

ANEXO I

FICHA TÉCNICA O RESUMEN DE LAS CARACTERÍSTICAS DEL PRODUCTO

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas. Ver la sección 4.8, en la que se incluye información sobre cómo notificarlas.

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BLINCYTO 38,5 microgramos polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.

2. COMPOSICIÓN CUALITATIVA Y CUANTITATIVA

Un vial de polvo contiene 38,5 microgramos de blinatumomab.

La reconstitución con agua para preparaciones inyectables resulta en una concentración final de blinatumomab de 12,5 microgramos/ml.

Blinatumomab se produce en células ováricas de hámster chino mediante tecnología de ADN recombinante.

Para consultar la lista completa de excipientes, ver sección 6.1.

3. FORMA FARMACÉUTICA

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.

BLINCYTO polvo (polvo para concentrado): Polvo entre blanco y blanquecino.

Solución (estabilizadora): Solución transparente entre incolora y amarillenta con un pH de 7,0.

4. DATOS CLÍNICOS

4.1 Indicaciones terapéuticas

BLINCYTO está indicado en adultos en monoterapia para el tratamiento de leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída. Los pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo deben haber recibido tratamiento previo sin éxito con al menos 2 inhibidores de la tirosina quinasa (TKI) y no tener otras opciones de tratamiento alternativas.

BLINCYTO está indicado en adultos en monoterapia para el tratamiento de LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera o segunda remisión completa y con enfermedad mínima residual (EMR) igual o superior al 0,1%.

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo y en situación refractaria o en recaída tras haber recibido al menos dos tratamientos anteriores o en recaída tras haber recibido un trasplante alogénico de células madre hematopoyéticas.

BLINCYTO está indicado para el tratamiento de pacientes pediátricos a partir de 1 año de edad en monoterapia con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo, CD19 positivo en primera recaída de alto riesgo como parte del tratamiento de consolidación (ver sección 4.2).

4.2 Posología y forma de administración

El tratamiento se debe iniciar bajo la dirección y supervisión de médicos con experiencia en el tratamiento de neoplasias hematológicas. A los pacientes tratados con BLINCYTO se les debe entregar el folleto formativo para pacientes y cuidadores y la tarjeta de información para el paciente.

Para el tratamiento de LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída, se recomienda la hospitalización desde el inicio del tratamiento como mínimo durante los 9 primeros días del primer ciclo y los primeros 2 días del segundo ciclo.

Para el tratamiento de LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con EMR positiva, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los 3 primeros días del primer ciclo y los primeros 2 días de ciclos posteriores.

Para pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo, se recomienda la hospitalización como mínimo durante los 3 primeros días del ciclo.

En pacientes con antecedentes o presencia de enfermedad clínicamente relevante del sistema nervioso central (SNC) (ver sección 4.4), se recomienda la hospitalización como mínimo durante los primeros 14 días del primer ciclo. En el segundo ciclo, se recomienda la hospitalización como mínimo durante 2 días, y la decisión clínica se basará en la tolerancia a BLINCYTO durante el primer ciclo. Se debe tener precaución, ya que se han observado casos de aparición tardía de los primeros eventos neurológicos.

Para todos los siguientes inicios de ciclo y para el reinicio (p. ej., si el tratamiento se interrumpe durante 4 o más horas), se recomienda la supervisión por parte de un profesional sanitario o la hospitalización.

Posología

LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída

Los pacientes con LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída pueden recibir 2 ciclos de tratamiento. Un solo ciclo de tratamiento consta de 28 días (4 semanas) de perfusión continua. Cada ciclo de tratamiento está separado por un intervalo de 14 días (2 semanas) sin tratamiento.

Los pacientes que han alcanzado la remisión completa (RC/RCh*) después de 2 ciclos de tratamiento pueden recibir hasta 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación con BLINCYTO, en base a la evaluación individualizada del balance beneficio/riesgo.

La dosis diaria recomendada depende del peso corporal (ver tabla 1). Los pacientes con un peso igual o superior a 45 kg reciben una dosis fija, mientras que en pacientes con un peso inferior a 45 kg, la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal (ASC) del paciente.

Tabla 1. Dosis recomendada de BLINCYTO para la LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída

Peso corporal	Ciclo 1			Ciclos posteriores	
	Días 1-7	Días 8-28	Días 29-42	Días 1-28	Días 29-42
Peso igual o superior a 45 kg (<i>dosis fija</i>)	9 µg/día vía perfusión continua	28 µg/día vía perfusión continua	Intervalo de 14 días sin tratamiento	28 µg/día vía perfusión continua	Intervalo de 14 días sin tratamiento
Peso inferior a 45 kg (<i>dosis en función del ASC</i>)	5 µg/m ² /día vía perfusión continua (<i>no se deben superar los 9 µg/día</i>)	15 µg/m ² /día vía perfusión continua (<i>no se deben superar los 28 µg/día</i>)		15 µg/m ² /día vía perfusión continua (<i>no se deben superar los 28 µg/día</i>)	

LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo

Los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo pueden recibir 1 ciclo de tratamiento con BLINCYTO después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación. Un solo ciclo de tratamiento consta de 28 días (4 semanas) de perfusión continua. En la tabla 2 se puede consultar la dosis diaria recomendada para pacientes pediátricos según el peso corporal.

Tabla 2. Dosis recomendada de BLINCYTO para pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo después de la quimioterapia de inducción

Un ciclo de consolidación	Peso corporal igual o superior a 45 kg (<i>dosis fija</i>)	Peso corporal inferior a 45 kg (<i>dosis en función del ASC</i>)
Días 1-28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (<i>no se deben superar los 28 µg/día</i>)

Recomendaciones sobre premedicación y medicación adicional

En pacientes adultos, se deben administrar 20 mg de dexametasona por vía intravenosa 1 hora antes del inicio de cada ciclo de tratamiento con BLINCYTO.

En pacientes pediátricos, se deben administrar 10 mg/m² de dexametasona (sin superar los 20 mg) por vía oral o intravenosa de 6 a 12 horas antes del inicio de BLINCYTO (ciclo 1, día 1). A continuación, se deberán administrar 5 mg/m² de dexametasona por vía oral o intravenosa en los 30 minutos antes del inicio de BLINCYTO (ciclo 1, día 1).

Se recomienda el uso de antipiréticos (p. ej., paracetamol) para reducir la pirexia durante las primeras 48 horas de cada ciclo de tratamiento.

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

Tratamiento pre-fase para pacientes con elevada carga tumoral

Los pacientes con recuentos ≥ 50% de blastos leucémicos en médula ósea o > 15 000/microlitro de blastos leucémicos en sangre periférica, se deben tratar con dexametasona (no se deben superar los 24 mg/día).

