

PROSPECTO PROFESIONAL DE BLINCYTO®

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

Blinatumomab
BLINCYTO polvo para reconstitución

1.1 Clase Terapéutica/Farmacológica

Clase Farmacológica:

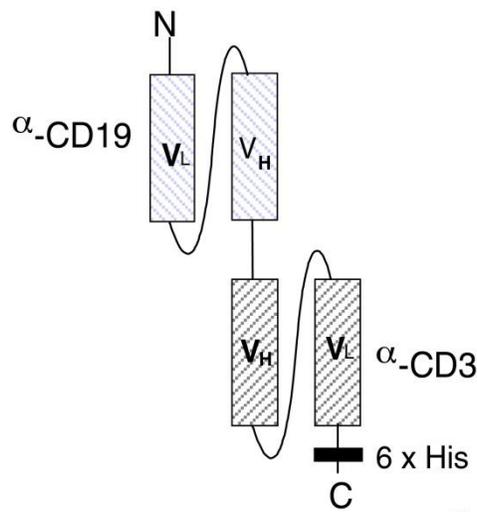
Construido de anticuerpos biespecífico captador de células T (*BiTE*®)

Código ATC: L01XC19

Fórmula Estructural/Descripción:

BLINCYTO (blinatumomab) es un constructo de anticuerpos biespecífico captador de células T (*BiTE*®) que se une selectivamente con alta afinidad a CD19 (expresado en células de origen de linaje B) y CD3 (expresado en células T). Utilizando tecnología recombinante de ADN, BLINCYTO se produce en cultivos de células de mamífero (Ovarios de hámster chino) bien caracterizados y se purifica mediante una serie de pasos que incluyen medidas para inactivar y remover virus. Se compone de 504 aminoácidos y tiene un peso molecular aproximado de 54 kilodaltons.

La estructura de dominio de blinatumomab se presenta en la siguiente figura.



2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Cada vial de un solo uso contiene 38,5 mcg de blinatumomab sin conservantes.

Después de reconstituir con 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes, el volumen total resultante de solución reconstituida es de 3,1 mL y cada mL contiene 12,5 mcg de blinatumomab.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo liofilizado para reconstitución.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones Terapéuticas

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de adultos con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo, en recaída o refractaria.

4.2 Dosis y Administración

4.2.1 Dosis

BLINCYTO se administra como una infusión intravenosa continua administrada a una velocidad de flujo constante utilizando una bomba de infusión. Un ciclo del tratamiento corresponde a 4 semanas de infusión continua. Cada ciclo del tratamiento se separa por un intervalo de reposo sin tratamiento de 2 semanas. Los pacientes pueden recibir 2 ciclos de tratamiento de inducción seguido de 3 ciclos adicionales del tratamiento de consolidación de BLINCYTO.

Las bolsas para infusión de BLINCYTO deben prepararse para su infusión durante 24 horas, 48 horas, 72 horas, o 96 horas [ver *Dosis y Administración (4.2.1)*].

Dosis Inicial

La dosis inicial recomendada de BLINCYTO en el primer ciclo es de 9 mcg/día durante 1 semana (primeros 7 días) del tratamiento.

Dosis Subsiguientes

Aumentar la dosis a 28 mcg/día iniciando la semana 2 hasta la semana 4 del primer ciclo. Todos los ciclos subsiguientes deben dosificarse a 28 mcg/día durante el periodo de tratamiento de 4 semanas.

Se recomienda hospitalización como mínimo en los primeros 9 días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo. Para todos los inicios y reinicios de todos los ciclos subsiguientes (por ejemplo, si el tratamiento se interrumpe por 4 o más horas), se recomienda hospitalización o supervisión de un profesional de la salud.

4.2.1.1 Premedicación y Recomendaciones Médicas Adicionales

Premedicar con 20 mg de dexametasona vía intravenosa 1 hora antes de iniciar cada ciclo de tratamiento con BLINCYTO.

Se recomienda profilaxis con quimioterapia intratecal antes y durante el tratamiento con BLINCYTO para prevenir la recaída de LLA en sistema nervioso central.

4.2.1.2 Tratamiento en la Fase Previa para Pacientes con Alta Carga Tumoral

Tratar con dexametasona (sin exceder 24 mg/día) aquellos pacientes con recuentos $\geq 50\%$ de blastos leucémicos o $> 15.000/\text{microlitros}$ de blastos leucémicos en sangre periférica.

4.2.1.3 Ajustes de Dosis

Suspender la dosis si ocurre lo siguiente:

- Eventos neurológicos Grado 3* (severos) a dosis de 28 mcg/día
- Eventos no neurológicos Grado 4* (que amenazan la vida)

Eventos Neurológicos Grado 3* (severos): Una vez se obtenga mejoría a Grado 1* (leve) o se retorne a la condición de base, reiniciar el tratamiento a 9 mcg/día bajo la supervisión de un profesional de la salud. La dosis puede incrementarse hasta 28 mcg/día. Para el reinicio, premedicar con 24 mg de

dexametasona con una disminución progresiva durante 4 días. Como profilaxis secundaria, considerar medicación anticonvulsivante apropiada.

Eventos No neurológicos Grado 4* (que amenazan la vida): Una vez se obtenga la mejoría a Grado 1* (leve) o se retorne a la condición de base, reiniciar el tratamiento a 9 mcg/día o 28 mcg/día bajo la supervisión de un profesional de la salud. Si se reinicia a 9 mcg/día, la dosis puede incrementarse hasta 28 mcg/día. Si la interrupción del tratamiento es menor a 1 semana, continuar el ciclo hasta completar 4 semanas de tratamiento con BLINCYTO. Si la interrupción del tratamiento es mayor a 1 semana, iniciar un nuevo ciclo.

Para los eventos no neurológicos Grado 4* (que amenazan la vida), se recomienda una evaluación beneficio-riesgo para determinar si el tratamiento con BLINCYTO se reinicia o se suspende de manera definitiva.

Considerar la interrupción definitiva si se presenta lo siguiente:

- Evento neurológico Grado 4* (que amenazan la vida)
- Más de una convulsión
- Evento neurológico que conlleva a la interrupción del tratamiento que requiere más de una semana para su resolución o mejoría a Grado 1* (leve)
- Evento neurológico Grado 3* (severo) que ocurre a dosis de 9 mcg/día que lleva a la interrupción del tratamiento

**Los Grados se basan en NCI Common Terminology Criteria for Adverse Events (CTCAE) versión 4.0*

4.2.2 Preparación y Administración

Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y la administración proporcionadas en esta sección y en la sección 6.5, se sigan de manera estricta para minimizar errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas) [ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.7)*].

4.2.2.1 Preparación Aséptica

La técnica aséptica debe observarse de forma estricta cuando se prepare la solución para infusión puesto que los viales de BLINCYTO no contienen conservantes antimicrobianos. Para prevenir la contaminación accidental, preparar BLINCYTO de acuerdo con las normas de asepsia.

