de BLINCYTO se evaluó en un estudio controlado y aleatorizado en pacientes adultos con LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo diagnosticada recientemente (Estudio E1910) [NCT02003222]. Los pacientes elegibles en remisión hematológica completa (CR) o CR con recuperación incompleta de los recuentos sanguíneos periféricos (CRi), seguido de inducción e intensificación de quimioterapia, fueron aleatorizados en una relación de 1:1 para recibir un régimen de consolidación compuesto de múltiples ciclos de monoterapia de BLINCYTO, además de múltiples ciclos de quimioterapia intensiva (grupo de BLINCYTO) o de una quimioterapia intensiva sola (grupo de quimioterapia). La aleatorización se estratificó por edad (< 55 años frente a ≥ 55 años), estado de CD20, uso de rituximab e intención de recibir un trasplante alogénico de células madre (*HSCT*).

El tratamiento posterior a la remisión consistió en un régimen de quimioterapia similar a BFM adaptado del ensayo clínico E2993/UKALLXII. Los pacientes aleatorizados al grupo de BLINCYTO recibirían 2 ciclos de BLINCYTO, seguido de 3 ciclos de quimioterapia de consolidación; posteriormente, recibirían un tercer ciclo de BLINCYTO, seguido de un cuarto ciclo de quimioterapia y un cuarto ciclo de BLINCYTO (8 ciclos en total). Se administró BLINCYTO como perfusión intravenosa continua de 28 mcg/día en los Días 1-28. Los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia del estudio recibirían 4 ciclos de quimioterapia sola (4 ciclos en total). Los pacientes en el grupo de BLINCYTO podían someterse a un *HSCT* después de 1 a 2 ciclos de BLINCYTO y hasta 2 ciclos de quimioterapia de consolidación, y los pacientes aleatorizados al grupo de quimioterapia podían someterse a un *HSCT* después de la intensificación y hasta 3 ciclos de quimioterapia de consolidación. Todos los pacientes que completaron la consolidación, pero que no se sometieron a *HSCT*, recibieron tratamiento de mantenimiento durante 2 años y medio a partir del inicio de la intensificación.

Los datos demográficos y las características iniciales se muestran en la Tabla 9.

**Tabla 9. Datos Demográficos y Características Iniciales del Estudio E1910**

Características	Consolidación que Consiste en	
	Ciclos de BLINCYTO + Ciclos de Quimioterapia (n = 112)	Ciclos de Quimioterapia Sola (n = 112)
Edad		
Mediana, años (mín., máx.)	52 (31; 69)	50 (30; 70)
Hombres, n (%)	55 (49)	56 (50)
Raza, n (%)		
Indígena Americano o Nativo de Alaska	2 (2)	1 (1)
Asiática	3 (3)	2 (2)
Negros (o Afroamericanos)	9 (8)	4 (4)
Nativa de Hawái u Otra Isla del Pacífico	1 (1)	0
Caucásica	87 (78)	89 (79)
No informada	5 (4)	6 (5)
Desconocida	5 (4)	10 (9)
Etnia, n (%)		
Hispana o Latina	13 (12)	10 (9)
No Hispana o Latina	95 (85)	95 (85)
No informada	1 (1)	2 (2)
Desconocida	3 (3)	5 (4)
Factores de estratificación, n (%)		
Edad < 55 años en el momento de la aleatorización	65 (58)	65 (58)
CD20 positivo	45 (40)	46 (41)
Uso de rituximab	33 (29)	36 (32)
Trasplante de células madre alogénico planificado <sup>a</sup>	36 (32)	35 (31)

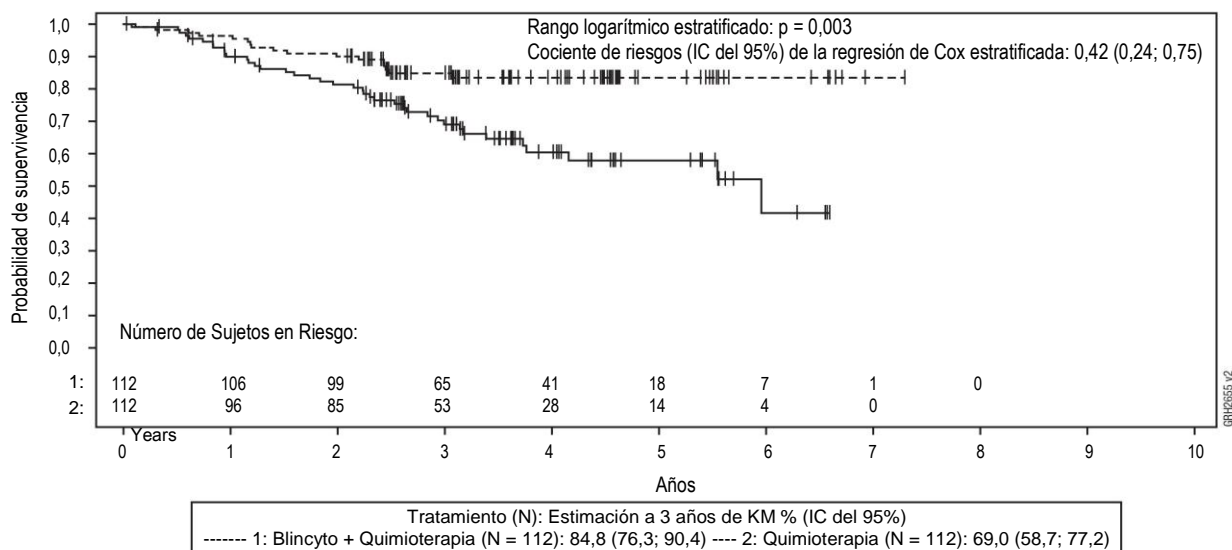
**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Características	Consolidación que Consiste en	
	Ciclos de BLINCYTO + Ciclos de Quimioterapia (n = 112)	Ciclos de Quimioterapia Sola (n = 112)

<sup>a</sup> SCT alogénico = trasplante alogénico de células madre.

La eficacia se estableció con base en la supervivencia global (SG). Los resultados con una mediana de seguimiento de 3,6 años se muestran en la Figura 2 y en la Tabla 10.

**Figura 2. Kaplan-Meier de supervivencia global en el Estudio E1910**



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

**Tabla 10. Supervivencia Global en el Estudio E1910**

	BLINCYTO + Quimioterapia	Quimioterapia
Número de pacientes	112	112
<b>Supervivencia Global</b>		
Estimación a 3 años de KM % (IC del 95%)	84,8 [76,3; 90,4]	69,0 [58,7; 77,2]
Cociente de riesgo [IC del 95%] <sup>a</sup>	0,42 [0,24; 0,75]	
Valor p <sup>b</sup>	0,003	

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

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

<sup>b</sup> El valor p se obtuvo mediante una prueba de rangos logarítmicos estratificada.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Estudio 20120215

Se evaluó la eficacia de BLINCYTO en comparación con la quimioterapia de consolidación en un estudio aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico (Estudio 20120215) (NCT02393859). Los pacientes elegibles tenían de 28 días a 18 años de edad y tenían LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo de alto riesgo en primera recaída con < 25% de blastocitos en la médula ósea después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación. Los pacientes fueron asignados aleatoriamente en una relación de 1:1 para recibir BLINCYTO o quimioterapia de combinación intensiva IntReALLHR2010 HC3 como el tercer ciclo de consolidación. Los pacientes en el grupo de BLINCYTO recibieron un ciclo de BLINCYTO como una perfusión intravenosa continua de 15 mcg/m<sup>2</sup>/día durante 4 semanas (la dosis diaria máxima no debía exceder los 28 mcg/día). La aleatorización se estratificó por edad, estado de enfermedad mínima residual determinado al final de la inducción con base en la evaluación local y estado de la médula ósea determinado al final del segundo bloque de la quimioterapia de consolidación. Los pacientes debían continuar con *H SCT* después de este ciclo de consolidación.

Hubo 54 pacientes aleatorizados al grupo de BLINCYTO y 57 al grupo de quimioterapia. Los datos demográficos y las características iniciales se muestran en la Tabla 11.

**Tabla 11. Datos Demográficos y Características Iniciales en el Estudio 20120215**

Características	Ciclo 3 de Consolidación	
	BLINCYTO (N = 54)	Quimioterapia (N = 57)
Edad, n (%)		
Mediana, (rango)	6 (1; 17)	5 (1; 17)
< 1 año	0	0
1 a 9 años	39 (72)	41 (72)
≥ 10 a 18 años	15 (28)	16 (28)
Hombres, n (%)	30 (56)	23 (40)
Raza, n (%)		
Indígena Americana o Nativa de Alaska	0	0
Asiática	1 (2)	3 (5)
Negra (o Afroamericana)	0	3 (5)
Nativa de Hawái u Otra Isla del Pacífico	0	0
Otra	3 (6)	5 (9)
Caucásica	50 (93)	46 (81)
Citomorfología en la aleatorización, n (%)		
Blastocitos < 5%	54 (100)	54 (95)
Blastocitos ≥ 5% y < 25%	0	2 (4)
Blastocitos ≥ 25%	0	0
No evaluable	0	1 (2)
Valor de PCR de la EMR en el momento de la aleatorización, n (%)		
≥ 10 <sup>-3</sup>	11 (20)	16 (28)
< 10 <sup>-3</sup> y ≥ 10 <sup>-4</sup>	15 (28)	6 (11)
< 10 <sup>-4</sup>	20 (37)	23 (40)
Desconocida	8 (15)	12 (21)
Tiempo desde el primer diagnóstico hasta la recaída (meses), n (%)		
< 18 meses	19 (35)	22 (39)
≥ 18 meses y ≤ 30 meses	32 (59)	31 (54)
> 30 meses	3 (6)	4 (7)

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

La eficacia se estableció con base en la supervivencia global (SG) y la supervivencia libre de recaídas (RFS). Ver la Figura 3, la Figura 4 y la Tabla 12 para consultar los resultados de SG y RFS del Estudio 20120215.