LLA de precursores de células B con EMR positiva

Cuando se considere el uso de BLINCYTO como tratamiento para la LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con EMR positiva, se debe confirmar la presencia de EMR cuantificable en un ensayo validado con una sensibilidad mínima de 10^{-4} (ver sección 5.1). El análisis clínico de la EMR, con independencia de la técnica elegida, se debe realizar en un laboratorio cualificado familiarizado con la técnica, siguiendo directrices técnicas bien establecidas.

Los pacientes pueden recibir 1 ciclo de tratamiento de inducción seguido de un máximo de 3 ciclos adicionales de tratamiento de consolidación con BLINCYTO. Un solo ciclo de tratamiento de inducción o de consolidación con BLINCYTO consta de 28 días (4 semanas) de perfusión intravenosa continua seguido de un intervalo de 14 días (2 semanas) sin tratamiento (42 días en total). La mayoría de los pacientes que responden a blinatumomab alcanzan una respuesta después de 1 ciclo (ver sección 5.1). Por lo tanto, el médico responsable del tratamiento debe evaluar el posible beneficio y los riesgos asociados al tratamiento continuado en pacientes que no muestren mejoría hematológica y/o clínica después de 1 ciclo de tratamiento.

Dosis recomendada (para pacientes de al menos 45 kg de peso):

Ciclo(s) de tratamiento	
Ciclo de inducción 1	
Días 1-28	Días 29-42
28 µg/día	Intervalo de 14 días sin tratamiento
Ciclos de consolidación 2-4	
Días 1-28	Días 29-42
28 µg/día	Intervalo de 14 días sin tratamiento

Recomendaciones sobre premedicación y medicación adicional

Se deben administrar 100 mg de prednisona o equivalente (p. ej., 16 mg de dexametasona) por vía intravenosa 1 hora antes del inicio de cada ciclo de tratamiento con BLINCYTO.

Se recomienda el uso de antipiréticos (p. ej., paracetamol) para reducir la pirexia durante las primeras 48 horas de cada ciclo de tratamiento.

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

Ajustes de la dosis

Para pacientes con LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída y para pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con EMR positiva, se debe considerar la interrupción de BLINCYTO de forma temporal o permanente, según sea apropiado, en caso de ocurrir las siguientes toxicidades graves (grado 3) o potencialmente mortales (grado 4) (ver sección 4.4): síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral, toxicidad neurológica, niveles elevados de enzimas hepáticas y cualquier otra toxicidad clínicamente relevante.

Si la interrupción del tratamiento después de una reacción adversa no dura más de 7 días, se debe continuar con el mismo ciclo hasta un total de 28 días de perfusión, incluidos los días anteriores y posteriores a la interrupción en ese ciclo. Si la interrupción debida a una reacción adversa supera los 7 días, se debe iniciar un nuevo ciclo. Si la toxicidad tarda más de 14 días en resolverse, se debe interrumpir BLINCYTO permanentemente, excepto si se indica lo contrario en la siguiente tabla.

Toxicidad	Grado*	Acción en pacientes con un peso igual o superior a 45 kg	Acción en pacientes con un peso inferior a 45 kg
Síndrome de liberación de citoquinas, síndrome de lisis tumoral	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que se resuelva; después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.	Interrumpir BLINCYTO hasta que se resuelva; después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m ² /día. Escalar a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.
Toxicidad neurológica	Convulsión	Discontinuar BLINCYTO permanentemente si se produce más de una convulsión.	Discontinuar BLINCYTO permanentemente si se produce más de una convulsión.
	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve) y al menos durante 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. Para el reinicio, premedicar con una dosis de 24 mg de dexametasona. Después, reducir la dexametasona de forma escalonada durante 4 días. Si la toxicidad se produjo con la dosis de 9 µg/día, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve) y durante al menos 3 días; después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m ² /día. Escalar a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer. Si la toxicidad se produjo con la dosis de 5 µg/m ² /día, o si la toxicidad tarda más de 7 días en resolverse, discontinuar BLINCYTO permanentemente.
	Grado 4	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Discontinuar BLINCYTO permanentemente.
Niveles elevados de enzimas hepáticas	Grado 3	Si es clínicamente relevante, interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.	Si es clínicamente relevante, interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m ² /día. Escalar a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.
Otras reacciones adversas clínicamente relevantes (determinadas por el médico especialista)	Grado 3	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 9 µg/día. Escalar a 28 µg/día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.	Interrumpir BLINCYTO hasta que no sea mayor de grado 1 (leve); después, reiniciar BLINCYTO a 5 µg/m ² /día. Escalar a 15 µg/m ² /día después de 7 días si la toxicidad no vuelve a aparecer.
	Grado 4	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.	Considerar discontinuar BLINCYTO permanentemente.

* Basado en la versión 4.0 de los Criterios Terminológicos Comunes de Acontecimientos Adversos (CTCAE) del NCI. El grado 3 es grave y el grado 4 es potencialmente mortal.

Poblaciones especiales

Personas de edad avanzada

No se requiere ningún ajuste de dosis en los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años), ver sección 5.1. La experiencia con BLINCYTO en pacientes ≥ 75 años es limitada.

Insuficiencia renal

Según los análisis farmacocinéticos, no se requiere ningún ajuste de la dosis en pacientes con insuficiencia renal leve o moderada (ver sección 5.2). La seguridad y la eficacia de BLINCYTO no se han estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Insuficiencia hepática

Según los análisis farmacocinéticos, no se prevé ningún efecto sobre la función hepática basal por la exposición a blinatumomab y no se requiere ningún ajuste de la dosis inicial (ver sección 5.2). La seguridad y la eficacia de BLINCYTO no se han estudiado en pacientes con insuficiencia hepática grave.

Población pediátrica

No se ha establecido todavía la seguridad y eficacia de BLINCYTO en niños de < 1 año. No se dispone de datos en niños de < 7 meses. Los datos sobre niños actualmente disponibles están descritos en las secciones 4.8 y 5.1.

Forma de administración

BLINCYTO es para uso intravenoso.

Para más información sobre la manipulación y la preparación del medicamento antes de la administración, ver sección 6.6.

Administrar BLINCYTO como una perfusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante utilizando una bomba de perfusión durante un período de hasta 96 horas. La bomba debe ser programable, bloqueable, no elastomérica y tener una alarma.

El volumen inicial (270 ml) es superior al volumen que se administra al paciente (240 ml) para compensar el cebado del tubo intravenoso y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.

La perfusión de la solución final para perfusión de BLINCYTO preparada se debe realizar de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta de la bolsa preparada a una de las siguientes velocidades de perfusión constantes:

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

Administrar la solución final para perfusión de BLINCYTO utilizando un tubo intravenoso que contenga un filtro en línea de 0,2 micrómetros de baja fijación de proteínas, apirógeno y estéril.