4.2.2.2 Consideraciones Especiales de Apoyo para la Preparación Exacta

- A) La Solución Estabilizante IV se suministra en el empaque de BLINCYTO y se utiliza para recubrir la bolsa IV prellenada previo a la adición de BLINCYTO reconstituido para evitar la adhesión de BLINCYTO a la bolsa y a las líneas IV. No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir BLINCYTO.
- B) El volumen total de BLINCYTO mezclado será mayor que el volumen administrado al paciente (240 mL) considerando el volumen utilizado para purgar la línea IV y para asegurar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.
- C) Cuando se prepare una bolsa IV, extraer el aire de la bolsa IV. Esto es particularmente importante cuando se utilice una bomba de infusión ambulatoria.
- D) Utilice los volúmenes específicos descritos en las instrucciones de mezcla [ver *Instrucciones Especiales de Uso y Manejo (6.5.3)*] para minimizar errores de cálculo.

4.2.2.3 Preparación de Solución para Infusión de BLINCYTO Utilizando una Bolsa IV Prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%

Las instrucciones de preparación específicas se proporcionan para cada dosis y tiempo de infusión en las *Instrucciones Especiales de Uso y Manejo (6.5.3)*. Verifique la dosis prescrita y el tiempo de infusión

de BLINCYTO e identifique la sección de preparación de la dosis apropiada listada a continuación. Siga los pasos para reconstituir BLINCYTO y preparar la bolsa IV.

- Ver sección 6.5.3.1 para infusión de 9 mcg/día durante 24 horas a una velocidad de 10 mL/h
- Ver sección 6.5.3.2 para infusión de 9 mcg/día, durante 48 horas a una velocidad de 5 mL/h
- Ver sección 6.5.3.3 para infusión de 9 mcg/día, durante 72 horas a una velocidad de 3,3 mL/h
- Ver sección 6.5.3.4 para infusión de 9 mcg/día, durante 96 horas a una velocidad de 2,5 mL/h
- Ver sección 6.5.3.5 para infusión de 28 mcg/día, durante 24 horas a una velocidad de 10 mL/h
- Ver sección 6.5.3.6 para para infusión de 28 mcg/día, durante 48 horas a una velocidad de 5 mL/h
- Ver sección 6.5.3.7 para para infusión de 28 mcg/día, durante 72 horas a una velocidad de 3,3 mL/h
- Ver sección 6.5.3.8 para para infusión de 28 mcg/día, durante 96 horas a una velocidad de 2,5 mL/h

4.2.3 Método de Administración

Para las instrucciones de manejo y preparación del medicamento, ver *Instrucciones Especiales de Uso y Manejo* (6.5).

Infusión Continua:

La solución para infusión de BLINCYTO se administra mediante infusión intravenosa continua utilizando una bomba de infusión.

Nota Importante: No lavar las líneas de infusión dentro del paciente, ya que produciría la administración inadvertida de un bolo del medicamento. BLINCYTO debe infundirse a través de un lumen exclusivo.

La solución para infusión de BLINCYTO debe administrarse utilizando tubos IV que tengan un filtro en línea de 0,2 micras, estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas.

Una dosis terapéutica de 9 mcg/día o 28 mcg/día debe administrarse al paciente infundiendo un total de 240 mL de solución para infusión de BLINCYTO a una de las siguientes velocidades de infusión constantes:

- Velocidad de infusión de 10 mL/h durante 24 horas
- Velocidad de infusión de 5 mL/h durante 48 horas
- Velocidad de infusión de 3,3 mL/h durante 72 horas
- Velocidad de infusión de 2,5 mL/h durante 96 horas

Al final de la infusión, la solución de BLINCYTO que no se utilizó en la bolsa IV y las líneas IV, debe eliminarse de acuerdo con los requisitos locales.

Cambio de Bolsa IV

Por razones de esterilidad la bolsa IV debe cambiarse al menos cada 24 a 96 horas por un profesional de la salud.

Especificaciones de la Bomba

La bomba para infusión utilizada para administrar la solución para infusión de BLINCYTO debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y contar con una alarma.

4.3 Contraindicaciones

4.3.1 Hipersensibilidad

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

4.4 Advertencias y Precauciones Especiales de Uso

4.4.1 Eventos Neurológicos

Se han observado eventos neurológicos en pacientes que reciben BLINCYTO. Los eventos neurológicos de Grado 3 o superior (severos o que amenazan la vida) después del inicio de la administración de BLINCYTO incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones de la conciencia, confusión y desorientación, y alteraciones de la coordinación y el equilibrio. La mediana de tiempo hasta el inicio de un evento neurológico fue 9 días y la mayoría de los eventos se resolvieron y con poca frecuencia conllevaron a la interrupción del tratamiento con BLINCYTO. Se reportaron algunos eventos con un desenlace fatal.

Existe experiencia limitada con BLINCYTO en pacientes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) activa en el sistema nervioso central (SNC) o antecedentes de eventos neurológicos. Pacientes con antecedentes o presencia de patologías del SNC clínicamente relevantes fueron excluidos de los ensayos clínicos.

Los pacientes que reciben BLINCYTO deben ser evaluados clínicamente para identificar signos y síntomas de eventos neurológicos. El manejo de estos signos y síntomas puede requerir interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (4.2.1.3)*].

4.4.2 Infecciones

Los pacientes con LLA están inmunocomprometidos y por ende en un mayor riesgo de infecciones serias. En los pacientes que reciben BLINCYTO se han observado infecciones serias, que incluyen sepsis, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas, e infecciones del sitio del catéter, algunas de éstas fueron de amenaza para la vida o fatales. Los pacientes con estado funcional según la Escala del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) ≥ 2 , experimentaron una mayor incidencia de infecciones serias comparado con los pacientes con estado funcional ECOG < 2 . Existe experiencia limitada con BLINCYTO en pacientes con infección activa no controlada.

Evaluar a los pacientes con relación a signos y síntomas de infección y tratarlos apropiadamente. El manejo de infecciones puede requerir interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (4.2.1.3)*].

BLINCYTO debe prepararse por personal capacitado de manera apropiada en manipulaciones asépticas y mezcla de medicamentos oncológicos. La técnica aséptica debe ser estrictamente observada en el momento de preparar la solución para la infusión y al realizar el cuidado rutinario del catéter [ver *Instrucciones Especiales de Uso y Manejo (6.5.2)*].

4.4.3 Síndrome de Liberación de Citoquinas

El Síndrome de Liberación de Citoquinas (SLC), que podría amenazar la vida o ser fatal, fue reportado en pacientes recibiendo BLINCYTO.