**Tabla 12. Resultados de Eficacia en Pacientes Pediátricos con LLA de Precursores de Células B de Alto Riesgo en su Primera Recaída (Estudio 20120215)**

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

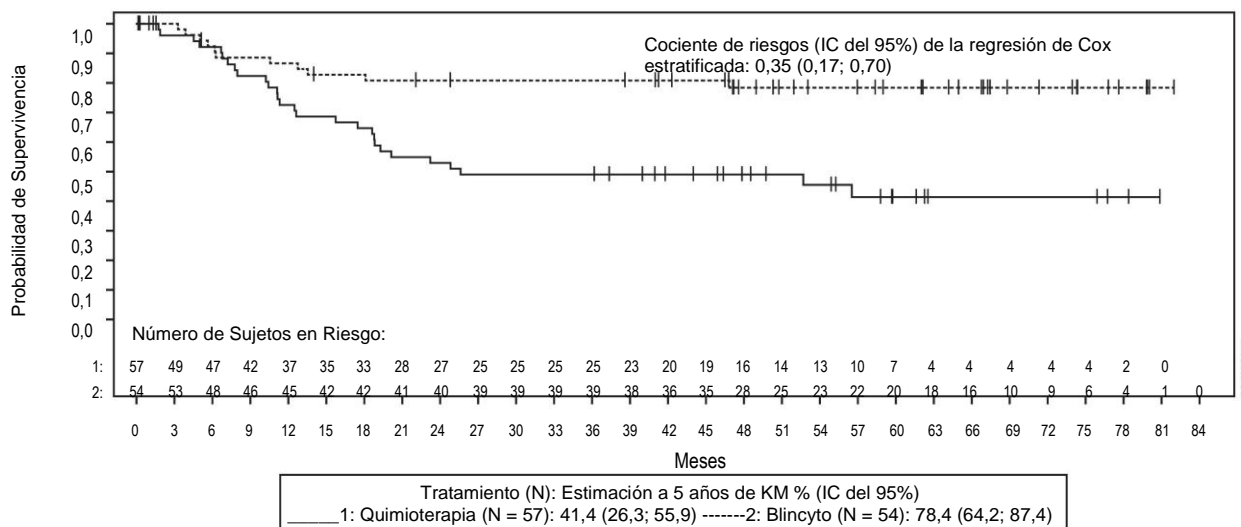
NE = no estimable. IC = intervalo de confianza.

<sup>a</sup> Los meses se calcularon como los días a partir de la fecha de la aleatorización hasta la fecha del evento o de censura, divididos por 30,5.

<sup>b</sup> Las estimaciones del cociente de riesgo se obtienen de un modelo de riesgo proporcional de Cox.

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

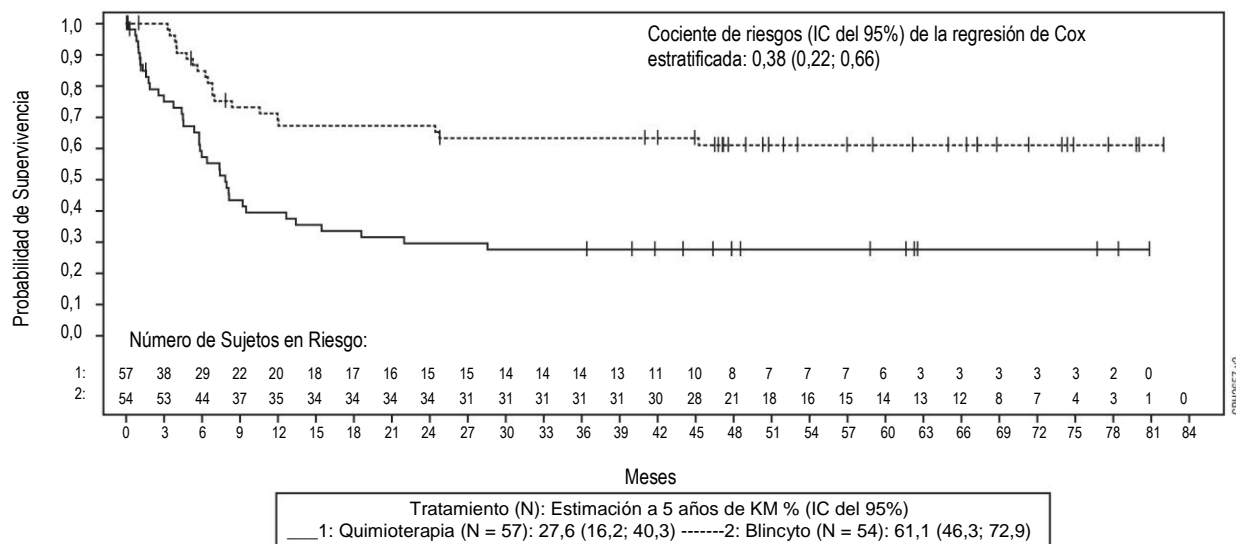
**Figura 3. Kaplan-Meier para la Supervivencia Global (Estudio 20120215)**



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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Figura 4. Kaplan-Meier para la supervivencia libre de recaídas (Estudio 20120215)



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

## INDICACIONES

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

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con CD19 positivo, con enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual al 0,1%, en la primera o segunda remisión completa, en pacientes adultos y pacientes pediátricos de un mes de edad y mayores.

### **Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precursores de células B Recidivante o Refractaria**

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con CD19 positivo recidivante o refractaria en pacientes adultos y pacientes pediátricos de un mes de edad y mayores.

### **LLA de Precursores de células B en Fase de Consolidación**

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

## CONTRAINDICACIONES

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**  
**ADVERTENCIAS Y PRECAUCIONES**

**Trazabilidad**

**Con objeto de mejorar la trazabilidad de los medicamentos biológicos, el nombre y el número de lote del medicamento administrado deben estar claramente registrados.**

**Síndrome de Liberación de Citoquinas**

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS, por sus siglas en inglés), el cual puede ser potencialmente mortal o fatal, ocurrió en pacientes que recibían BLINCYTO. El tiempo medio hasta la aparición de CRS fue de 2 días después del inicio de la perfusión y el tiempo medio para la resolución de CRS fue de 5 días entre los casos que se resolvieron. Las manifestaciones de CRS incluyen fiebre, dolor de cabeza, náuseas, astenia, hipotensión, incremento de la alanina-aminotransferasa (ALT), incremento de la aspartato-aminotransferasa (AST), incremento en la bilirrubina total y coagulación intravascular diseminada (CID). Las manifestaciones de CRS después del tratamiento con BLINCYTO se traslapan con las reacciones relacionadas a la perfusión, el síndrome de fuga capilar (CLS, *por sus siglas en inglés*) y la histiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación de macrófagos (MAS, *por sus siglas en inglés*). Usando todos estos términos para definir el CRS en ensayos clínicos de BLINCYTO, se reportó CRS en 15% de los pacientes con LLA recidivante o refractaria, en 7% de los pacientes con LLA EMR positiva y en 16% de los pacientes que recibieron ciclos de BLINCYTO en la fase de consolidación del tratamiento (*ver Experiencia en Ensayos Clínicos*).

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

**Toxicidades Neurológicas, incluido el síndrome de neurotoxicidad asociada a células inmunoefectoras**

BLINCYTO puede causar toxicidad neurológica grave o potencialmente mortal, incluido el ICANS (*ver Experiencia en ensayos clínicos*).

La incidencia de toxicidades neurológicas en estudios clínicos fue de aproximadamente el 65% (*ver Experiencia en ensayos clínicos*). Entre los pacientes que experimentaron un evento de toxicidad neurológica, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento estuvo dentro de las primeras 2 semanas del tratamiento con BLINCYTO. Las manifestaciones más comunes ( $\geq 10\%$ ) de toxicidad neurológica fueron dolor de cabeza y temblores; el perfil de toxicidad neurológica varió según el grupo etario (*ver Uso Pediátrico y Uso Geriátrico*). Se observaron toxicidades neurológicas de Grado 3 o superiores tras el inicio de la administración de BLINCYTO en aproximadamente el 13% de los pacientes que incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y trastornos de coordinación y equilibrio. Las manifestaciones de toxicidad neurológica incluyeron trastornos de los nervios craneales. La mayoría de las toxicidades neurológicas se resolvieron después de la interrupción del tratamiento con BLINCYTO, pero algunas dieron como resultado la interrupción del tratamiento.