Nota importante: no lave la línea de perfusión de BLINCYTO, especialmente cuando cambie las bolsas de perfusión. Realizar el lavado al cambiar las bolsas o al finalizar la perfusión puede dar lugar a un exceso de dosis, con las consiguientes complicaciones. Cuando la administración se realice mediante un catéter venoso multivía, BLINCYTO se debe administrar a través de una vía exclusiva.

La elección de la duración de la perfusión debe hacerla el médico especialista, teniendo en cuenta la frecuencia de los cambios de la bolsa de perfusión y el peso del paciente. La dosis terapéutica objetivo de BLINCYTO administrada no varía.

Cambio de la bolsa de perfusión

La bolsa de perfusión la debe cambiar un profesional sanitario al menos cada 96 horas por razones de esterilidad.

4.3 Contraindicaciones

- Hipersensibilidad al principio activo o a alguno de los excipientes incluidos en la sección 6.1.
- Lactancia (ver sección 4.6).

4.4 Advertencias y precauciones especiales de empleo

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.

Acontecimientos neurológicos

Se han observado acontecimientos neurológicos, incluidos algunos con desenlace mortal. Los acontecimientos neurológicos de grado 3 (versión 4.0 de los CTCAE) o superior (graves o potencialmente mortales) después del inicio de la administración de blinatumomab incluyeron encefalopatía, convulsiones, trastornos del habla, alteraciones del nivel de conciencia, confusión y desorientación, y trastornos de la coordinación y del equilibrio. Entre los pacientes que presentaron acontecimientos neurológicos, la mediana de tiempo hasta el primer acontecimiento ocurrió en las 2 primeras semanas de tratamiento. La mayoría de los acontecimientos se resolvieron tras la suspensión del tratamiento y de forma infrecuente condujeron a la interrupción del tratamiento con BLINCYTO.

Los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de presentar acontecimientos neurológicos graves, tales como trastorno cognoscitivo, encefalopatía y confusión.

Los pacientes con antecedentes de signos y síntomas neurológicos (como mareo, hipoestesia, hiporreflexia, temblores, disestesia, parestesia y alteración de la memoria) mostraron una mayor tasa de acontecimientos neurológicos (tales como temblor, mareo, estado confusional, encefalopatía y ataxia). Entre estos pacientes, la mediana de tiempo hasta la aparición del primer evento neurológico se dio durante el primer ciclo de tratamiento.

Se dispone de una experiencia limitada en pacientes con antecedentes o presencia de patología del SNC clínicamente relevante (p. ej., epilepsia, convulsiones, paresia, afasia, infarto cerebral, lesiones cerebrales graves, demencia, enfermedad de Parkinson, enfermedad del cerebelo, síndrome cerebral orgánico y psicosis), ya que quedaron excluidos de los estudios clínicos. Existe una posibilidad de un mayor riesgo de acontecimientos neurológicos en esta población. Es preciso sopesar detenidamente los posibles beneficios del tratamiento y el riesgo de acontecimientos neurológicos y se debe intensificar la precaución al administrar BLINCYTO a estos pacientes.

La experiencia con blinatumomab en pacientes con LLA activa documentada en el SNC o en el líquido cefalorraquídeo (LCR) es limitada. No obstante, se ha tratado a pacientes con blinatumomab en estudios clínicos después de la eliminación de los blastos en el LCR con tratamiento dirigido al SNC (como la quimioterapia intratecal). Por lo tanto, una vez el LCR está limpio, se puede iniciar el tratamiento con BLINCYTO.

Se recomienda realizar una exploración neurológica a los pacientes antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO y controlar clínicamente a los pacientes para detectar cualquier signo y síntoma de acontecimientos neurológicos (p. ej., prueba de escritura). El tratamiento de estos signos y síntomas hasta su resolución puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (ver sección 4.2). En el caso de una convulsión, se recomienda profilaxis secundaria con medicamentos anticonvulsivos adecuados (p. ej., levetiracetam).

Infecciones

En pacientes tratados con blinatumomab, se han observado infecciones graves, incluida septicemia, neumonía, bacteriemia, infecciones oportunistas e infecciones en el lugar del catéter, algunas de las cuales fueron potencialmente mortales o mortales. Los pacientes adultos con un estado funcional del *Eastern Cooperative Oncology Group* (ECOG) en situación basal de 2 experimentaron una mayor incidencia de infecciones graves en comparación con los pacientes con un estado funcional ECOG < 2. La experiencia con BLINCYTO en pacientes con una infección activa no controlada es limitada.

Los pacientes que reciben BLINCYTO deben ser controlados clínicamente para detectar cualquier signo y síntoma de infección y deben ser tratados adecuadamente. El tratamiento de las infecciones puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (ver sección 4.2).

Síndrome de liberación de citoquinas y reacciones a la perfusión

Se ha notificado síndrome de liberación de citoquinas (SLC), que puede ser potencialmente mortal o mortal (grado ≥ 4), en pacientes tratados con BLINCYTO (ver sección 4.8).

Las reacciones adversas graves que pueden ser signos y síntomas de SLC incluyen pirexia, astenia, cefalea, hipotensión, aumento de la bilirrubina total y náuseas; estos acontecimientos causan la interrupción de BLINCYTO de manera poco frecuente. La mediana de tiempo hasta el inicio de un acontecimiento de SLC fue de 2 días. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar cualquier signo o síntoma de este tipo de acontecimientos.

La coagulación intravascular diseminada (CID) y el síndrome de fuga capilar (SFC, p. ej., hipotensión, hipoalbuminemia, edema y hemoconcentración) se han asociado con frecuencia con el SLC (ver sección 4.8). Los pacientes que experimentan síndrome de fuga capilar deben ser tratados sin demora.

La histiocitosis hemofagocítica/síndrome de activación macrofágica (SAM) se ha notificado con poca frecuencia en el contexto del SLC.

Las reacciones a la perfusión pueden ser clínicamente indistinguibles de las manifestaciones del SLC (ver sección 4.8). Las reacciones a la perfusión fueron generalmente rápidas, y aparecieron en las 48 horas posteriores al inicio de la perfusión. No obstante, algunos pacientes notificaron una aparición retardada de las reacciones a la perfusión o en ciclos posteriores. Se debe observar muy de cerca a los pacientes para detectar reacciones a la perfusión, especialmente durante el inicio del primer y segundo ciclos del tratamiento, y deben ser tratados de forma adecuada. Se recomienda el uso de antipiréticos (p. ej., paracetamol) para ayudar a reducir la pirexia durante las primeras 48 horas de cada ciclo. Para disminuir el riesgo de SLC, es importante iniciar el tratamiento con BLINCYTO (ciclo 1, días 1-7) a la dosis de inicio recomendada en la sección 4.2.