Los eventos adversos serios que podrían estar asociados con SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, incremento de la bilirrubina total y náuseas; estos eventos conllevaron a la interrupción de BLINCYTO con poca frecuencia. En algunos casos, la coagulación intravascular diseminada (CID), el síndrome de fuga capilar (SFC) y la linfohistiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrófaga (LH/SAM) se han reportado en el contexto de SLC. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas de estos eventos.

Para mitigar el riesgo de SLC es importante iniciar la administración de BLINCYTO (Ciclo 1, Días 1 a 7) a la dosis de inicio recomendada [ver *Dosis y Administración (4.2.1)*]. El manejo de eventos de SLC puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (4.2.1.3)*].

4.4.4 Reacciones a la Infusión

Las reacciones asociadas a la infusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) [ver *Reacciones Adversas (4.8)*].

Los pacientes deben ser observados cuidadosamente en busca de reacciones asociadas a la infusión, especialmente durante la primera infusión del primer ciclo, y tratados apropiadamente. El manejo de las reacciones asociadas a la infusión puede requerir la interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (4.2.1.3)*].

4.4.5 Síndrome de Lisis Tumoral

El síndrome de lisis tumoral (SLT), que podría amenazar la vida o ser fatal, se ha observado en pacientes recibiendo BLINCYTO.

Las medidas profilácticas adecuadas incluyendo hidratación deben utilizarse para la prevención del SLT durante el tratamiento con BLINCYTO. Los pacientes deben ser evaluados cuidadosamente en busca de signos o síntomas del SLT. El manejo de estos eventos puede requerir la interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (4.2.1.3)*].

4.4.6 Neutropenia y Neutropenia Febril

La neutropenia y la neutropenia febril, incluyendo los casos que amenazan la vida, se han observado en pacientes recibiendo BLINCYTO. Se deben monitorizar los parámetros de laboratorio (incluyendo, pero no limitado a, el recuento de glóbulos blancos y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la infusión con BLINCYTO y tratarse apropiadamente.

4.4.7 Errores de Medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento de BLINCYTO. Es muy importante que las instrucciones para la preparación (incluida la mezcla) y administración sean seguidas estrictamente para minimizar los errores de medicación (incluyendo dosis insuficientes y excesivas) [ver *Dosis y Administración (4.2.2) y (4.2.3)*].

4.4.8 Elevación de las Enzimas Hepáticas

El tratamiento con BLINCYTO se ha asociado con las elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de estos eventos se observaron en la primera semana de inicio con BLINCYTO y no requirieron interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO.

Se debe monitorizar la alanina aminotransferasa (ALT), aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT), y la bilirrubina total en sangre antes de iniciar y durante el tratamiento con BLINCYTO.

4.4.9 Pancreatitis

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo BLINCYTO en los ensayos clínicos y en el marco postcomercialización. La terapia con dosis altas de esteroides pudo haber contribuido en algunos casos a la pancreatitis.

Se debe evaluar aquellos pacientes que desarrollen signos y síntomas de pancreatitis. El manejo de pancreatitis puede requerir la interrupción temporal o definitiva de BLINCYTO [ver *Dosis y Administración (4.2.1.3)*].

4.4.10 Leucoencefalopatía

Se han observado cambios en las imágenes de resonancia magnética (IRM) craneales que presentan leucoencefalopatía en pacientes recibiendo BLINCYTO, especialmente en pacientes con tratamiento previo con irradiación craneal y quimioterapia antileucémica (incluyendo metotrexato sistémico a altas dosis o citarabina intratecal). Se desconoce la relevancia clínica de estos cambios en las imágenes.

4.5 Interacciones con Otros Medicamentos y Otras Formas de Interacción

No se han realizado estudios formales de interacción de medicamentos con BLINCYTO. Se espera que BLINCYTO no afecte las actividades de la enzima CYP450 [ver *Propiedades Farmacocinéticas (5.2)*].

4.5.1 Inmunización

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas de virus vivos durante o después de la terapia con BLINCYTO. No se recomienda la vacunación con vacunas de virus vivos durante al menos dos semanas antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO, durante el tratamiento y hasta la recuperación del rango normal de linfocitos B al posterior al último ciclo de BLINCYTO.

4.6 Poblaciones Especiales

4.6.1 Embarazo

No se ha establecido la seguridad y la eficacia de BLINCYTO en mujeres embarazadas. En un estudio de toxicidad del desarrollo en ratones utilizando una molécula de murino sustituta, no hubo hallazgos de toxicidad materna, embriotoxicidad, o teratogenicidad. Las reducciones esperadas de células B y T se observaron en ratones en gestación, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en fetos.

Los estudios en animales no siempre predicen la respuesta en humanos. Por lo tanto, no se conoce si BLINCYTO puede producir daños fetales cuando se administra a mujeres embarazadas y BLINCYTO debe utilizarse durante el embarazo únicamente si el beneficio potencial es mayor al riesgo potencial para el feto.

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos durante y por al menos 48 horas posteriores al tratamiento con BLINCYTO.

Debido a la posibilidad de reducción de linfocitos B en infantes después de la exposición a BLINCYTO durante el embarazo, se debe monitorizar el nivel de linfocitos B en el infante antes de administrar vacunas de virus vivos. Las vacunas de virus vivos deben administrarse cuando el nivel de linfocitos B se encuentre dentro del rango normal.

4.6.2 Lactancia

Se desconoce si BLINCYTO está presente en leche materna. Debido al potencial de BLINCYTO para producir efectos adversos, se debe suspender la lactancia durante y por al menos 48 horas posteriores al tratamiento con BLINCYTO.

4.6.3 Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de BLINCYTO en la fertilidad. No se presentaron efectos en los órganos reproductivos de los ratones macho y hembra en estudios de toxicidad 13 semanas con la molécula de murino sustituta.

4.6.4 Población Pediátrica

Aún no se ha establecido la seguridad y eficacia de BLINCYTO en pacientes pediátricos.

No utilice la dosis recomendada para adultos en pacientes pediátricos.

Existe experiencia limitada con pacientes pediátricos. BLINCYTO está siendo evaluado en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria en un estudio de evaluación/escalamiento de la dosis. La mediana de la edad es 6 años (rango: de 2 a 17 años). Para cada ciclo de tratamiento, BLINCYTO se administra como una infusión continua vía intravenosa durante 4 semanas seguido de un intervalo de reposo de 2 semanas. El régimen seleccionado fue 5 mcg/m²/día durante la primera semana y 15 mcg/m²/día durante la semana 2 a 4 del ciclo 1; y 15 mcg/m²/día en los ciclos subsiguientes. A una dosis mayor, se presentó un evento de falla cardíaca fatal en el contexto de síndrome de liberación de citoquinas (SLC) que amenaza la vida y síndrome de lisis tumoral (SLT) [ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.3) y (4.4.5)*].