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Existe experiencia limitada con BLINCYTO en los pacientes con LLA activa en el sistema nervioso central (CNS, por sus siglas en inglés) o con antecedentes de eventos neurológicos. Los pacientes con antecedentes o presencia de patología clínicamente relevante en el CNS fueron excluidos de los estudios clínicos. Los pacientes con síndrome de Down a partir de los 10 años de edad pueden tener un riesgo mayor de convulsiones durante el tratamiento con BLINCYTO.

Monitorear a los pacientes tratados con BLINCYTO para detectar signos y síntomas de toxicidad neurológica, incluido el ICANS. Aconseje a los pacientes ambulatorios con BLINCYTO que contacten con su profesional de la salud si desarrollan signos o síntomas de toxicidades neurológicas. Interrumpa o suspenda BLINCYTO según lo recomendado [ver *Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas*].

### **Infecciones**

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

### **Síndrome de Lisis Tumoral**

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

### **Neutropenia y Neutropenia Febril**

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

### **Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas**

Debido al potencial de eventos neurológicos, incluidas las convulsiones y el ICANS, los pacientes que reciben BLINCYTO corren el riesgo de perder el conocimiento [ver *Toxicidades Neurológicas*]. Aconsejar a los pacientes que se abstengan de conducir y participar en tareas peligrosas o actividades tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa mientras reciben BLINCYTO.

### **Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

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

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

### **Pancreatitis**

Se ha reportado pancreatitis fatal en los pacientes tratados con BLINCYTO en combinación con dexametasona en los estudios clínicos y en la etapa posterior a la comercialización [ver *Experiencia Post-Comercialización*].

Evaluar a los pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El tratamiento de la pancreatitis puede requerir la interrupción ya sea temporal o permanente de BLINCYTO y dexametasona [ver *Modificaciones de Dosis por Reacciones Adversas*].

### **Leucoencefalopatía**

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

### **Errores de Preparación y Administración**

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

**Debido al potencial de leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), los pacientes deben ser controlados para detectar signos y síntomas. En caso de sospecha de algún acontecimiento, se debe considerar consultar con un neurólogo realizar una resonancia magnética cerebral y una exploración del líquido cefalorraquídeo (LCR).**

### **Recaída a CD19 negativo**

**Se ha notificado LLA de precursores de células B con CD19 negativo en pacientes en recaída que reciben BLINCYTO. Se debe prestar especial atención a la evaluación de la expresión de CD19 durante el análisis de la médula ósea.**

### **Cambio de linaje de la LLA a leucemia mieloide aguda (LMA)**

**Rara vez se ha notificado un cambio de linaje de LLA a LMA en pacientes en recaída que reciben BLINCYTO, incluidos aquellos sin ninguna anomalía inmunofenotípica y/o citogenética en el diagnóstico inicial. Se debe monitorizar a todos los pacientes en recaída para controlar la presencia de LMA.**

### **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.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos Debido al Conservante Alcohol Bencílico**

Se han informado reacciones adversas graves, incluidas reacciones fatales y el "síndrome de jadeo", en recién nacidos con un peso muy bajo al nacer (VLBW, por sus siglas en inglés) de menos de 1500 g y en recién nacidos prematuros nacidos antes de término (niños pequeños nacidos antes de la semana 34 de gestación) que recibieron medicamentos intravenosos que contenían alcohol bencílico como conservante. Los recién nacidos prematuros con un VLBW pueden ser más susceptibles a presentar estas reacciones, ya que podrían tener más dificultad para metabolizar el alcohol bencílico [ver *Uso en Poblaciones Específicas*].

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

Monitoree a los pacientes recién nacidos que reciban BLINCYTO (con conservantes) para detectar la aparición o el empeoramiento de acidosis metabólica. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves en recién nacidos. La bolsa de 7 días de BLINCYTO (con conservantes) perfusión contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL [ver *Uso Pediátrico*].

**Toxicidad Embrionofetal**

Basándose en su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas. Asesorar a las mujeres embarazadas sobre el riesgo potencial para el feto. Aconsejar a las mujeres en edad fértil que usen métodos anticonceptivos eficaces durante el tratamiento con BLINCYTO y por 48 horas después de la última dosis (ver *Embarazo y Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo*).

**INTERACCIONES MEDICAMENTOSAS**

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

**USO EN POBLACIONES ESPECÍFICAS**

**Mujeres en edad fértil/anticonceptivos**

**Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y al menos 48 horas después del tratamiento con blinatumomab**

**Embarazo**

*Resumen de Riesgos*

Basándose en su mecanismo de acción, BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a una mujer embarazada (ver *Mecanismo de Acción*). No existen datos disponibles acerca del uso de BLINCYTO en mujeres embarazadas para evaluar el riesgo asociado al medicamento. En estudios de reproducción animal, una molécula murina equivalente administrada a ratones gestantes cruzó la barrera placentaria [ver *Datos*].

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

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

En la población estadounidense general, el riesgo por antecedentes estimado de los principales defectos de nacimiento y el aborto espontáneo en embarazos reconocidos a nivel clínico es de entre el 2% y el 4% y del 15% al 20%, respectivamente.

#### *Consideraciones Clínicas*

Reacciones Adversas Fetales/Neonatales: Debido al potencial de linfocitopenia de linfocitos B en lactantes después de la exposición a BLINCYTO en el útero, los linfocitos B del infante deben ser monitoreados antes de iniciar la vacunación con virus vivos (*ver 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 en lactantes alimentados con leche materna que conlleva BLINCYTO, incluyendo linfocitopenia de células B, se debe aconsejar a las pacientes no amamantar durante el tratamiento con BLINCYTO y 48 horas después de la última dosis.

#### **Mujeres y Hombres con Potencial Reproductivo**

BLINCYTO puede causar daño fetal cuando se administra a mujeres embarazadas (*ver Embarazo*).

##### *Pruebas de Embarazo*

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

##### *Anticoncepción*

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

#### **Uso Pediátrico**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

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

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de la leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con CD19 positivo en primera o segunda remisión completa con una enfermedad mínima residual (EMR) mayor o igual que el 0,1% ha sido establecida en pacientes pediátricos de un mes y mayores. El uso de BLINCYTO está respaldado por evidencia de dos estudios controlados aleatorizados (Estudio AALL1331 NCT02101853 y Estudio 20120215) en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en su primera recaída. En ambos estudios se incluyeron pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con EMR positiva. Los estudios incluyeron pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO en los siguientes grupos etarios: 6 lactantes (desde 1 mes hasta menos de 2 años), 165 niños (desde 2 años hasta menos de 12 años) y 70 adolescentes (12 años hasta menos de 17 años). En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO fueron de tipos similares a aquellas observadas en pacientes adultos con LLA con EMR positiva (*ver Experiencia en ensayos clínicos*), y no se observaron diferencias en la seguridad entre los diferentes subgrupos etarios de pacientes pediátricos.

LLA de Precursores de células B Recidivante o Refractaria

La seguridad y eficacia de BLINCYTO ha sido establecida en pacientes pediátricos de un mes de edad o mayores 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.

En general, las reacciones adversas en los pacientes pediátricos con LLA recidivante o refractaria tratados con BLINCYTO fueron similares en tipo a aquellas observadas en los pacientes adultos con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria (*ver Experiencia en ensayos clínicos*). Las reacciones adversas que se observaron con mayor frecuencia ( $\geq 10\%$  de diferencia) en la población pediátrica en comparación con la población adulta fueron pirexia (80% vs. 61%), hipertensión (26% vs. 8%), anemia (41% vs. 24%), reacción relacionada con la perfusión (49% vs. 34%), trombocitopenia (34% vs. 21%), leucopenia (24% vs. 11%) y aumento de peso (17% vs. 6%).

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

LLA de Precursores de células B en Fase de Consolidación

Se establecieron la seguridad y la eficacia de BLINCYTO para el tratamiento de la LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo en la fase de consolidación en pacientes pediátricos de un mes de edad y mayores. El uso de BLINCYTO para esta indicación está respaldado por la extrapolación de un estudio controlado aleatorizado en adultos (Estudio E1910, NCT02003222) y evidencia de dos estudios controlados aleatorizados en pacientes pediátricos (Estudio 20120215 y Estudio AALL1331) (*ver Reacciones Adversas, Uso en Poblaciones Específicas y Farmacología*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

*Toxicidad por Alcohol Bencílico en Recién Nacidos*

Pueden ocurrir reacciones adversas graves y fatales, incluido el "síndrome de jadeo", en recién nacidos con peso muy bajo al nacer (VLBW) inferior a 1500 g, y recién nacidos muy prematuros (niños pequeños nacidos antes de la semana 34 de gestación) tratados con medicamentos que contienen alcohol bencílico como conservante y se administran por vía intravenosa. El "síndrome de jadeo" se caracteriza por depresión del sistema nervioso central, acidosis metabólica y respiraciones jadeantes. En estos casos, las dosis de alcohol bencílico de 99 mg/kg/día a 234 mg/kg/día produjeron altas concentraciones de alcohol bencílico y su metabolito en sangre y orina (la concentración de alcohol bencílico en sangre fue 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. Se desconoce la cantidad mínima de alcohol bencílico con la que pueden producirse reacciones adversas graves en recién nacidos [ver *Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos Debido al Conservante Alcohol Bencílico*].