El tratamiento de estos acontecimientos puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (ver sección 4.2).

Síndrome de lisis tumoral

Se ha observado síndrome de lisis tumoral (SLT), que puede ser potencialmente mortal o mortal (grado ≥ 4) en pacientes tratados con BLINCYTO.

Se deben utilizar medidas profilácticas apropiadas, incluida la hidratación intensiva y la terapia antihiperuricémica (como alopurinol o rasburicasa), para prevenir y tratar el SLT durante el tratamiento con BLINCYTO, especialmente en pacientes con una leucocitosis más elevada o una elevada carga tumoral. Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos o síntomas de SLT, incluida la función renal y el balance hídrico, durante las primeras 48 horas después de la primera perfusión. En estudios clínicos, los pacientes con insuficiencia renal moderada mostraron una mayor incidencia de SLT en comparación con los pacientes con insuficiencia renal leve o una función renal normal. El tratamiento de estos acontecimientos puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (ver sección 4.2).

Neutropenia y neutropenia febril

Se ha observado neutropenia y neutropenia febril, incluidos casos potencialmente mortales, en pacientes tratados con BLINCYTO. Se deben controlar de manera rutinaria los parámetros analíticos (que incluyen, entre otros, el recuento leucocitario y el recuento absoluto de neutrófilos) durante la perfusión de BLINCYTO, especialmente durante los primeros 9 días del primer ciclo, y se deben tratar adecuadamente.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

El tratamiento con BLINCYTO se asoció a elevaciones transitorias de las enzimas hepáticas. La mayoría de los acontecimientos se observaron durante la primera semana tras el inicio del tratamiento y no requirieron la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (ver sección 4.8).

Se debe controlar la alanina aminotransferasa (ALT), la aspartato aminotransferasa (AST), la gamma glutamil transferasa (GGT) y la bilirrubina total en sangre antes del inicio y durante el tratamiento con BLINCYTO, especialmente durante las primeras 48 horas de los 2 primeros ciclos. El tratamiento de estos acontecimientos puede requerir la interrupción temporal o permanente de BLINCYTO (ver sección 4.2).

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortales o mortales en pacientes que recibieron BLINCYTO en estudios clínicos y tras la comercialización. En algunos casos, el tratamiento con altas dosis de esteroides podría haber contribuido a la pancreatitis.

Se debe controlar cuidadosamente a los pacientes para detectar signos y síntomas de pancreatitis. La evaluación del paciente puede incluir un examen médico, pruebas del laboratorio para determinar la amilasa y lipasa sérica y técnicas de imagen abdominales, como ecografías y otras medidas apropiadas de diagnóstico. El manejo de la pancreatitis puede requerir tanto una interrupción temporal como una suspensión definitiva de BLINCYTO (ver sección 4.2).

Leucoencefalopatía, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva

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

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 RM cerebral y una exploración del líquido cefalorraquídeo (LCR), ver sección 4.8.

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.

Inmunizaciones

No se ha estudiado la seguridad de la inmunización con vacunas con virus vivos durante o después del tratamiento con BLINCYTO. La vacunación con virus vivos no está recomendada durante al menos 2 semanas antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO, durante el tratamiento, y hasta que se recupere un nivel de células B dentro del intervalo normal después del último ciclo de tratamiento.

Debido a que es posible que ocurra una depleción de las células B en recién nacidos después de la exposición a blinatumomab durante el embarazo, se debe controlar la depleción de estas células en el recién nacido y se debe posponer la vacunación con virus vivos hasta que se recupere el recuento de células B del niño (ver sección 4.6).

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante y al menos 48 horas después del tratamiento con BLINCYTO (ver sección 4.6).

Errores de medicación

Se han observado errores de medicación con el tratamiento con BLINCYTO. Es muy importante que se sigan de forma estricta las instrucciones para la preparación (incluida la reconstitución y la dilución) y la administración para minimizar los errores de medicación (incluida la administración de una dosis insuficiente y la sobredosis) (ver sección 4.2).

Excipientes con efecto conocido

Este medicamento contiene menos de 1 mmol de sodio (23 mg) por 24 horas de perfusión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

4.5 Interacción con otros medicamentos y otras formas de interacción

No se han realizado estudios formales de interacciones farmacológicas. Los resultados de una prueba *in vitro* en hepatocitos humanos sugieren que blinatumomab no afectó a las actividades del enzima CYP450.

El inicio del tratamiento con BLINCYTO provoca una liberación transitoria de citoquinas durante los primeros días del tratamiento que puede inhibir las enzimas CYP450. Los pacientes que están recibiendo medicamentos que son sustratos de CYP450 y transportadores de CYP450 con un margen terapéutico estrecho deben ser controlados para detectar acontecimientos adversos (p. ej., warfarina) o concentraciones farmacológicas (p. ej., ciclosporina) durante este período. La dosis del medicamento concomitante se debe ajustar según sea necesario.

4.6 Fertilidad, embarazo y lactancia

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 (ver sección 4.4).

Embarazo

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con blinatumomab. En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrión-fetal realizado en ratones, la molécula sustitutiva de origen murino traspasó la placenta y no indujo embriotoxicidad, o teratogenicidad (ver sección 5.3). Se observaron las depleciones esperadas de las células B y T en ratones gestantes, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en los fetos.

No hay datos relativos al uso de blinatumomab en mujeres embarazadas.

Blinatumomab no se debe usar durante el embarazo a menos que el beneficio potencial supere claramente el riesgo en el feto.

En caso de exposición durante el embarazo, podría ocurrir una depleción de las células B en los recién nacidos debido a las propiedades farmacológicas del medicamento. En consecuencia, se debe controlar la depleción de las células B del recién nacido y se debe posponer la vacunación con virus vivos hasta que se recupere el recuento de células B del niño (ver sección 4.4).

Lactancia

Se desconoce si blinatumomab o sus metabolitos se excretan en la leche materna. Teniendo en cuenta sus propiedades farmacológicas, no se puede excluir riesgo en el lactante. En consecuencia, como medida de precaución, la lactancia está contraindicada durante el tratamiento y al menos 48 horas después del tratamiento con blinatumomab.

Fertilidad

No se han realizado estudios para evaluar los efectos de blinatumomab sobre la fertilidad. No se observaron efectos adversos sobre los órganos reproductivos de ratones machos o hembras en estudios de toxicidad de 13 semanas con la molécula sustitutiva de origen murino (ver sección 5.3).