4.6.5 Pacientes Geriátricos

Generalmente, la seguridad y eficacia fueron comparables entre pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y pacientes menores de 65 años tratados con BLINCYTO. Sin embargo, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles a eventos neurológicos serios tales como trastorno cognitivo, encefalopatía y confusión.

4.6.6 Insuficiencia Hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales usando BLINCYTO en pacientes con insuficiencia hepática.

4.6.7 Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales usando BLINCYTO en pacientes con insuficiencia renal [ver *Propiedades Farmacocinéticas (5.2)*].

4.7 Efectos sobre la Capacidad para Conducir y Operar Máquinas

No se han realizado estudios de los efectos de BLINCYTO sobre la capacidad para conducir y operar máquinas. Sin embargo, dado el riesgo potencial de eventos neurológicos, los pacientes recibiendo BLINCYTO deben abstenerse de conducir, de realizar tareas o actividades peligrosas tales como operar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa durante la administración de BLINCYTO. Se debe informar a los pacientes sobre la posibilidad de experimentar eventos neurológicos.

4.8 Reacciones Adversas

4.8.1 Ensayos Clínicos

Principales

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
Infecciones e infestaciones	Otras infecciones por patógenos, infecciones bacterianas, infecciones fúngicas, infecciones virales, neumonía, sepsis
Trastornos del sistema linfático y de la sangre	Neutropenia febril, anemia, neutropenia, trombocitopenia, leucopenia, leucocitosis, linfopenia, histiocitosis hemofagocítica
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas, tormenta de citoquinas e hipersensibilidad

Clase de Sistema de Órganos	Reacción Adversa
Trastornos del metabolismo y nutrición	Hipopotasemia, hiperglucemia, hipomagnesemia, síndrome de lisis tumoral, hipoalbuminemia
Trastornos psiquiátricos	Insomnio, confusión, desorientación
Trastornos del sistema nervioso	Cefalea, temblor, mareo, encefalopatía, parestesia, afasia, convulsión, deterioro de la memoria, trastorno cognitivo, trastorno del habla
Trastornos cardíacos	Taquicardia
Trastornos vasculares	Hipotensión, síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastinales	Tos
Trastornos gastrointestinales	Naúseas, estreñimiento, diarrea, dolor abdominal, vómito
Trastornos de la piel y tejido subcutáneo	Rash
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conectivo	Dolor lumbar, dolor en las extremidades, artralgia, dolor óseo
Trastornos generales y condiciones del sitio de la administración	Pirexia, edema periférico, fatiga, escalofríos, dolor torácico, edema
Exámenes complementarios	Aumento de peso, disminución de inmunoglobulinas, aumento de bilirrubina en la sangre, aumento de enzimas hepáticas incluyendo alanina aminotransferasa, aspartato aminotransferasa, y gamma glutamil transferasa
Lesiones, intoxicaciones y complicaciones del procedimiento	Reacciones asociadas a la infusión y síntomas asociados incluyendo sibilancias, rubefacción, edema facial, disnea, hipotensión, e hipertensión

4.8.2 Experiencia Postcomercialización

Se ha reportado pancreatitis, que amenaza la vida o fatal, en pacientes recibiendo BLINCYTO [ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.9)*].

4.8.3 Inmunogenicidad

Al igual que con todas las proteínas terapéuticas, existe potencial de inmunogenicidad. La inmunogenicidad de BLINCYTO se ha evaluado utilizando un inmunoensayo con tecnología de detección de electroquimioluminiscencia (ECL) para detección de anticuerpos de unión antiblinatumomab. En aquellos pacientes cuyos sueros fueron positivos en el inmunoensayo, se realizó un ensayo biológico *in vitro* para detectar los anticuerpos neutralizantes.

En los estudios clínicos, 0,9% (2 de 225) de los pacientes con LLA en recaída o refractaria tratados con BLINCYTO fueron positivos para anticuerpo antiblinatumomab; ambos fueron anticuerpos neutralizantes. La formación de anticuerpos antiblinatumomab puede afectar la farmacocinética de BLINCYTO.

En caso de sospechar formación de anticuerpos antiblinatumomab clínicamente significativa, contacte a Amgen Biotecnológica S.A.S., para discutir la prueba de anticuerpos.

La detección de la formación de anticuerpos antiblinatumomab es altamente dependiente de la sensibilidad y la especificidad del ensayo. Adicionalmente, la incidencia de positividad para anticuerpos observada (incluyendo anticuerpos neutralizantes) en un ensayo puede estar influenciada por múltiples factores, incluyendo la metodología del ensayo, el manejo de la muestra, el momento de recolección de

la muestra, los medicamentos concomitantes y la enfermedad subyacente. Por estas razones, la comparación de la incidencia de anticuerpos contra blinatumomab con la incidencia de anticuerpos contra otros productos podría inducir a error.

4.9 Sobredosis

Se ha observado sobredosis incluyendo un paciente que recibió 133 veces la dosis terapéutica recomendada de BLINCYTO administrada durante un corto periodo. La sobredosis resultó en reacciones adversas consistentes con las reacciones observadas a la dosis terapéutica recomendada e incluyeron fiebre, temblores y cefalea. En caso de sobredosis, la infusión debe interrumpirse temporalmente y los pacientes deben ser evaluados [ver *Advertencias y Precauciones Especiales de Uso (4.4.7)*]. Considerar el reinicio de BLINCYTO a una dosis terapéutica correcta [ver *Dosis y Administración (4.2.1)*].

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades Farmacodinámicas

Mecanismo de Acción

Blinatumomab es un constructo de anticuerpos biespecífico captador de células T (*BiTE*[®]) que se une específicamente a CD19 expresado en la superficie de células de origen de linaje B y CD3 expresado en la superficie de las células T. Activa las células T endógenas mediante la conexión de CD3 en el complejo receptor de célula T (*TCR*) con CD19 en las células B benignas y malignas. La actividad antitumoral de la inmunoterapia con blinatumomab no es dependiente de las células T que portan un *TCR* específico o de los antígenos peptídicos presentados por las células cancerígenas, pero es de naturaleza policlonal e independiente de las moléculas de los antígenos leucocíticos humanos (*HLA*) sobre las células diana. Blinatumomab media la formación de una sinapsis citolítica entre la célula T y la célula tumoral, liberando enzimas proteolíticas que destruyen las células diana proliferadoras y en reposo. Blinatumomab está asociado con el aumento transitorio de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, y resulta en la eliminación de las células CD19+.

Farmacodinámica

En los pacientes evaluados se observaron respuestas farmacodinámicas inmunes consistentes. Durante la infusión intravenosa continua de 4 semanas, la respuesta farmacodinámica se caracterizó por activación de las células T y redistribución inicial, rápida reducción de las células B periféricas, y elevación transitoria de citoquinas.