Cuando sea posible, se deben utilizar las preparaciones de BLINCYTO libres de conservantes en recién nacidos. Al prescribir BLINCYTO (con conservantes) a pacientes recién nacidos, considerar la carga metabólica diaria combinada de alcohol bencílico de todas las fuentes, incluyendo BLINCYTO (con conservantes). La bolsa de 7 días de BLINCYTO (con conservantes) contiene 7,4 mg de alcohol bencílico por mL (ver *Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos Debido al Conservante Alcohol Bencílico*).

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

**Uso Geriátrico**

Hubo 158 (7%) pacientes de 65 años de edad y mayores en los estudios clínicos de BLINCYTO para pacientes con LLA de precursores de células B, CD19 positivo, EMR positiva en la primera y segunda remisión completa, LLA de precursores de células B CD19 positivo recidivante o refractaria y LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en la fase de consolidación. De la cantidad total de los pacientes tratados con BLINCYTO en estos estudios, 123 (8%) tenían 65 años de edad y más, y 21 (1%) tenían 75 años de edad o más. No se observaron diferencias generales de seguridad o eficacia entre estos pacientes y los pacientes más jóvenes, y en otra experiencia clínica reportada no se han identificado diferencias en las respuestas entre los pacientes de edad avanzada y aquellos más jóvenes. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada experimentaron una mayor tasa de infecciones graves y toxicidades neurológicas, incluyendo trastorno cognitivo, encefalopatía y confusión (ver *Toxicidades Neurológicas e Infecciones*).

**REACCIONES ADVERSAS**

Las siguientes reacciones adversas clínicamente significativas se describen en otra parte del folleto:

- Síndrome de liberación de citocinas (ver *Síndrome de Liberación de Citocinas*)
- Toxicidades Neurológicas, incluido el Síndrome de Neurotoxicidad Asociada a Células Inmunoefectoras (ver *Toxicidades Neurológicas*)
- Infecciones (ver *Infecciones*)
- Síndrome de Lisis Tumoral (ver *Síndrome de Lisis Tumoral*)
- Neutropenia y Neutropenia Febril (ver *Neutropenia y Neutropenia Febril*)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

- Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas (*ver Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Utilizar Máquinas*)
- Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas (*ver Niveles Elevados de Enzimas Hepáticas*)
- Pancreatitis (*ver Pancreatitis*)
- Leucoencefalopatía (*ver Leucoencefalopatía*)

**EXPERIENCIA DE LOS ENSAYOS CLÍNICOS**

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

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

**LLA de Precursores de células B, EMR positiva**

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

Las reacciones adversas más frecuentes ( $\geq 20\%$ ) fueron pirexia, reacciones relacionadas con la **perfusión** ~~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 superiores se reportaron en el 64% de los pacientes. La discontinuación de la terapia debido a reacciones adversas ocurrió en el 17% de los pacientes; los eventos neurológicos fueron las razones reportadas con mayor frecuencia para la interrupción del tratamiento. Hubo 2 reacciones adversas fatales que ocurrieron dentro de los 30 días posteriores al final del tratamiento con BLINCYTO (neumonía atípica y hemorragia subdural).

La Tabla 13 resume las reacciones adversas que ocurren con una incidencia  $\geq 10\%$  para cualquier grado o  $\geq 5\%$  de incidencia para Grado 3 o superior.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 13. Reacciones Adversas que Ocurren con una Incidencia  $\geq 10\%$  para Cualquier Grado o  $\geq 5\%$  de Incidencia para el Grado 3 o Superior en Pacientes Tratados con BLINCYTO con LLA de Precursores de células B, EMR positiva**

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 137)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)
<b>Trastornos sanguíneos y sistema linfático</b>		
Neutropenia <sup>1</sup>	21 (15)	21 (15)
Leucopenia <sup>2</sup>	19 (14)	13 (9)
Trombocitopenia <sup>3</sup>	14 (10)	8 (6)
<b>Trastornos cardíacos</b>		
Arritmia <sup>4</sup>	17 (12)	3 (2)
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>		
Pirexia <sup>5</sup>	125 (91)	9 (7)
Escalofríos	39 (28)	0 (0)
<b>Infecciones e infestaciones</b>		
Infecciones - patógeno inespecíficos	53 (39)	11 (8)
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>		
Reacción relacionada con la perfusión <sup>6</sup>	105 (77)	7 (5)
<b>Investigaciones</b>		
Disminución de inmunoglobulinas <sup>7</sup>	25 (18)	7 (5)
Peso aumentado	14 (10)	1 (< 1)
Hipertransaminasemia <sup>8</sup>	13 (9)	9 (7)
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>		
Dolor de espalda	16 (12)	1 (< 1)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>		
Dolor de cabeza <sup>9</sup>	54 (39)	5 (4)
Temblores <sup>9,10</sup>	43 (31)	6 (4)
Afasia <sup>9</sup>	16 (12)	1 (< 1)
Mareo <sup>9</sup>	14 (10)	1 (< 1)
Encefalopatía <sup>9,11</sup>	14 (10)	6 (4)
<b>Trastornos psiquiátricos</b>		
Insomnio <sup>9,12</sup>	24 (18)	1 (< 1)
<b>Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos</b>		
Tos	18 (13)	0 (0)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>		
Erupción <sup>13</sup>	22 (16)	1 (< 1)
<b>Trastornos vasculares</b>		
Hipotensión	19 (14)	1 (< 1)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

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

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

- 1 La neutropenia incluye neutropenia febril, neutropenia y recuento de neutrófilos disminuido.
- 2 La leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
- 3 La trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.
- 4 La arritmia incluye bradicardia, arritmia sinusal, bradicardia sinusal, taquicardia sinusal, taquicardia y extrasístoles ventriculares.
- 5 La pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
- 6 La reacción relacionada con la perfusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la perfusión y los siguientes eventos que ocurren en las primeras 48 horas de perfusión y el evento duró ≤ 2 días: síndrome de liberación de citocinas, tumefacción ocular, hipertensión, hipotensión, mialgia, edema periorbitario, prurito generalizado, pirexia y sarpullido.
- 7 Disminución de inmunoglobulinas incluye disminución de inmunoglobulina A sanguínea, disminución de inmunoglobulina G sanguínea, disminución de inmunoglobulina M sanguínea, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia e inmunoglobulinas disminuidas.
- 8 La hipertransaminasemia incluye aumento de alanina-aminotransferasa, aumento de aspartato-aminotransferasa y aumento de la enzima hepática.
- 9 Puede representar un ICANS.
- 10 El temblor incluye temblor esencial, intención de temblor y temblor.
- 11 La encefalopatía incluye trastorno cognitivo, nivel de conciencia deprimido, alteración de la atención, encefalopatía, letargo, leucoencefalopatía, trastorno de la memoria, somnolencia y encefalopatía tóxica.
- 12 El insomnio incluye insomnio inicial, insomnio e insomnio terminal.
- 13 Erupción incluye dermatitis por contacto, eccema, eritema, erupción y erupción máculo-papular.

Las reacciones adversas adicionales en pacientes adultos con LLA con EMR positiva que no cumplieron los criterios de umbral para la inclusión en la Tabla 13 fueron:

*Trastornos sanguíneos y del sistema linfático:* anemia.

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

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

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

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

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

*Investigaciones:* aumento de la fosfatasa alcalina en la sangre.

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

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

*Trastornos psiquiátricos:* estado confusional, desorientación y depresión.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

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

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

**LLA de Precusores de Células B Recidivante o Refractaria**

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

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

Las reacciones adversas que ocurrieron con una incidencia del  $\geq 10\%$  para cualquier grado o incidencia del  $\geq 5\%$  para el Grado 3 o superior en los pacientes tratados con BLINCYTO en el primer ciclo de tratamiento se resumen en la Tabla 14.

**Tabla 14. Reacciones Adversas que Ocurrieron a una Incidencia del  $\geq 10\%$  para Cualquier Grado o Incidencia del  $\geq 5\%$  para el Grado 3 o Superior en los Pacientes Tratados con BLINCYTO en el Primer Ciclo de Tratamiento en Pacientes Adultos con LLA de Precusores de Células B Recidivante o Refractaria (Estudio TOWER)**

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado $\geq 3^*$ n (%)
<b><i>Trastornos sanguíneos y sistema linfático</i></b>				
Neutropenia <sup>1</sup>	84 (31)	76 (28)	67 (61)	61 (56)
Anemia <sup>2</sup>	68 (25)	52 (19)	45 (41)	37 (34)
Trombocitopenia <sup>3</sup>	57 (21)	47 (18)	42 (39)	40 (37)
Leucopenia <sup>4</sup>	21 (8)	18 (7)	9 (8)	9 (8)
<b><i>Trastornos cardíacos</i></b>				
Arritmia <sup>5</sup>	37 (14)	5 (2)	18 (17)	0 (0)
<b><i>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</i></b>				
Pirexia	147 (55)	15 (6)	43 (39)	4 (4)
Edema <sup>6</sup>	48 (18)	3 (1)	20 (18)	1 (1)
<b><i>Trastornos del sistema inmunológico</i></b>				
Síndrome de liberación de citoquinas <sup>7</sup>	37 (14)	8 (3)	0 (0)	0 (0)
<b><i>Infecciones e infestaciones</i></b>				
Infecciones - patógenos inespecíficos	74 (28)	40 (15)	50 (46)	35 (32)

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Reacción Adversa	BLINCYTO (N = 267)		Quimioterapia Estándar (SOC) (N = 109)	
	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3* n (%)	Cualquier Grado* n (%)	Grado ≥ 3* n (%)
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)
<b>Lesiones, envenenamiento y complicaciones del procedimiento</b>				
Reacción relacionada con la perfusión <sup>8</sup>	79 (30)	9 (3)	9 (8)	1 (1)
<b>Investigaciones</b>				
Hipertransaminasemia <sup>9</sup>	40 (15)	22 (8)	13 (12)	7 (6)
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza <sup>10</sup>	61 (23)	1 (< 1)	30 (28)	3 (3)
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>11</sup>	31 (12)	2 (1)	21 (19)	0 (0)

\* Clasificación basada en la versión 4.0 de Criterios de Terminología Común para Eventos Adversos (CTCAE) del NCI.