4.7 Efectos sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas

La influencia de blinatumomab sobre la capacidad para conducir y utilizar máquinas es importante. Se puede producir confusión y desorientación, trastornos de la coordinación y del equilibrio, riesgo de convulsiones y alteraciones de la conciencia (ver sección 4.4). Debido a posibles acontecimientos neurológicos, los pacientes tratados con blinatumomab deben abstenerse de conducir y de realizar tareas o actividades peligrosas como conducir o utilizar maquinaria pesada o potencialmente peligrosa mientras se les administre blinatumomab. Se debe advertir a los pacientes de que pueden experimentar acontecimientos neurológicos.

4.8 Reacciones adversas

Resumen del perfil de seguridad

Las reacciones adversas descritas en esta sección se identificaron en estudios clínicos de pacientes con LLA de precursores de células B (n = 1 045).

Las reacciones adversas más graves que pueden ocurrir durante el tratamiento con blinatumomab incluyen: infecciones (22,6%), acontecimientos neurológicos (12,2%), neutropenia/neutropenia febril (9,1%), síndrome de liberación de citoquinas (2,7%) y síndrome de lisis tumoral (0,8%).

Los acontecimientos adversos más frecuentes fueron: pirexia (70,8%), infecciones sin especificación de patógeno (41,4%), reacciones relacionadas con la perfusión (33,4%), cefalea (32,7%), náuseas (23,9%), anemia (23,3%), trombocitopenia (21,6%), edema (21,4%), neutropenia (20,8%), neutropenia febril (20,4%), diarrea (19,7%), vómitos (19,0%), erupción (18,0%), enzimas hepáticas aumentadas (17,2%), tos (15,0%), enfermedades infecciosas bacterianas (14,1%), temblores (14,1%), síndrome de liberación de citoquinas (13,8%), leucopenia (13,8%), estreñimiento (13,5%), inmunoglobulinas disminuidas (13,4%), enfermedades infecciosas víricas (13,3%), hipotensión (13,0%), dolor de espalda (12,5%), escalofríos (11,7%), dolor abdominal (10,6%), taquicardia (10,6%), insomnio (10,4%), dolor en una extremidad (10,1%) y enfermedades infecciosas fúngicas (9,6%).

Tabla de reacciones adversas

Las reacciones adversas se presentan a continuación de acuerdo a la clasificación por órganos y sistemas y categoría de frecuencia. Las categorías de frecuencias se determinaron a partir de la tasa de incidencia bruta notificada para cada reacción adversa en estudios clínicos de pacientes con LLA de precursores de células B (n = 1 045). Las reacciones adversas se enumeran en orden decreciente de gravedad dentro de cada categoría de frecuencia.

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Infecciones e infestaciones	Infecciones bacterianas ^{a, b} Infecciones víricas ^{a, b} Infecciones sin especificación de patógeno ^{a, b}	Septicemia Neumonía Infecciones fúngicas ^{a, b}	
Trastornos de la sangre y del sistema linfático	Neutropenia febril Anemia ¹ Neutropenia ² Trombocitopenia ³ Leucopenia ⁴	Leucocitosis ⁵ Linfopenia ⁶	Linfadenopatía Histiocitosis hematofágica
Trastornos del sistema inmunológico	Síndrome de liberación de citoquinas ^a	Hipersensibilidad	Tormenta de citoquinas
Trastornos del metabolismo y de la nutrición		Síndrome de lisis tumoral	
Trastornos psiquiátricos ^a	Insomnio	Estado confusional Desorientación	

Clasificación por órganos y sistemas de MedDRA	Muy frecuentes (≥ 1/10)	Frecuentes (≥ 1/100 a < 1/10)	Poco frecuentes (≥ 1/1 000 a < 1/100)
Trastornos del sistema nervioso ^a	Cefalea Temblores	Encefalopatía Afasia Parestesia Convulsión Trastorno cognitivo Trastorno de la memoria Mareo Somnolencia Hipostesia Trastorno de los pares craneales ^b Ataxia	Trastorno del habla
Trastornos cardíacos	Taquicardia ⁷		
Trastornos vasculares	Hipotensión ⁸ Hipertensión ⁹	Rubefacción	Síndrome de fuga capilar
Trastornos respiratorios, torácicos y mediastínicos	Tos	Disnea Tos productiva Insuficiencia respiratoria Sibilancias	Disnea de esfuerzo Insuficiencia respiratoria aguda
Trastornos gastrointestinales	Náuseas Diarrea Vómitos Estreñimiento Dolor abdominal		Pancreatitis ^a
Trastornos hepatobiliares		Hiperbilirubinemia ^{a, 10}	
Trastornos de la piel y del tejido subcutáneo	Erupción ¹¹		
Trastornos musculoesqueléticos y del tejido conjuntivo	Dolor de espalda Dolor en una extremidad	Dolor óseo	
Trastornos generales y alteraciones en el lugar de administración	Pirexia ¹² Escalofríos Edema ¹³	Dolor torácico ¹⁴ Dolor	
Exploraciones complementarias	Enzima hepática aumentada ^{a, 15} Inmunoglobulinas disminuidas ¹⁶	Aumento de peso Fosfatasa alcalina en sangre aumentada	
Lesiones traumáticas, intoxicaciones y complicaciones de procedimientos terapéuticos	Reacciones relacionadas con la perfusión ¹⁷		

^a Se puede consultar información adicional en “Descripción de reacciones adversas seleccionadas”.

^b Términos agrupados del nivel alto de MedDRA (versión 23.0 de MedDRA).

Los términos de acontecimientos que representan el mismo concepto médico o condición, se agruparon juntos y se notificaron como una reacción adversa individual en la tabla de arriba. Los términos que contribuyen a la reacción adversa relevante, se indican a continuación:

¹ Anemia incluye anemia y hemoglobina disminuida.

² Neutropenia incluye neutropenia y disminución del recuento de neutrófilos.

³ Trombocitopenia incluye recuento plaquetario disminuido y trombocitopenia.