Posterior al inicio de la infusión con BLINCYTO o el escalamiento de la dosis, se observó redistribución de las células T periféricas (es decir, adición de células T al endotelio de los vasos sanguíneos y/o trasmigración dentro del tejido). Inicialmente, los recuentos de células T disminuyeron dentro de los días 1 a 2 y posteriormente retornaron a los niveles iniciales dentro de los días 7 a 14 en la mayoría de los pacientes. En pocos pacientes se observó aumento de los recuentos de células T mayor a los valores basales (expansión de células T).

En la mayoría de los sujetos, los recuentos de células B periféricas disminuyeron rápidamente a un nivel indetectable durante el tratamiento a dosis ≥ 5 mcg/m²/día o ≥ 9 mcg/día. No se observó recuperación de los recuentos de las células B periféricas durante el periodo de 2 semanas sin BLINCYTO entre los ciclos de tratamiento. La disminución incompleta de células B ocurrió a dosis de 0,5 mcg/m²/día y 1,5 mcg/m²/día y en algunos pacientes que no respondieron al tratamiento a dosis mayores.

Se evaluaron citoquinas incluyendo IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α , e IFN- γ y se observó que IL-6, IL-10, e IFN- γ presentaron una mayor elevación. En los primeros 2 días después del inicio de la infusión con BLINCYTO se observó elevación transitoria de las citoquinas. Los niveles elevados de citoquinas retornaron a los valores iniciales dentro de las 24 a 48 horas durante la infusión. En los ciclos

de tratamiento subsiguientes, se presentó elevación de citoquinas en pocos pacientes con menor intensidad comparado con las primeras 48 horas del primer ciclo de tratamiento.

5.1.1 Datos Clínicos

Un total de 225 pacientes \geq 18 años de edad con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de precursores de células B en recaída o refractaria fueron expuestos a BLINCYTO durante los ensayos clínicos.

En el **Estudio 1**, se evaluó la seguridad y eficacia de BLINCYTO en un estudio abierto, multicéntrico, de aumento de dosis en 36 pacientes (incluyendo 23 pacientes tratados a una dosis equivalente a la dosis propuesta para registro) \geq 18 años de edad con LLA de precursores de células B en recaída o refractaria (una o más recaídas, refractaria, o recaída después de trasplante de células madre hematopoyéticas [*HSCT*]). Quince de los 36 pacientes (41,7%) habían sido sometidos a trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas (*HSCT*) antes de recibir BLINCYTO. La tasa de remisión completa/remisión completa con recuperación hematológica parcial (CR/CRh*) fue 69,4% [25 de 36 pacientes (IC 95%: 51,9% a 83,7%): 15 (41,7%; IC 95%: 25,5% a 59,2%) CR; 10 (27,8%; IC 95%: 14,2% a 45,2%) CRh*]. Veintidós de 25 pacientes (88%) con CR hematológica también presentaron respuesta de Enfermedad Mínima Residual (EMR) (definida como EMR por PCR $< 1 \times 10^{-4}$). La mediana de la duración de la respuesta fue 8,9 meses y la mediana de la sobrevida libre de progresión (SLP) fue 7,6 meses. La mediana de la sobrevida global (SG) fue 9,8 meses.

En el **Estudio 2**, se evaluó la seguridad y eficacia de BLINCYTO en un estudio abierto, multicéntrico, de un solo brazo. Los pacientes elegibles eran \geq 18 años de edad con LLA de precursores de células B, cromosoma Philadelphia negativo en recaída o refractaria (recaída con una primera remisión de \leq 12 meses de duración en la primera terapia de rescate o recaída o refractaria posterior a la primera terapia de rescate o recaída entre los 12 meses de *HSCT* alogénico, y que tuvieran \geq 10% de blastos en médula ósea).

BLINCYTO se administró como infusión intravenosa continua. En el primer ciclo, la dosis inicial fue 9 mcg/día durante la semana 1, luego 28 mcg/día durante las 3 semanas restantes. La dosis objetivo de 28 mcg/día se administró en el ciclo 2 y en los ciclos subsiguientes iniciando el día 1 de cada ciclo. El ajuste de dosis fue posible en caso de eventos adversos. La población tratada incluyó 189 pacientes que recibieron al menos una infusión de BLINCYTO; la mediana del número de ciclos de tratamiento fue 2 (rango: 1 a 5). Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que posteriormente presentaron recaída tuvieron la opción de ser tratados nuevamente con BLINCYTO. Entre los pacientes tratados, la mediana de la edad fue 39 años, (rango: 18 a 79 años), 64 de 189 (33,9%) habían sido sometidos a *HSCT* antes de recibir BLINCYTO y 32 de 189 (16,9%) habían recibido más de dos terapias de rescate previas.

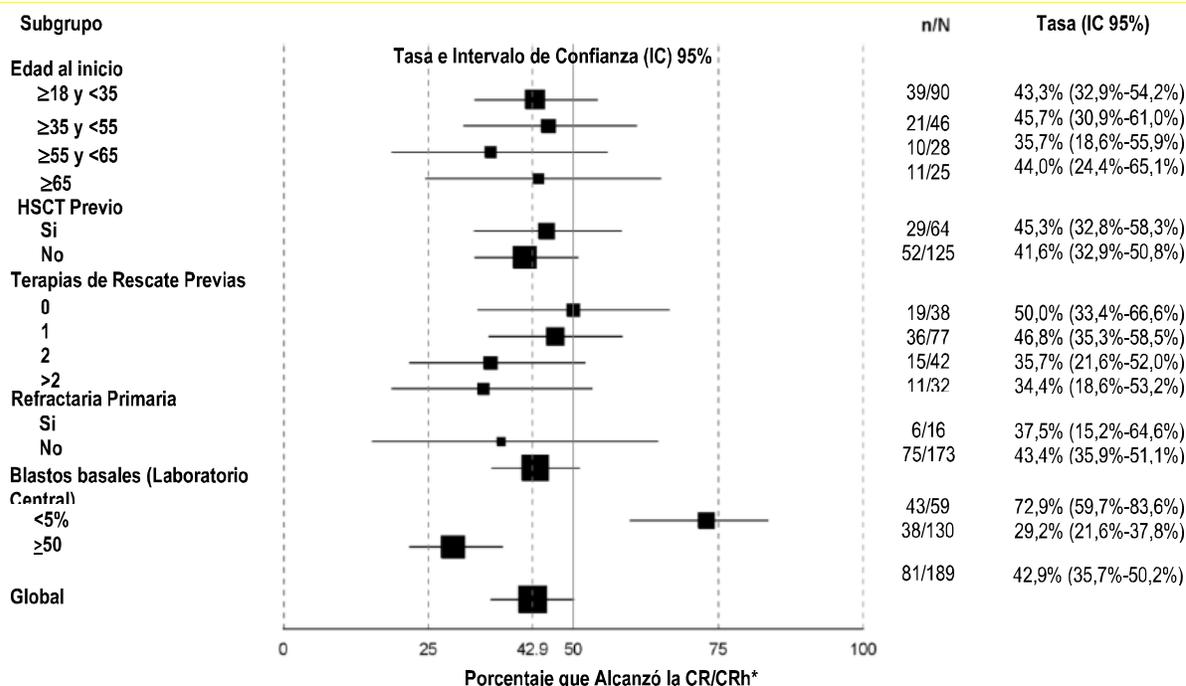
El desenlace primario fue la tasa de CR/CRh* dentro de los 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. Ochenta y uno de los 189 pacientes (42,9%) alcanzó CR/CRh* dentro de los 2 primeros ciclos de tratamiento con la mayoría de las respuestas (64 de 81) obtenidas en el ciclo 1 de tratamiento. Para los resultados de eficacia del Estudio 2 ver la Tabla 1 y Figura 1. Cuatro pacientes alcanzaron CR durante los ciclos subsiguientes, resultando en una tasa CR acumulada de 35,4% (67 de 189; IC 95%: 28,6% a 42,7%). Treinta y dos de los 189 pacientes (16,9%) fueron sometidos a *HSCT* alogénico en CR/CRh* inducido con BLINCYTO.