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

2 Anemia incluye anemia y disminución de la hemoglobina.

3 Trombocitopenia incluye disminución del recuento de plaquetas y trombocitopenia.

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

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

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

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

8 Reacción relacionada con la **perfusión** infusión es un término compuesto que incluye el término reacción relacionada con la **perfusión** infusión y los siguientes eventos que ocurren a las primeras 48 horas de la perfusión y el evento dura ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citocinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión y erupción eritematosa.

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

10 Puede representar un ICANS.

11 Erupción cutánea incluye eritema, erupción cutánea, erupción cutánea eritematosa, erupción cutánea generalizada, erupción cutánea macular, erupción cutánea maculo-papular, erupción pruriginosa, exfoliación cutánea, y erupción cutánea tóxica.

En la Tabla 15, se muestran las anomalías de laboratorio seleccionadas que empeoraron desde el nivel basal Grado 0 a 2 hasta el Grado 3 a 4 máximo relacionado con el tratamiento en el primer ciclo de tratamiento.

**Tabla 15. 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 en Pacientes Adultos con LLA de Precusores de Células B Recidivante o Refractaria (Estudio TOWER)**

	BLINCYTO Grado 3 o 4 (%)	Quimioterapia Estándar (SOC) Grado 3 o 4 (%)
<b>Hematología</b>		
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
<b>Química</b>		
Aumento de ALT	11	11
Aumento de la bilirrubina	5	4
Aumento de AST	8	4

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

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

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

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

*Trastornos hepato biliares:* hiperbilirrubinemia (incluye aumento de la bilirrubina sanguínea e hiperbilirrubinemia).

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

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

*Investigaciones:* aumento de peso, disminución de las inmunoglobulinas (incluye disminución de las inmunoglobulinas, disminución de la inmunoglobulina A en sangre, disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de la inmunoglobulina M en sangre e hipogammaglobulinemia), aumento de la fosfatasa alcalina en sangre e hipertransaminasemia.

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

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

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

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

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

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

LLA de Precursores de Células B en Fase de Consolidación

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Estudio E1910**

Se evaluó la seguridad de un régimen de consolidación compuesto de múltiples ciclos de monoterapia de BLINCYTO además de múltiples ciclos de quimioterapia (grupo de BLINCYTO) en un ensayo aleatorizado en pacientes adultos con diagnóstico reciente de LLA de precursores de células B cromosoma Filadelfia negativo (Estudio E1910) [NCT02003222] que incluyó a 111 pacientes tratados en el grupo de BLINCYTO y 112 pacientes tratados en el grupo de quimioterapia sola. En el grupo de BLINCYTO, la mediana (rango) de los ciclos fue de 8 (1 a 8) (4 ciclos de BLINCYTO y 4 ciclos de quimioterapia). En el grupo de quimioterapia sola, la mediana (rango) de los ciclos fue 4 (1 a 4).

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

Las reacciones adversas más comunes ( $\geq 20\%$ ) durante los ciclos de consolidación en el grupo de BLINCYTO fueron neutropenia, trombocitopenia, anemia, leucopenia, cefalea, infección, náusea, linfopenia, diarrea, dolor musculoesquelético y temblor. En la Tabla 16, se resumen las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de incidencia entre los grupos de  $\geq 10\%$  para todos los grados o  $\geq 5\%$  para el grado 3 o superior.

**Tabla 16: Reacciones Adversas con una Diferencia Entre los Grupos de  $\geq 10\%$  para Cualquier Grado o de  $\geq 5\%$  para el Grado 3 o 4 durante la Consolidación (Estudio E1910)**

Reacción Adversa	Consolidación que Consiste en			
	Ciclos de BLINCYTO + Ciclos de Quimioterapia (n = 111)		Ciclos de Quimioterapia Sola (n = 112)	
	Todos los Grados (%) <sup>7</sup>	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Trastornos sanguíneos y del sistema linfático</b>				
Neutropenia <sup>1</sup>	82	77	89	89
Trombocitopenia <sup>1</sup>	75	57	75	71
Anemia	59	29	50	38
Leucopenia <sup>1</sup>	43	41	57	56
Linfopenia <sup>1</sup>	32	30	25	23
Neutropenia febril	19	19	25	25
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas <sup>2</sup>	32	5	22	4
Diarrea <sup>1</sup>	29	3	15	3
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
Síndrome de liberación de citocinas <sup>3</sup>	16	4	0	0
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones: patógenos inespecíficos	35	31	22	21
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>4</sup>	23	5	5	4
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza <sup>6</sup>	41	5	30	5
Temblor <sup>6</sup>	23	3	3	0
Afasia <sup>5,6</sup>	10	8	0	0
<b>Trastornos vasculares</b>				
Hipertensión	12	10	5	3

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

<sup>1</sup> Otras reacciones adversas relacionadas incluyeron: <sup>2</sup> Náuseas: vómitos; <sup>3</sup> Síndrome de liberación de citocinas: síndrome de fuga capilar; <sup>4</sup> Dolor musculoesquelético: dolor en las extremidades, dolor de espalda, artralgia, mialgia, dolor de cuello, dolor en flanco, dolor óseo, dolor torácico no cardíaco; <sup>5</sup> Afasia: disartria.

<sup>6</sup>Puede representar un ICANS.

<sup>7</sup> Incluye la siguiente reacción adversa fatal: infección (n = 1).

#### *Estudio 20120215*

La seguridad de BLINCYTO como el tercer ciclo de la fase de consolidación se evaluó en un estudio abierto y aleatorizado (Estudio 20120215) seguido de la inducción y dos ciclos de quimioterapia de consolidación en pacientes pediátricos y adultos jóvenes con un alto riesgo de la primera recaída de LLA de precursores de células B. El estudio incluyó 54 pacientes tratados con un ciclo de BLINCYTO y 52 pacientes tratados con un ciclo de quimioterapia.

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

Las reacciones más frecuentes (≥ 20%) en el grupo de BLINCYTO fueron pirexia, náuseas, cefalea, erupción cutánea, hipogammaglobulinemia y anemia. Las reacciones adversas que ocurrieron con una diferencia de incidencia ≥ 10% para cualquier grado o con una diferencia de incidencia ≥ 5% para el Grado 3 o 4 entre el grupo de BLINCYTO y el grupo de quimioterapia se resumen en la Tabla 17.

**Tabla 17: Reacciones Adversas con una Diferencia Entre los Grupos de ≥ 10% para Cualquier Grado o de ≥ 5% para el Grado 3 o 4 durante la Consolidación en el Ciclo 3 (Estudio 20120215)**

Reacción Adversa	BLINCYTO (n = 54)		Quimioterapia (n = 52)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
<b>Trastornos sanguíneos y sistema linfático</b>				
Anemia <sup>1</sup>	24	15	46	42
Neutropenia <sup>1</sup>	19	17	35	31
Trombocitopenia <sup>1</sup>	15	15	39	35
Neutropenia febril	2	2	25	25
<b>Trastornos gastrointestinales</b>				
Náuseas <sup>2</sup>	43	2	31	2
Dolor abdominal <sup>1</sup>	13	0	23	2
Estomatitis <sup>3</sup>	11	4	60	29
<b>Trastornos generales y condiciones del sitio de administración</b>				
Pirexia	76	6	19	0
<b>Trastornos hepatobiliares</b>				
Prueba de función hepática anormal <sup>4</sup>	9	6	27	17
<b>Trastornos del sistema inmunológico</b>				
Hipogammaglobulinemia <sup>1</sup>	24	2	12	2
<b>Infecciones e infestaciones</b>				
Infecciones: patógenos inespecíficos	13	6	29	10
<b>Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo</b>				
Dolor musculoesquelético <sup>5</sup>	9	0	29	2
<b>Trastornos del sistema nervioso</b>				
Dolor de cabeza <sup>7</sup>	37	0	15	0
<b>Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo</b>				
Erupción cutánea <sup>1</sup>	22	2	12	0
<b>Trastornos vasculares</b>				

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Reacción Adversa	BLINCYTO (n = 54)		Quimioterapia (n = 52)	
	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)	Todos los Grados (%)	Grado 3 o 4 (%)
Hemorragia <sup>6</sup>	11	2	23	6

<sup>1</sup> Otras reacciones adversas relacionadas incluyeron: <sup>2</sup> Náuseas: vómitos; <sup>3</sup> Estomatitis: ulceración de la boca, inflamación de la mucosa; <sup>4</sup> Prueba de función hepática anormal: alanina aminotransferasa elevada, aspartato aminotransferasa elevada, gamma glutamiltransferasa elevada, hipertransaminasemia; <sup>5</sup> Dolor musculoesquelético: dolor de espalda, dolor en las extremidades, dolor óseo; <sup>6</sup> Hemorragia: epistaxis, petequias, hemartrosis, hematoma, hematuria.