- ⁴ Leucopenia incluye leucopenia y disminución del recuento de glóbulos blancos.
- ⁵ Leucocitosis incluye leucocitosis y aumento del recuento de glóbulos blancos.
- ⁶ Linfopenia incluye disminución del recuento de linfocitos y linfopenia.
- ⁷ Taquicardia incluye taquicardia sinusal, taquicardia supraventricular, taquicardia, taquicardia auricular y taquicardia ventricular.
- ⁸ Hipotensión incluye disminución de la presión sanguínea e hipotensión.
- ⁹ Hipertensión incluye aumento de la presión sanguínea e hipertensión.
- ¹⁰ Hiperbilirrubinemia incluye aumento de la bilirrubina en sangre e hiperbilirrubinemia.
- ¹¹ Erupción incluye eritema, erupción, erupción eritematosa, erupción generalizada, erupción macular, erupción maculo-papular, erupción prurítica, erupción en la localización del catéter, erupción pustular, erupción genital, erupción papular y erupción vesicular.
- ¹² Pirexia incluye aumento de la temperatura corporal y pirexia.
- ¹³ Edema incluye edema de médula ósea, edema periorbitario, edema palpebral, edema del ojo, edema del labio, edema facial, edema localizado, edema generalizado, edema, edema periférico, edema en la localización de la perfusión, riñón edematoso, edema escrotal, edema genital, edema pulmonar, edema laríngeo, angioedema, edema circumoral y linfedema.
- ¹⁴ Dolor torácico incluye incomodidad torácica, dolor torácico, dolor torácico musculoesquelético y dolor torácico no cardíaco.
- ¹⁵ Enzimas hepáticas aumentadas incluye el aumento de la alanina aminotransferasa, aumento de la aspartato aminotransferasa, aumento de la gamma-glutamilttransferasa, aumento de las enzimas hepáticas, aumento en la prueba de función hepática y aumento de las transaminasas.
- ¹⁶ Inmunoglobulinas disminuidas incluye disminución de la inmunoglobulina G en sangre, disminución de la inmunoglobulina A en sangre, disminución de la inmunoglobulina M en sangre, disminución de las globulinas, hipogammaglobulinemia, hipoglobulinemia e inmunoglobulinas disminuidas.
- ¹⁷ Reacciones asociadas a la perfusión es un término compuesto que incluye el término reacciones asociadas a la perfusión y los acontecimientos siguientes que ocurren con las primeras 48 horas de perfusión y que el acontecimiento dure ≤ 2 días: pirexia, síndrome de liberación de citoquinas, hipotensión, mialgia, lesión renal aguda, hipertensión, erupción, taquipnea, hinchazón de cara, edema facial y erupción eritematosa.

Descripción de reacciones adversas seleccionadas

Acontecimientos neurológicos

En el estudio clínico aleatorizado fase III (n = 267) y en el estudio clínico fase II de un solo grupo (n = 189) en pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo con enfermedad en situación refractaria o en recaída tratados con BLINCYTO, el 66,0% de los pacientes experimentaron una o más reacciones adversas neurológicas (incluidos trastornos psiquiátricos), que afectaban principalmente al SNC. Se observaron reacciones adversas neurológicas graves y de grado ≥ 3 en el 11,6% y en el 12,1% de los pacientes respectivamente, de las cuales las reacciones adversas graves más frecuentes fueron la encefalopatía, los temblores, afasia, y el estado confusional. La mayoría de los acontecimientos neurológicos (80,5%) fueron clínicamente reversibles y se resolvieron después de la interrupción de BLINCYTO. La mediana de tiempo hasta el primer acontecimiento fue dentro de las 2 primeras semanas de tratamiento. Un caso de encefalopatía con desenlace mortal se notificó en un estudio previo de fase II de un solo grupo.

Se notificaron acontecimientos neurológicos en el 62,2% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída (n = 45). Se observaron acontecimientos neurológicos graves y de grado ≥ 3 en el 13,3% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Se notificaron acontecimientos neurológicos en el 71,5% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva (n = 137) y el 22,6% de los pacientes experimentó acontecimientos graves. Se notificaron acontecimientos de grado ≥ 3 y grado ≥ 4 en el 16,1% y 2,2% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva, respectivamente.

Para el tratamiento clínico de los acontecimientos neurológicos, ver sección 4.4.

Infecciones

Se han notificado infecciones víricas (grado ≥ 4), bacterianas y fúngicas potencialmente mortales o mortales en pacientes tratados con BLINCYTO. Asimismo, en el estudio clínico de fase II, se han observado reactivaciones de infección vírica (p. ej. Polioma (BK)) en adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída. Los pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída con un estado funcional del Eastern Cooperative Oncology Group (ECOG) en situación basal de 2 experimentaron una mayor incidencia de infecciones graves en comparación con los pacientes con un estado funcional ECOG < 2 . Para el tratamiento clínico de las infecciones, ver sección 4.4.

Síndrome de liberación de citoquinas (SLC)

En el estudio clínico aleatorizado fase III (n = 267) y en el estudio clínico fase II de un solo grupo (n = 189) en pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo con enfermedad en situación refractaria o en recaída tratados con BLINCYTO, el 14,7% de los pacientes experimentó SLC. Se notificaron reacciones graves de SLC en el 2,4 % de los pacientes, con una mediana de tiempo hasta el inicio de 2 días.

Se notificó síndrome de liberación de citoquinas en el 8,9% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída (n = 45) y el 2,2% de los pacientes experimentó acontecimientos graves. No se notificaron acontecimientos de grado ≥ 3 o ≥ 4 .

Se notificó síndrome de liberación de citoquinas en el 2,9% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva (n = 137). Se notificaron acontecimientos de grado 3 y graves cada uno en el 1,5% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva; no se notificó ningún acontecimiento de grado ≥ 4 .

El síndrome de fuga capilar se observó en 1 paciente en el estudio clínico fase II en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo con enfermedad en situación refractaria o en recaída y en 1 paciente en el estudio clínico fase II en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva. No se observó el síndrome de fuga capilar en los pacientes adultos en el estudio clínico fase II en pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Para el tratamiento clínico del SLC, ver sección 4.4.

Niveles elevados de enzimas hepáticas

En el estudio clínico aleatorizado fase III (n = 267) y en el estudio clínico fase II de un solo grupo (n = 189) en pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo con enfermedad en situación refractaria o en recaída tratados con BLINCYTO, el 22,4% de los pacientes notificaron niveles elevados de enzimas hepáticas y signos/síntomas asociados. Se observó en el 1,5% y el 13,6% de los pacientes respectivamente, reacciones adversas graves y de grado ≥ 3 (como aumento de ALT, aumento de AST e incremento de la bilirrubina en sangre). La mediana de tiempo hasta el inicio del primer acontecimiento fue de 4 días desde el inicio del tratamiento con BLINCYTO.

Se notificaron acontecimientos de niveles elevados de enzimas hepáticas en el 17,8% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída (n = 45) y el 2,2% de los pacientes experimentó acontecimientos graves. Se notificaron acontecimientos de grado ≥ 3 y grado ≥ 4 en el 13,3% y el 6,7% respectivamente, de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Se notificaron acontecimientos de niveles elevados de enzimas hepáticas en el 12,4% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva (n = 137). Se notificaron acontecimientos de grado ≥ 3 y grado ≥ 4 en el 8,0% y el 4,4% de los pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva, respectivamente.

La duración de las reacciones adversas hepáticas ha sido generalmente breve y se han resuelto de forma rápida, a menudo al mismo tiempo que se seguía administrando el tratamiento con BLINCYTO.

Para el tratamiento clínico de los niveles elevados de enzimas hepáticas, ver sección 4.4.