Tabla 1. Resultados de Eficacia en Pacientes ≥ 18 Años de Edad con Leucemia Linfoblástica Aguda (LLA) de precursores B con Cromosoma Philadelphia Negativo en Recaída o Refractaria (Estudio 2)

N = 189	
Remisión completa (CR) ^a /Remisión completa con recuperación hematológica parcial (CRh*) ^b , n (%) [IC 95%]	81 (42,9%) [35,7% - 50,2%]
CR, n (%) [IC 95%]	63 (33,3%) [26,7% - 40,5%]
CRh*, n (%) [IC 95%]	18 (9,5%) [5,7% - 14,6%]
Médula ósea hipoplásica sin blastos o médula ósea aplásica ^c , n (%) [IC 95%]	17 (9%) [5,3% - 14,0%]
Remisión parcial ^d , n (%) [IC 95%]	5 (2,6%) [0,9% - 6,1%]
Mediana de sobrevida libre de progresión (SLP) para CR/CRh* [IC 95%]	5,9 meses [4,8 a 8,3 meses]
Mediana de sobrevida global [IC 95%]	6,1 meses [4,2 a 7,5 meses]

- a. CR se definió como $\leq 5\%$ de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación completa del conteo de células de sangre periférica (plaquetas $> 100.000/\text{microlitros}$ y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $> 1.000/\text{microlitros}$).
- b. CRh* se definió como $\leq 5\%$ de blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial del conteo de células de sangre periférica (plaquetas $> 50.000/\text{microlitros}$ y RAN $> 500/\text{microlitros}$).
- c. Médula ósea hipoplásica sin blastos o aplásica, se definió como blastos en la médula ósea $\leq 5\%$, sin evidencia de enfermedad, recuperación insuficiente de conteo de células de sangre periférica: plaquetas $\leq 50.000/\text{microlitros}$ y/o RAN $\leq 500/\text{microlitros}$.
- d. La remisión parcial se definió como blastos de médula ósea de 6% a 25% con al menos una reducción del 50% con respecto al valor basal.

Figura 1. Tasa de CR/CRh* Durante los Primeros Dos Ciclos por Subgrupo (Estudio 2)



n = número de pacientes que alcanzaron CR o CRh* en los primeros dos ciclos de tratamiento en el subgrupo especificado

N = número total de pacientes en el subgrupo especificado

A fin de evaluar la sobrevida, se realizó un análisis de puntos de interés preestablecidos comparando respondedores y no respondedores en la semana 5 de los ciclos 1 y 2. La mediana de la sobrevida global fue 11,2 meses (IC 95%: 7,8 meses hasta no estimable) entre los pacientes que alcanzaron CR/CRh* (N = 60) y 3,0 meses (IC 95%: 2,4 a 4 meses) entre no respondedores (N = 101) en el análisis del ciclo 1. La mediana de la sobrevida global fue 9,9 meses (IC 95%: 6,8 meses hasta no estimable) entre los sujetos que alcanzaron CR/CRh* (N = 79) y 2,7 meses (IC 95%: 1,6 a 4,5 meses) entre no respondedores (N = 50) en el análisis del ciclo 2.

En un análisis exploratorio preestablecido, 60 de 73 pacientes evaluables para EMR con CR/CRh* (82,2%) también presentaron una respuesta EMR (definida como EMR por PCR < 1×10^{-4}).

En el **Estudio 3**, se evaluó BLINCYTO en un estudio confirmatorio, multicéntrico, de brazo único en 116 pacientes \geq 18 años de edad con EMR incluyendo 5 pacientes (4,3%) con LLA cromosoma Philadelphia positivo. El desenlace primario fue la proporción de pacientes que alcanzaron respuesta EMR completa definida por ausencia de EMR posterior a un ciclo de tratamiento con BLINCYTO. El porcentaje de pacientes que alcanzaron respuesta EMR completa posterior a un ciclo de tratamiento fue 77,9% (IC 95%: 69,1% a 85,1%).

El análisis combinado de los datos multicéntricos e históricos (**Estudio 4**) en pacientes adultos con LLA en recaída o refractaria (n = 694 con datos disponibles de CR; n = 1.112 con datos disponibles de SG) se realizó para proporcionar un resumen de criterios de valoración clínicos claves entre los pacientes que recibieron terapia de rescate. La definición de CR incluyó pacientes que experimentaron recuperación completa de la médula ósea con recuperación completa del conteo de células de sangre periférica, así como algunos pacientes en algunos centros con recuperación parcial del conteo de células de sangre periférica. Los datos históricos incluyeron pacientes con LLA en recaída o refractaria que presentaron recaída entre los 12 meses del tratamiento inicial, fueron refractarios a tratamiento(s) previo(s), recaída entre los 12 meses de HSCT alogénico, o que se encontraban en un segundo o posterior tratamiento de rescate. Entre estos pacientes, la tasa de CR, ajustada al perfil de los pacientes en el Estudio 2 fue 23,8% (IC 95%: 19,8% a 27,5%) y la mediana de SG fue 3,3 meses (IC 95%: 2,8 a 3,6 meses).

5.2 Propiedades Farmacocinéticas

La farmacocinética de blinatumomab parece lineal sobre un intervalo de dosis de 5 a 90 mcg/m²/día (aproximadamente equivalente a 9 a 162 mcg/día) en los pacientes adultos. Posterior a la infusión intravenosa continua, la concentración sérica de estado estable (C_{ss}) se logró dentro de un día y permaneció estable con el tiempo. El aumento en la mediana de los valores de C_{ss} fue aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo evaluado. A las dosis clínicas de 9 mcg/día y 28 mcg/día para el tratamiento de LLA en recaída o refractaria, la C_{ss} media (SD) fue 211 (258) pg/mL y 621 (502) pg/mL, respectivamente.