<sup>7</sup> Puede representar un ICANS.

### EXPERIENCIA POST-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 que recibieron BLINCYTO en combinación con dexametasona.

### Inmunogenicidad

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

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

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

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

### DOSIS Y ADMINISTRACIÓN

#### Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de Precusores de células B, EMR positiva

- Un curso de tratamiento consiste en 1 ciclo de BLINCYTO para inducción seguido de hasta 3 ciclos adicionales para consolidación.
- Un ciclo único de tratamiento con BLINCYTO para la inducción o consolidación consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 14 días libre de tratamiento (un total de 42 días).
- Ver la Tabla 18 para conocer la dosis recomendada según el peso y el cronograma del paciente. Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija. Para pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal del paciente (BSA, por sus siglas en inglés).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 18. Dosis Recomendada de BLINCYTO y Cronograma para el Tratamiento de la LLA de Precusores de células B, EMR positiva**

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

- Se recomienda hospitalización durante los primeros 3 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para los ciclos posteriores, tanto para el inicio de la perfusión y/o en el caso de requerirse el reinicio de la perfusión (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO y durante este para prevenir la recidiva de la LLA en el sistema nervioso central.
- 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 primera dosis de BLINCYTO en cada ciclo.
  - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m<sup>2</sup> de dexametasona por vía oral o intravenosa, hasta una dosis máxima de 20 mg antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo y cuando se reinicie una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
  - Consulte "Preparación y Administración de BLINCYTO como perfusión de 24 Horas o 48 Horas" para perfusión durante 24 horas o 48 horas.
  - Consulte "Preparación y Administración de BLINCYTO como perfusión de 7 Días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (Conservante)" para perfusión de 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

**Tratamiento de LLA de Precusores de células B Recidivante o Refractaria**

- Un curso de tratamiento consiste en hasta 2 ciclos de BLINCYTO para inducción seguido de 3 ciclos adicionales para consolidación y hasta 4 ciclos adicionales de terapia continua.
- Un ciclo único de tratamiento con BLINCYTO para la inducción o consolidación con BLINCYTO consiste en 28 días de **perfusión** intravenosa continua seguida de un intervalo de 14 días libre de tratamiento (42 días en total).
- Un ciclo único de tratamiento de terapia continua con BLINCYTO consiste en 28 días de perfusión intravenosa continua seguida de un intervalo de 56 días libres de tratamiento (84 días en total).
- Ver la Tabla 19 para conocer la dosis recomendada según el peso y el cronograma del paciente. Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija y para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el BSA del paciente.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 19. Dosis Recomendada de BLINCYTO y Cronograma para el Tratamiento de la LLA de Precusores de células B Recidivante o Refractaria**

<b>Ciclo</b>	<b>Pacientes que pesan 45 kg o más (<i>Dosis fija</i>)</b>	<b>Pacientes que pesan menos de 45 kg (<i>Dosis basada en BSA</i>)</b>
<b><i>Ciclo 1 Inducción</i></b> Días 1 a 7	9 mcg/día	5 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 9 mcg/día)
Días 8 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<b><i>Ciclo 2 Inducción</i></b> Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<b><i>Ciclos 3 a 5 Consolidación</i></b> Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 42	Intervalo de 14 días libres de tratamiento	Intervalo de 14 días libres de tratamiento
<b><i>Ciclos 6 a 9 Terapia Continua</i></b> Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 84	Intervalo de 56 días libres de tratamiento	Intervalo de 56 días libres de tratamiento

- Se recomienda hospitalización durante los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de los ciclos posteriores (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión por parte de un profesional sanitario u hospitalización.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO y durante este para prevenir la recidiva de la LLA en el sistema nervioso central.
- Premedicar con dexametasona:
  - o Para los pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona por vía oral o intravenosa 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO de cada ciclo, antes de escalar la dosis (tal como el Día 8 del Ciclo 1), y cuando se reinicia una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más.
  - o Para los pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m<sup>2</sup> de dexametasona por vía oral o intravenosa, hasta una dosis máxima de 20 mg antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo, antes de escalar la dosis (tal como en el Día 8 del Ciclo 1), y cuando se reinicie una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
  - o Consulte “Preparación y Administración de BLINCYTO como Perfusión de 24 Horas o 48 Horas” para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

- o Consulte "Preparación y Administración de BLINCYTO como Perfusión de 7 Días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (Conservante)" para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

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

- Un ciclo único de monoterapia de BLINCYTO en consolidación es de 28 días de perfusión continua, seguido de un intervalo de 14 días libres de tratamiento (42 días en total) (ver la Tabla 3).
- Los pacientes que pesan 45 kg o más reciben una dosis fija; para los pacientes que pesan menos de 45 kg, la dosis se calcula utilizando el BSA del paciente (Tabla 20).

**Tabla 20. Dosis Recomendada de BLINCYTO y Cronograma para el Tratamiento de la LLA de Precursores de Células B en Fase de Consolidación**

Ciclo de Consolidación de BLINCYTO	Pacientes que pesan 45 kg o más (Dosis fija)	Pacientes que pesan menos de 45 kg (Dosis basada en BSA)
Días 1 a 28	28 mcg/día	15 mcg/m <sup>2</sup> /día (sin exceder 28 mcg/día)
Días 29 a 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 los ciclos posteriores, tanto para el inicio de la perfusión y/o en el caso de requerirse el reinicio de la perfusión (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe durante 4 horas o más), se recomienda la supervisión de un profesional de la salud o la hospitalización.
- Se recomienda la profilaxis con quimioterapia intratecal antes del tratamiento con BLINCYTO y durante este para prevenir la recidiva de la LLA en el sistema nervioso central.
- Premedicar con dexametasona:
  - Para pacientes adultos, premedicar con 20 mg de dexametasona por vía intravenosa en el plazo de 1 hora antes de la primera dosis de BLINCYTO en cada ciclo.
  - Para pacientes pediátricos, premedicar con 5 mg/m<sup>2</sup> de dexametasona, por vía oral o intravenosa, hasta una dosis máxima de 20 mg antes de la primera dosis de BLINCYTO en el primer ciclo y cuando se reinicie una perfusión después de una interrupción de 4 horas o más en el primer ciclo.
- Para la administración de BLINCYTO:
  - Consulte la sección "Preparación" para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
  - Consulte la sección "Preparación" para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

**Modificaciones de Dosificación por Reacciones Adversas**

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Tabla 21. Modificaciones de Dosificación por Reacciones Adversas

Reacción Adversa	Grado*	Pacientes que Pesan 45 kg o Más	Pacientes que Pesan Menos de 45 kg
Síndrome de Liberación de Citoquinas (CRS)	Grado 3	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir BLINCYTO.</li> <li>• Administrar dexametasona 8 mg cada 8 horas por vía intravenosa u oral durante un máximo de 3 días, y disminuir posteriormente durante 4 días.</li> <li>• Cuando se resuelva el CRS, reiniciar BLINCYTO a 9 mcg/día y aumentar de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide.</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>• Interrumpir BLINCYTO.</li> <li>• Administrar dexametasona 5 mg/m<sup>2</sup> (máximo 8 mg) cada 8 horas por vía intravenosa u oral durante un máximo de 3 días y disminuir posteriormente durante 4 días.</li> <li>• Cuando se resuelva el CRS, reiniciar BLINCYTO a 5 mcg/m<sup>2</sup>/día y aumentar de manera escalonada a 15 mcg/m<sup>2</sup>/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide.</li> </ul>
	Grado 4	Suspender BLINCYTO permanentemente. Administrar dexametasona según las instrucciones para el Grado 3 del CRS.	
Toxicidad Neurológica	Convulsiones	Suspender BLINCYTO permanentemente si se produce más de una convulsión.	
	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO a una dosis de 9 mcg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa ocurrió a dosis de 9 mcg/día, o si la reacción adversa toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor a Grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después reiniciar BLINCYTO a una dosis de 5 mcg/m <sup>2</sup> /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa ocurrió a dosis de 5 mcg/m <sup>2</sup> /día, o si la reacción adversa toma más de 7 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Suspender BLINCYTO permanentemente.	
Otras Reacciones Adversas Clínicamente Relevantes	Grado 3	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 9 mcg/día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 28 mcg/día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa toma más de 14 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Suspender BLINCYTO hasta que no sea mayor de Grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a dosis de 5 mcg/m <sup>2</sup> /día. Aumentar la dosis de manera escalonada a 15 mcg/m <sup>2</sup> /día después de 7 días si la reacción adversa no reincide. Si la reacción adversa toma más de 14 días para resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Considerar suspender BLINCYTO permanentemente.	

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Preparación**

Es muy importante seguir estrictamente las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y la administración provistas en esta sección para minimizar errores de medicación (incluida la administración de una dosis insuficiente y la sobredosis) (ver *Errores de Preparación y Administración*).