Pancreatitis

Se han notificado casos de pancreatitis potencialmente mortales o mortales en pacientes que recibieron BLINCYTO en estudios clínicos y tras la comercialización. La mediana de tiempo de aparición fue de 7,5 días. Para el manejo clínico de la pancreatitis, ver sección 4.4.

Leucoencefalopatía, incluida la leucoencefalopatía multifocal progresiva

Se ha notificado leucoencefalopatía. Los pacientes con resultados de RM/TC cerebral coincidentes con leucoencefalopatía experimentaron reacciones adversas graves concurrentes, incluido estado confusional, temblores, trastorno cognitivo, encefalopatía y convulsiones. A pesar de que existe la posibilidad de desarrollar leucoencefalopatía multifocal progresiva (LMP), no se han notificado casos confirmados de LMP en estudios clínicos.

Población pediátrica

BLINCYTO ha sido evaluado en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en situación refractaria o en recaída en un estudio de fase I/II de escalado/evaluación de dosis, de un solo grupo (MT103-205) en el que 70 pacientes pediátricos de edades comprendidas entre los 7 meses y los 17 años recibieron tratamiento con la pauta recomendada.

Las reacciones adversas graves más frecuentemente notificadas fueron pirexia (11,4%), neutropenia febril (11,4%), síndrome de liberación de citoquinas (5,7%), septicemia (4,3%), infección relacionada con el dispositivo (4,3%), sobredosis (4,3%), convulsiones (2,9%), insuficiencia respiratoria (2,9%), hipoxia (2,9%), neumonía (2,9%) y fallo multiorgánico (2,9%).

Los tipos de reacciones adversas observadas en los pacientes pediátricos tratados con BLINCYTO fueron similares a los observados en pacientes adultos. Las reacciones adversas observadas con más frecuencia (diferencia $\geq 10\%$) en la población pediátrica en comparación con la población adulta fueron anemia, trombocitopenia, leucopenia, pirexia, reacciones asociadas a la perfusión, aumento de peso e hipertensión.

Tanto el tipo como la frecuencia de las reacciones adversas fueron similares entre los diferentes subgrupos de pacientes pediátricos (sexo, edad y región geográfica).

A una dosis superior a la dosis recomendada en el estudio MT103-205, se produjo un caso de insuficiencia cardíaca mortal en el contexto del síndrome de liberación de citoquinas (SLC) potencialmente mortal y del síndrome de lisis tumoral (SLT); ver sección 4.4.

BLINCYTO también se ha evaluado en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo en un estudio fase III, aleatorizado, abierto y controlado (20120215), en el que 54 pacientes, con edades comprendidas entre 1 y 18 años, recibieron tratamiento con la pauta posológica recomendada para la LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo. El perfil de seguridad de BLINCYTO en el estudio 20120215 coincide con el de la población pediátrica estudiada con LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Otras poblaciones especiales

La experiencia con BLINCYTO en pacientes ≥ 75 años es limitada. Por lo general, la seguridad fue similar entre los pacientes de edad avanzada (≥ 65 años) y los pacientes con menos de 65 años tratados con BLINCYTO. No obstante, los pacientes de edad avanzada pueden ser más susceptibles de experimentar acontecimientos neurológicos graves tales como trastorno cognitivo, encefalopatía y confusión.

Los pacientes de edad avanzada con LLA con EMR positiva tratados con BLINCYTO pueden presentar riesgo mayor de hipogammaglobulinemia comparado con los pacientes más jóvenes. Durante el tratamiento con BLINCYTO, se recomienda controlar los niveles de inmunoglobulinas en los pacientes de edad avanzada.

La seguridad de BLINCYTO no se ha estudiado en pacientes con insuficiencia renal grave.

Inmunogenicidad

En estudios clínicos de pacientes adultos con LLA tratados con BLINCYTO, menos de un 2% dieron positivo a anticuerpos anti-blinatumomab. De los pacientes que desarrollaron anticuerpos anti-blinatumomab, la mayoría de ellos mostró una actividad neutralizante *in vitro*. No se detectaron anticuerpos anti-blinatumomab en los ensayos clínicos de pacientes pediátricos con LLA en situación refractaria o en recaída tratados con blinatumomab.

La formación de anticuerpos anti-blinatumomab puede afectar a la farmacocinética de BLINCYTO.

En general, la totalidad de la evidencia clínica apoya el descubrimiento de que los anticuerpos anti-blinatumomab no suponen ningún impacto clínico en la seguridad o eficacia de BLINCYTO.

Notificación de sospechas de reacciones adversas

Es importante notificar sospechas de reacciones adversas al medicamento tras su autorización. Ello permite una supervisión continuada de la relación beneficio/riesgo del medicamento. Se invita a los profesionales sanitarios a notificar las sospechas de reacciones adversas a través del **sistema nacional de notificación** incluido en el [Apéndice V](#).

4.9 Sobredosis

Se han observado sobredosis, incluido un paciente que recibió una dosis 133 veces superior a la dosis terapéutica recomendada de BLINCYTO administrada en un corto período de tiempo. Las sobredosis causaron reacciones adversas que coincidieron con las reacciones observadas con la dosis terapéutica recomendada, entre ellas fiebre, temblores y cefalea. En caso de sobredosis, se debe interrumpir temporalmente la perfusión y se debe controlar a los pacientes. Se debe considerar reiniciar el tratamiento con BLINCYTO a la dosis terapéutica correcta cuando se hayan resuelto todas las toxicidades y no antes de 12 horas después de la interrupción de la perfusión (ver sección 4.2).

5. PROPIEDADES FARMACOLÓGICAS

5.1 Propiedades farmacodinámicas

Grupo farmacoterapéutico: Agentes antineoplásicos, otros anticuerpos monoclonales y fármacos inmunoconjugados, código ATC: L01FX07.

Mecanismo de acción

Blinatumomab es una molécula con doble especificidad diseñada para unirse específicamente a CD19, que se expresa sobre la superficie de células de linaje B, y a CD3, que se expresa sobre la superficie de

células T. Activa células T endógenas conectando el CD3 del complejo del receptor de células T (TCR) con el CD19 de las células B benignas y malignas. La actividad antitumoral de blinatumomab no depende de que las células T sean portadoras de un TCR específico ni de los antígenos peptídicos que presentan las células cancerosas, sino que es de naturaleza policlonal e independiente del antígeno leucocitario humano (HLA) de las células diana. Blinatumomab actúa como mediador en la formación de una sinapsis citolítica entre las células T y las células tumorales, liberando enzimas proteolíticas para destruir tanto a las células diana proliferantes como en reposo. Blinatumomab se asocia con una mayor producción transitoria de las moléculas de adhesión celular, la producción de proteínas citolíticas, la liberación de citoquinas inflamatorias, y la proliferación de células T, y tiene como resultado la eliminación de las células CD19+.