Distribución

La media estimada (SD) del volumen de distribución basado en la fase terminal (V_z) fue 4,52 (2,89) L con la infusión intravenosa continua de blinatumomab.

Metabolismo

La vía metabólica de blinatumomab no se ha descrito. Al igual que con otras proteínas terapéuticas, se espera que BLINCYTO se degrade en péptidos pequeños y aminoácidos a través de las vías catabólicas.

Eliminación

La media estimada (SD) de la depuración sistémica con infusión intravenosa continua en pacientes recibiendo blinatumomab en estudios clínicos fue 2,92 (2,83) L/hora. El promedio (SD) de la vida media fue 2,11 (1,42) horas. Se eliminaron cantidades mínimas de blinatumomab en la orina a las dosis clínicas evaluadas.

Peso Corporal, Superficie Corporal, Sexo y Edad

Se realizó un análisis farmacocinético poblacional para evaluar los efectos de las características demográficas sobre la farmacocinética de blinatumomab. Los resultados sugieren que la edad (18 a 80 años de edad), sexo, peso corporal (44 a 134 kg), y la superficie de área corporal (1,39 a 2,57 m²) no influyen en la farmacocinética de blinatumomab.

Insuficiencia Renal

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales con blinatumomab en pacientes con insuficiencia renal.

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente el doble en los valores promedio de depuración de blinatumomab entre sujetos con disfunción renal moderada y función renal normal. Puesto que se presentó una alta variabilidad entre los sujetos (CV% hasta 95,6%), y los valores de depuración en sujetos con deterioro renal estuvieron esencialmente dentro de los intervalos observados en los pacientes con función renal normal, no se espera ningún impacto clínicamente significativo de la función renal sobre los desenlaces clínicos.

Interacciones entre Medicamentos

Los resultados de un ensayo *in vitro* en hepatocitos humanos sugieren que blinatumomab no afectó las actividades de la enzima CYP450.

La elevación transitoria de las citoquinas puede afectar las actividades de la enzima CYP450. Basado en el modelo farmacocinético basado en fisiología (*PBPK*), el efecto de la elevación transitoria de citoquinas sobre las actividades de las enzimas CYP450 es menor del 30%, durando menos de una semana; el efecto sobre la exposición a los sustratos sensibles a CYP450 es menor que el doble. Por lo tanto, la elevación de citoquinas mediada por blinatumomab parece tener bajo potencial de interacción con medicamentos clínicamente significativa.

5.3 Datos Preclínicos de Seguridad/Toxicología Preclínica

Blinatumomab presenta reacciones cruzadas únicamente en el chimpancé. En consecuencia, los datos de seguridad preclínicos con blinatumomab son limitados. Se desarrolló una molécula de murino sustituta con actividad biológica similar en los ratones para ser utilizada en ensayos preclínicos. Los datos de los estudios de hasta 13 semanas de duración con la molécula de murino sustituta en ratones, revelaron los efectos farmacológicos esperados incluyendo liberación de citoquinas, reducción de los recuentos de leucocitos, reducción de células B, reducción en células T, y reducción de la celularidad en los tejidos linfáticos. Estos cambios revirtieron después de la interrupción del tratamiento.

Mutagenicidad

No se han realizado estudios de mutagenicidad con blinatumomab; sin embargo, no se espera que blinatumomab altere el ADN o los cromosomas.

Carcinogenicidad

No se han realizado estudios de carcinogenicidad con blinatumomab.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de Excipientes

Medicamento

Excipientes

Ácido cítrico monohidrato

Trehalosa dihidrato

Clorhidrato de lisina

Polisorbato 80
Hidróxido de sodio

Solución Estabilizante IV

Excipientes

Ácido cítrico monohidrato
Clorhidrato de lisina
Polisorbato 80
Hidróxido de sodio
Agua para inyección

6.2 Incompatibilidades

BLINCYTO es compatible con bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC no dietilhexilftalato (no DEHP) o etilvinilacetato (EVA).

6.3 Precauciones Especiales de Almacenamiento

Durante el almacenamiento, los viales de BLINCYTO y de Solución Estabilizante IV deben protegerse de la luz. Conservar refrigerado entre 2°C a 8°C. No congelar.

Almacenar y transportar la bolsa IV preparada con solución para infusión de BLINCYTO entre 2°C a 8°C. Transportar en un contenedor validado para mantener la temperatura del contenido entre 2°C a 8°C. No congelar.

Tabla 2. Requisitos de Almacenamiento para BLINCYTO y la Solución Estabilizante IV

Tiempo de almacenamiento máximo para el vial de BLINCYTO liofilizado y la Solución Estabilizante IV*	Tiempo de almacenamiento máximo del vial de BLINCYTO reconstituido*		Tiempo de almacenamiento máximo (incluyendo el tiempo de infusión) de la bolsa IV preparada que contiene la Solución para Infusión de BLINCYTO	
	Temperatura Ambiente hasta 27°C	Temperatura Ambiente hasta 27°C	Refrigerado entre 2°C a 8°C	Refrigerado entre 2°C a 8°C
8 horas	4 horas	24 horas	96 horas [†]	10 días [†]

Durante el almacenamiento, los viales de BLINCYTO y de Solución Estabilizante IV deben protegerse de la luz.

[†] Si la bolsa IV que contiene la solución para infusión de BLINCYTO no se administra dentro de los plazos y temperatura indicados, deberá desecharse; no se debe refrigerar nuevamente.

6.4 Naturaleza y Contenido del Envase

Tamaño del empaque: 1 vial de BLINCYTO y 1 vial de Solución Estabilizante IV

Cada empaque de BLINCYTO contiene:

- BLINCYTO se suministra en un vial de un solo uso como polvo liofilizado blanco a blanquecino, estéril y sin conservantes (38,5 mcg/vial);
- La Solución Estabilizante IV se suministra en un vial de vidrio de un solo uso de 10 mL como solución clara, incolora a levemente amarilla, sin conservantes y estéril. **No utilice la Solución Estabilizante IV para reconstituir BLINCYTO.**

6.5 Instrucciones Especiales de Uso y Manejo

6.5.1 Obtención de los Suministros

NOTA: 1 empaque de BLINCYTO incluye 1 vial de BLINCYTO y 1 vial de Solución Estabilizante IV.

Antes de la preparación, asegúrese de tener listos los siguientes suministros.