BLINCYTO se puede ~~infundir~~ **perfundir** durante 24 horas (sin conservantes) o 48 horas (sin conservantes), o 7 días (con conservantes). La elección entre estas opciones para la duración de perfusión debe hacerla el médico tratante considerando la frecuencia de los cambios de la bolsa de perfusión y el peso del paciente.

Para la preparación, reconstitución, y administración de BLINCYTO:

- Consulte “Preparación y Administración de BLINCYTO como perfusión de 24 Horas o 48 Horas” para la perfusión durante 24 horas o 48 horas.
- Consulte “Preparación y Administración de BLINCYTO como perfusión de 7 Días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (Conservante)” para la perfusión durante 7 días con Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (que contiene 0,9% de alcohol bencílico).

Contactar a Tecnofarma S.A. si tiene preguntas sobre la reconstitución y preparación de BLINCYTO.

**Preparación Aséptica**

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

- Prepare BLINCYTO en una instalación que cumpla con *USP <797>*.
- Prepare BLINCYTO en una campana de flujo laminar ISO Clase 5 o superior.
- Asegúrese que el área de mezcla cumpla con las especificaciones ambientales apropiadas, confirmadas mediante monitoreo periódico.
- Asegúrese que el personal esté debidamente capacitado en manipulaciones asépticas y en la mezcla de medicamentos oncológicos.
- Asegúrese que el personal use vestimenta y guantes de protección apropiados.
- Asegúrese que los guantes y las superficies estén desinfectadas.

**Contenido del Paquete**

1 empaque de BLINCYTO incluye 1 frasco ampolla de BLINCYTO y 1 frasco ampolla de Solución Estabilizadora IV.

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

**Información de Incompatibilidad**

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Preparación y Administración de BLINCYTO como una perfusión de 24 Horas o 48 Horas**

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

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

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

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

*Preparación de la Bolsa de perfusión de BLINCYTO para perfusión de 24 Horas o 48 Horas*

Verifique la dosis prescrita y la duración de la perfusión para cada bolsa de perfusión de BLINCYTO. Para minimizar los errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en las Tablas 22 y 23 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO.**

- Tabla 22 para pacientes que pesen 45 kg o más
  - Tabla 23 para pacientes que pesen menos de 45 kg
1. **Agregue asépticamente 270 mL de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
  2. **Transfiera asépticamente 5,5 mL de Solución Estabilizadora IV** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el frasco ampolla con la Solución Estabilizadora IV no utilizada.
  3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución reconstituida de BLINCYTO** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP y Solución Estabilizadora IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
    - Consulte la Tabla 22 para pacientes que pesen 45 kg o más para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido.
    - Consulte la Tabla 23 para pacientes que pesen menos de 45 kg (dosis basada en BSA) para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido.
    - Deseche el frasco ampolla que contiene BLINCYTO no utilizado.
  4. Bajo condiciones asépticas, conectar la línea de perfusión intravenosa a la bolsa intravenosa con un filtro estéril en línea de 0,2 micras. Asegúrese de que la línea de perfusión intravenosa sea compatible con la bomba de perfusión.
  5. Retire el aire de la bolsa intravenosa. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
  6. **Purgue la línea de perfusión intravenosa solo con la solución en la bolsa que contiene la solución FINAL preparada de BLINCYTO para la perfusión.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

7. Conserve en refrigeración de 2 °C a 8 °C si no se usa inmediatamente (*ver Requerimientos de Conservación*).

**Tabla 22. Para Pacientes que Pesen 45 kg o Más: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa**

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% , USP (volumen inicial)				270 mL
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para duraciones de perfusión de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de perfusión	BLINCYTO Reconstituido	
			Volumen	Fracos ampolla
24 horas	9 mcg/día	10 mL/hora	0,83 mL	1
	28 mcg/día	10 mL/hora	2,6 mL	1
48 horas	9 mcg/día	5 mL/hora	1,7 mL	1
	28 mcg/día	5 mL/hora	5.2 mL	2

**Tabla 23. Para Pacientes que Pesan Menos de 45 kg: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa**

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% , USP (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para perfusión de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de perfusión	BSA (m²)	BLINCYTO Reconstituido	
				Volumen	Fracos ampolla
24 horas	5 mcg/m²/día	10 mL/hora	1,5 – 1,59	0,7 mL	1
			1,4 – 1,49	0,66 mL	1
			1,3 – 1,39	0,61 mL	1
			1,2 – 1,29	0,56 mL	1
			1,1 – 1,19	0,52 mL	1
			1 – 1,09	0,47 mL	1
			0,9 – 0,99	0,43 mL	1
			0,8 – 0,89	0,38 mL	1
			0,7 – 0,79	0,33 mL	1
			0,6 – 0,69	0,29 mL	1
			0,5 – 0,59	0,24 mL	1
			0,4 – 0,49	0,2 mL	1
	15 mcg/m²/día	10 mL/hora	1,5-1,59	2,1 mL	1
			1,4 – 1,49	2 mL	1
			1,3 – 1,39	1,8 mL	1
			1,2 – 1,29	1,7 mL	1
			1,1 – 1,19	1,6 mL	1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% , USP (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para perfusión de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de perfusión	BSA (m <sup>2</sup> )	BLINCYTO Reconstituido	
				Volumen	Frascos ampolla
24 horas			1 – 1,09	1,4 mL	1
			0,9 – 0,99	1,3 mL	1
			0,8 – 0,89	1,1 mL	1
			0,7 – 0,79	1 mL	1
			0,6 – 0,69	0,86 mL	1
			0,5 – 0,59	0,72 mL	1
			0,4 – 0,49	0,59 mL	1
48 horas	5 mcg/m <sup>2</sup> /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	1,4 mL	1
			1,4 – 1,49	1,3 mL	1
			1,3 – 1,39	1,2 mL	1
			1,2 – 1,29	1,1 mL	1
			1,1 – 1,19	1 mL	1
			1 – 1,09	0,94 mL	1
			0,9 – 0,99	0,85 mL	1
			0,8 – 0,89	0,76 mL	1
			0,7 – 0,79	0,67 mL	1
			0,6 – 0,69	0,57 mL	1
			0,5 – 0,59	0,48 mL	1
			0,4 – 0,49	0,39 mL	1
48 horas	15 mcg/m <sup>2</sup> /día	5 mL/hora	1,5 – 1,59	4,2 mL	2
			1,4 – 1,49	3,9 mL	2
			1,3 – 1,39	3,7 mL	2
			1,2 – 1,29	3,4 mL	2
			1,1 – 1,19	3,1 mL	2
			1 – 1,09	2,8 mL	1
			0,9 – 0,99	2,6 mL	1
			0,8 – 0,89	2,3 mL	1
			0,7 – 0,79	2 mL	1

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9% , USP (volumen inicial)				270 mL	
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para perfusión de 24 horas y 48 horas)				5,5 mL	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de perfusión	BSA (m <sup>2</sup> )	BLINCYTO Reconstituido	
				Volumen	Frascos ampolla
			0,6 – 0,69	1,7 mL	1
			0,5 – 0,59	1,4 mL	1
			0,4 – 0,49	1,2 mL	1

*Administración de BLINCYTO por perfusión de 24 horas o 48 horas*

- Administre BLINCYTO como una perfusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de perfusión. La bomba de perfusión debe ser programable, bloqueable, y no elastomérica, con una alarma.
- El volumen inicial (270 mL) es mayor que el volumen que se administrará al paciente (240 mL) debido al purgado del tubo intravenoso y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- Perfundida** la solución para perfusión final preparada de BLINCYTO según las instrucciones en la etiqueta de farmacia en la bolsa preparada a una de las siguientes velocidades de perfusión constantes:
  - Velocidad de perfusión de 10 mL/hora para una duración de 24 horas, O
  - Velocidad de perfusión de 5 mL/hora para una duración de 48 horas.
- Administre la solución final preparada de BLINCYTO para perfusión utilizando líneas de perfusión intravenosas que contenga un filtro en línea de 0,2 micras, estéril, no pirogénico, de baja fijación de proteínas. Para obtener información sobre la administración de la bolsa durante 7 días, consulte la sección *Administración de BLINCYTO como una perfusión de 7 Días (ver Preparación y Administración de BLINCYTO como perfusión de 7 Días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP [conservante])*.
- Nota Importante: No purgar la línea de perfusión de BLINCYTO o el catéter intravenoso, especialmente cuando se cambien las bolsas para perfusión. Purgar al cambiar las bolsas o al completar la perfusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con las mismas. Cuando se administra a través de un catéter venoso de múltiples vías, BLINCYTO debe ser perfundido ~~infundido~~ a través de una vía exclusiva.**
- Al final de la perfusión, se debe eliminar la solución de BLINCYTO no utilizada en la bolsa intravenosa y en las líneas intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

**Preparación y Administración de BLINCYTO como una perfusión de 7 Días utilizando Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP (Conservante)**

No se recomienda la administración de BLINCYTO como una perfusión de 7 días para pacientes que pesen menos de 22 kg (*ver Riesgo de Reacciones Adversas Graves en Pacientes Pediátricos Debido al Conservante Alcohol Bencílico y Uso Pediátrico*).