- 1 empaque de BLINCYTO para la preparación de una dosis de 9 mcg/día administrada mediante infusión durante 24 horas a una velocidad de 10 mL/h, una dosis de 9 mcg/día administrada mediante infusión durante 48 horas a una velocidad de 5 mL/h, una dosis de 9 mcg/día administrada mediante infusión durante 72 horas a una velocidad de 3,3 mL/h y una dosis de 28 mcg/día administrada mediante infusión durante 24 horas a una velocidad de 10 mL/h
- 2 empaques de BLINCYTO para preparación de una dosis de 9 mcg/día administrada mediante infusión durante 96 horas a una velocidad de 2,5 mL/h y una dosis de 28 mcg/día administrada mediante infusión durante 48 horas a una velocidad de 5 mL/h
- 3 empaques de BLINCYTO para preparación de una dosis de 28 mcg/día administrada mediante infusión durante 72 horas a una velocidad de 3,3 mL/h
- 4 empaques de BLINCYTO para preparación de una dosis de 28 mcg/día administrada mediante infusión durante 96 horas a una velocidad de 2,5 mL/h

Se requieren también los siguientes suministros, que **no** están incluidos en el empaque:

- Jeringas desechables de un solo uso estériles
- Aguja(s) calibre 21 a 23 (recomendadas)
- Agua para Inyección Estéril sin conservantes
- Bolsa IV con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%
 - Para minimizar el número de transferencias asépticas, se recomienda utilizar una bolsa IV prellenada con 250 mL. Las bolsas IV prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado con un volumen total de 265 a 275 mL. **Los cálculos de dosis de BLINCYTO suministrados en la sección 6.5.3 se basan en un volumen inicial de 265 mL a 275 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%.**
 - Utilice únicamente bolsas de infusión/casetes de bombeo de poliolefina, PVC no dietilhexilftalato (no DEHP) o etilvinilacetato (EVA).
- Tubo IV de poliolefina, PVC no DEHP o EVA con un filtro en línea de 0,2 micras estéril, no pirógeno, de baja unión a proteínas
 - Asegúrese que el tubo IV es compatible con la bomba de infusión.

6.5.2 Preparación Aséptica

BLINCYTO no contiene conservantes antimicrobianos, por tanto, deberá garantizarse la manipulación aséptica cuando se prepara la infusión. La preparación de BLINCYTO debe:

- Realizarse bajo condiciones asépticas por personal capacitado de acuerdo con las normas de buenas prácticas especialmente con relación a la preparación aséptica de productos parenterales.
- Prepararse en una cabina de flujo laminar o gabinete de seguridad biológica utilizando las precauciones estándar para manipulación segura de agentes intravenosos.

6.5.3 Preparación de la Solución para Infusión BLINCYTO Utilizando una Bolsa IV Prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%

6.5.3.1 Preparación de BLINCYTO 9 mcg/día Administrado Mediante Infusión Durante 24 Horas a una Velocidad de 10 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es

necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.

2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya un vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 1 mL, transfiera asépticamente 0,83 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.2 Preparación de BLINCYTO 9 mcg/día para Aplicación Mediante Infusión Durante 48 Horas a una Velocidad de 5 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.
2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,5 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya un vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 3 mL, transfiera asépticamente 1,7 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.3 Preparación de BLINCYTO 9 mcg/día para Aplicación Por Infusión Durante 72 Horas a una Velocidad de 3,3 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es

necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.

2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,6 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya un vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 3 mL, transfiera asépticamente 2,5 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.4 Preparación de BLINCYTO 9 mcg/día para Aplicación Mediante Infusión Durante 96 Horas a una Velocidad de 2,5 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.
2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,6 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Usar dos viales de BLINCYTO. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya cada vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 3 mL, transfiera asépticamente 3,3 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV (2,0 mL de un vial y 1,3 mL restantes del segundo vial). Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.5 Preparación de BLINCYTO 28 mcg/día Aplicado Mediante Infusión Durante 24 Horas a una Velocidad de 10 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es

necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.

2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,6 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya un vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 3 mL, transfiera asépticamente 2,6 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.6 Preparación de BLINCYTO 28 mcg/día Aplicado Mediante Infusión Durante 48 Horas a una Velocidad de 5 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.
2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,6 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Usar dos viales de BLINCYTO. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya cada vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 3 mL, transfiera asépticamente 5,2 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV (2,7 mL de un vial y 2,5 mL restantes del segundo vial). Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.7 Preparación de BLINCYTO 28 mcg/día Aplicado Mediante Infusión Durante 72 Horas a una Velocidad de 3,3 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es

necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.

2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,7 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Usar tres viales de BLINCYTO. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya cada vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 5 mL, transfiera asépticamente 8,0 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV (2,8 mL de cada vial de los primeros dos viales y 2,4 mL restantes del tercer vial). Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

6.5.3.8 Preparación de BLINCYTO 28 mcg/día Aplicado Mediante Infusión Durante 96 Horas a una Velocidad de 2,5 mL/h

1. Utilice una bolsa IV prellenada con 250 mL de Cloruro de Sodio al 0,9%. Las bolsas prellenadas con 250 mL generalmente contienen un sobrellenado para un volumen total de 265 a 275 mL. Si es necesario ajuste el volumen de la bolsa IV agregando o extrayendo el Cloruro de Sodio al 0,9% para obtener un volumen inicial entre 265 y 275 mL.
2. Utilizando una jeringa de 10 mL, transfiera asépticamente 5,7 mL de la Solución Estabilizante IV a la bolsa IV. Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar la formación de espuma. Deseche el vial con la Solución Estabilizante IV restante.
3. Usar cuatro viales de BLINCYTO. Utilizando una jeringa de 5 mL, reconstituya cada vial de BLINCYTO empleando 3 mL de Agua para Inyección Estéril sin conservantes. Dirija el Agua para Inyección Estéril sin conservantes hacia los lados del vial durante la reconstitución. Mueva en un patrón de espiral suavemente el contenido para evitar el exceso de espuma. **No agite.**
 - **No reconstituya BLINCYTO con la Solución Estabilizante IV.**
 - La adición del Agua para Inyección Estéril sin conservantes al polvo liofilizado resulta en un volumen total de 3,1 mL con una concentración final de BLINCYTO de 12,5 mcg/mL.
4. Inspeccione visualmente la solución reconstituida en busca de partículas y decoloración durante la reconstitución y antes de la infusión. La solución resultante debe ser clara a levemente opalescente, incolora a levemente amarilla. **No utilice si la solución se torna turbia o se ha precipitado.**
5. Utilice una jeringa de 5 mL, transfiera asépticamente 10,7 mL de BLINCYTO reconstituido dentro de la bolsa IV (2,8 mL de cada vial de los primeros tres viales y 2,3 mL restantes del cuarto vial). Mezcle suavemente el contenido de la bolsa para evitar formación de espuma.
6. Bajo condiciones asépticas, coloque el tubo IV a la bolsa IV con el filtro en línea estéril de 0,2 micras.
7. Retire el aire de la bolsa IV y purgue la línea IV **únicamente** con la solución preparada para infusión. **No purgue con Cloruro de Sodio al 0,9%.**
8. Almacene entre 2°C a 8°C si no se utiliza inmediatamente.

Versión 1

Fecha de revisión: Junio de 2016