**Use Agua Estéril para Inyección sin conservantes, USP para reconstituir BLINCYTO. No** reconstituya los frascos ampolla de BLINCYTO con la solución estabilizadora IV.

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

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

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

*Reconstitución de BLINCYTO para perfusión de 7 días*

1. Determine la cantidad de frascos ampolla de BLINCYTO necesarios para una dosis.
2. Reconstituya cada vial de BLINCYTO con **3 mL de Agua Estéril para Inyección sin conservantes, USP**, dirigiendo el agua a lo largo de las paredes del frasco ampolla de BLINCYTO y no directamente sobre el polvo liofilizado. La concentración resultante por frasco ampolla de BLINCYTO es de 12,5 mcg/mL.
  - No reconstituya el frasco ampolla de BLINCYTO con la Solución Estabilizadora IV.
3. **Agitar suavemente el contenido para evitar la formación excesiva de espuma.**
  - No sacudir.
4. **Inspeccione visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteraciones del color durante la reconstitución y antes de la perfusión.** La solución resultante debe ser transparente a ligeramente opalescente, e incolora a ligeramente amarilla.
  - No utilice la solución si está turbia o si se ha precipitado.

*Preparación de la Bolsa de Perfusión de BLINCYTO para perfusión de 7 Días*

Verifique la dosis prescrita y la duración de la perfusión para cada bolsa de perfusión de BLINCYTO. Para minimizar los errores, **utilice los volúmenes específicos descritos en la Tabla 24 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO.**

1. Agregue asépticamente **90 mL de Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa vacía.
2. **Transfiera asépticamente 2,2 mL de Solución Estabilizadora IV** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP. Mezcle suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el frasco ampolla con la Solución Estabilizadora IV no utilizada.
3. **Transfiera asépticamente el volumen requerido de solución reconstituida de BLINCYTO** a la bolsa intravenosa que contiene Cloruro de Sodio Bacteriostático Inyectable al 0,9%, USP y la Solución Estabilizadora IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
  - Consulte la Tabla 24 para conocer el volumen específico de BLINCYTO reconstituido. Deseche el frasco ampolla que contiene BLINCYTO no utilizado.
4. **Agregue asépticamente el volumen requerido de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP** a la bolsa intravenosa para obtener **un volumen final de 110 mL**. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma.
  - Consulte la Tabla 24 para conocer el volumen específico de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP.
5. Bajo condiciones asépticas, conecte la línea de perfusión intravenosa a la bolsa intravenosa.
  - Asegúrese de que la línea de perfusión intravenosa sea compatible con la bomba de perfusión.
  - **No use un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**
6. Retire el aire de la bolsa intravenosa. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
7. **Purgue la línea de perfusión intravenosa solo con la solución en la bolsa que contiene la solución preparada FINAL de solución de BLINCYTO para la perfusión.**
8. Conserve en refrigeración de 2 °C a 8 °C si no se usa inmediatamente (*ver Requerimientos de Conservación*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**Tabla 24. Para la perfusión de 7 días: Volúmenes para Agregar a la Bolsa Intravenosa para 28 mcg/día y 15 mcg/m<sup>2</sup>/día**

Cloruro de Sodio Inyectable Bacteriostático al 0,9%, USP (volumen inicial)				90 mL	
Solución Estabilizadora IV (volumen fijo para perfusión de 7 días)				2,2 mL	
BLINCYTO Reconstituido				Volumen específico enumerado a continuación en la tabla	
Cantidad Suficiente (cs) de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP hasta un Volumen Final de 110 mL				Volumen específico enumerado a continuación en la tabla	
Duración de la perfusión				7 días	
Velocidad de perfusión				0,6 mL/hora	
Peso del Paciente	Dosis	BSA (m²)*	BLINCYTO Reconstituido		Cantidad suficiente de Cloruro de Sodio Inyectable al 0,9%, USP para un Volumen Final de 110 mL
			Volumen	Frascos ampolla	
Dosis Fija					
45 kg o más	28 mcg/día	N/A	16,8 mL	6	1 mL
Dosis Basada en BSA					
menos de 45 kg	15 mcg/m²/día	1,5 – 1,59	14 mL	5	3,8 mL
		1,4 – 1,49	13,1 mL	5	4,7 mL
		1,30 – 1,39	12,2 mL	5	5,6 mL
		1,20 – 1,29	11,3 mL	5	6,5 mL
		1,10 – 1,19	10,4 mL	4	7,4 mL
		1 – 1,09	9,5 mL	4	8,3 mL
		0,9 – 0,99	8,6 mL	4	9,2 mL
		0,8 – 0,89	7,7 mL	3	10,1 mL
		0,7 – 0,79	6,8 mL	3	11 mL
		0,6 – 0,69	5,9 mL	3	11,9 mL
		0,5 – 0,59	5 mL	2	12,8 mL
		0,4 – 0,49	4,1 mL	2	13,7 mL

\* No se ha establecido la seguridad de la administración de BLINCYTO con un BSA de menos de 0,4 m<sup>2</sup>.

*Administración de BLINCYTO como una perfusión de 7 días*

- Administre BLINCYTO como una perfusión intravenosa continua a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de perfusión. La bomba debe ser programable, bloqueable, y no elastomérica, con una alarma.
- El volumen final de la solución de perfusión (110 mL) será mayor que el volumen administrado al paciente (100 mL) debido al purgado de la línea de perfusión intravenosa y para garantizar que el paciente recibirá la dosis completa de BLINCYTO.
- **No use un filtro en línea para una bolsa de 7 días.**

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL**  
**BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA**  
**PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

- **Perfundida** Infunda la solución final preparada de BLINCYTO para perfusión según las instrucciones en la etiqueta de farmacia en la bolsa preparada a una velocidad de perfusión de 0,6 mL/hora durante 7 días.
- **Nota Importante:** No purgar la línea de perfusión de BLINCYTO o el catéter intravenoso, especialmente cuando se cambien las bolsas para perfusión. Purgar al cambiar las bolsas o al completar la perfusión puede dar como resultado un exceso de dosificación y complicaciones con estas. Cuando se administra a través de un catéter venoso de múltiples vías, BLINCYTO debe ser perfundido a través de una vía exclusiva.
- Al final de la perfusión, se debe eliminar la solución de BLINCYTO no utilizada en la bolsa intravenosa y en las líneas intravenosas de acuerdo con los requerimientos locales.

**Conservación de BLINCYTO reconstituido**

La información de la Tabla 25 indica el tiempo de almacenamiento para el frasco ampolla de BLINCYTO reconstituido y la bolsa de perfusión preparada.

**Tabla 25. Tiempo de Almacenamiento para el Frasco ampolla de BLINCYTO Reconstituido y la Bolsa de Perfusión Preparada de BLINCYTO**

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

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

**SOBREDOSIS Y TRATAMIENTO**

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

En la fase de evaluación de dosis de un estudio en pacientes pediátricos y adolescentes con LLA de precursores de células B recidivante o refractaria, un paciente experimentó un evento de insuficiencia cardíaca fatal en el contexto del síndrome de liberación de citocinas (CRS, *por sus siglas en inglés*) potencialmente mortal con una dosis de 30 mcg/m<sup>2</sup>/día (superior a la dosis máxima tolerada/recomendada) (ver *Síndrome de Liberación de Citocinas y Reacciones Adversas*).

Las sobredosis provocaron reacciones adversas, que fueron consistentes con las reacciones observadas a la dosis recomendada e incluyeron fiebre, temblores y dolor de cabeza. En caso de sobredosis, interrumpa la perfusión, monitoree al paciente en busca de signos de reacciones adversas y brinde atención médica de apoyo (ver *Errores de Preparación y Administración*).

Considere reiniciar BLINCYTO a la dosis recomendada cuando se hayan resuelto todas las reacciones adversas y no antes de las 12 horas después de la interrupción de la perfusión (ver *Tratamiento de Leucemia Linfoblástica Aguda [LLA] de Precursores de Células B, EMR positiva, Tratamiento de LLA de Precursores de Células B Recidivante o Refractaria y Tratamiento de LLA de Precursores de Células B en Fase de Consolidación*).

**FOLLETO DE INFORMACIÓN AL PROFESIONAL  
BLINCYTO LIOFILIZADO PARA CONCENTRADO PARA SOLUCIÓN PARA  
PERFUSIÓN 35 mcg y SOLUCIÓN ESTABILIZADORA**

**CONDICIONES DE ALMACENAMIENTO**

Conservar los frascos ampolla de BLINCYTO y de Solución Estabilizadora IV en el empaque original

**De acuerdo a las condiciones de almacenamiento aprobadas en el registro sanitario**

**NATURALEZA Y CONTENIDO DEL ENVASE**

Cada empaque de BLINCYTO contiene:

- Un frasco ampolla de dosis única de BLINCYTO de 35 mcg conteniendo un polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril y sin conservantes y
- Un frasco ampolla de vidrio de dosis única de Solución Estabilizadora IV de 10 mL conteniendo una solución transparente, incolora a ligeramente amarilla, estéril, sin conservantes. **No utilizar la Solución Estabilizadora IV para reconstituir BLINCYTO.**

**APROBADO EN CHILE BAJO EL SIGUIENTE NÚMERO DE REGISTRO**

Reg. ISP N° B-2904