Efectos farmacodinámicos

Se observaron respuestas inmuno-farmacodinámicas uniformes en los pacientes estudiados. Durante la perfusión intravenosa continua con una duración de 4 semanas, la respuesta farmacodinámica se caracterizó por la activación y la redistribución inicial de las células T, una rápida depleción de las células B periféricas, y un aumento transitorio de las citoquinas.

La redistribución de las células T periféricas (es decir, la adhesión de células T al endotelio de los vasos sanguíneos y/o la transmigración hacia el tejido) se produjo después del inicio de la perfusión de blinatumomab o del escalado de la dosis. Los recuentos de células T disminuyeron inicialmente en el plazo de 1 a 2 días y después volvieron a los niveles basales en el 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 células T) en pocos pacientes.

Los recuentos de células B periféricas disminuyeron rápidamente hasta un nivel no detectable durante el tratamiento a dosis $\geq 5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ o $\geq 9 \mu\text{g}/\text{día}$ en la mayoría de los pacientes. No se observó una recuperación de los recuentos de células B periféricas durante el período de 2 semanas sin tratamiento entre ciclos de tratamiento. Se produjo la depleción incompleta de células B a dosis de $0,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y $1,5 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y en unos pocos no respondedores a dosis más elevadas.

No se midieron los linfocitos periféricos en los sujetos pediátricos.

Se midieron los niveles de citoquinas, incluidas IL-2, IL-4, IL-6, IL-8, IL-10, IL-12, TNF- α e IFN- γ , y los más elevados fueron los de IL-6, IL-10 e IFN- γ . Se observó una elevación transitoria de citoquinas en los primeros 2 días después del inicio de la perfusión de blinatumomab. Los niveles elevados de citoquinas 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.

Eficacia clínica y seguridad

LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída

Un total de 456 pacientes de ≥ 18 años de edad con LLA de precursores de células B refractaria o en recaída estuvieron expuestos a BLINCYTO durante los estudios clínicos de fase II y fase III que se describen a continuación.

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO comparado con el estándar de tratamiento (SOC, por sus siglas en inglés) de quimioterapia se evaluó en un estudio fase III aleatorizado, abierto y multicéntrico (TOWER). Los pacientes elegibles tenían ≥ 18 años y presentaban un ECOG ≤ 2 con LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída (tenían $> 5\%$ de blastos en médula ósea y con recaída en cualquier momento después de un TCPH alogénico, no tratados en primera recaída con una duración de la remisión primaria < 12 meses, o refractarios tras el último tratamiento).

Los pacientes se aleatorizaron 2:1 para recibir BLINCYTO o de 1 de 4 tratamientos de quimioterapia SOC troncales preespecificados, a elección del investigador. La aleatorización se estratificó por edad (< 35 años frente \geq 35 años), con tratamiento previo de rescate (sí frente a no), y TCPH alogénico previo (sí frente a no) de acuerdo a la evaluación en el momento del consentimiento. Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas entre ambos grupos (ver tabla 3).

Tabla 3. Características demográficas y basales en el estudio de fase III (TOWER)

Características	BLINCYTO (n = 271)	SOC quimioterapia (n = 134)
Edad		
Mediana, años (min, máx)	37 (18- 80)	37 (18- 78)
Media, años (SD)	40,8 (17,1)	41,1 (17,3)
\geq 65 años, n (%)	33 (12,2)	15 (11,2)
Tratamiento previo de rescate	164 (60,5)	80 (59,7)
0	114 (42,1)	65 (48,5)
1	91 (33,6)	43 (32,1)
\geq 2	66 (24,3)	26 (19,4)
TCPH alogénico previo	94 (34,7)	46 (34,3)
Escala ECOG - n (%)		
0	96 (35,4)	52 (38,8)
1	134 (49,4)	61 (45,5)
2	41 (15,1)	20 (14,9)
Estado refractario - n (%)		
Refractario primario	46 (17,0)	27 (20,1)
Refractario a tratamiento de rescate	87 (32,1)	34 (25,4)
Recuento máximo de blastos en médula ósea central/local - n (%)		
\geq 50%	201 (74,2)	104 (77,6)

TCPH alogénico = trasplante alogénico de células hematopoyéticas

SOC = estándar de tratamiento

BLINCYTO se administró en forma de perfusión intravenosa continua. En el primer ciclo, la dosis inicial fue 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ en la semana 1, posteriormente 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ mantenida durante 3 semanas. La dosis objetivo de 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ se administró en el ciclo 2 y en los ciclos siguientes a partir del día 1 de cada ciclo. El ajuste de dosis fue posible en caso de reacciones adversas. De los 267 pacientes que recibieron BLINCYTO, el número medio de ciclos de tratamiento completos fue 2,0, de los 109 pacientes que recibieron tratamiento estándar de quimioterapia, el número medio de ciclos de tratamiento fue 1,3.

La variable primaria fue la supervivencia global (SG). La mediana de SG fue 4,0 meses (IC del 95%: 2,9 - 5,3) en el grupo del tratamiento estándar de quimioterapia comparado con 7,7 meses (IC del 95%: 5,6 - 9,6) en el grupo de BLINCYTO. El Hazard Ratio (IC del 95%) fue 0,71 (0,55 - 0,93) entre los grupos de tratamiento, favoreciendo BLINCYTO, que indicó una reducción del 29 % en el Hazard Ratio del grupo de BLINCYTO (valor $p = 0,012$ (prueba estratificada log-rank)), ver figura 1. Los resultados de SG se mostraron consistentes en los subgrupos estratificados.

Los resultados consistentes se observaron después de censurar en el momento del TCPH; la mediana de SG, censurada en el momento TCPH, fue 6,9 meses (IC del 95%, 5,3 - 8,8) en el grupo de BLINCYTO y 3,9 meses (IC de 95%; 2,8 - 4,9) en el grupo de estándar de tratamiento (HR, 0,66; IC del 95%: 0,50 - 0,88; valor $p = 0,004$). La tasa de mortalidad seguidos de TCPH alogénico entre todos los respondedores que no habían recibido tratamiento antileucémico fue 10/38 (26,3%; IC del 95%: 13,4 - 43,1) en el grupo de BLINCYTO y 3/12 (25%; IC del 95%: 5,5 - 57,2) en el grupo de tratamiento estándar; dicha tasa de mortalidad a los 100 días después de TCPH alogénico fue 4/38 (12,4%; IC del 95%: 4,8% - 29,9%) en el grupo BLINCYTO y 0/12 (0%; IC del 95% no estimable) en el grupo del tratamiento estándar. Los resultados de eficacia de otras variables relevantes en el estudio, se resumen en la tabla 4.

Figura 1. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia global

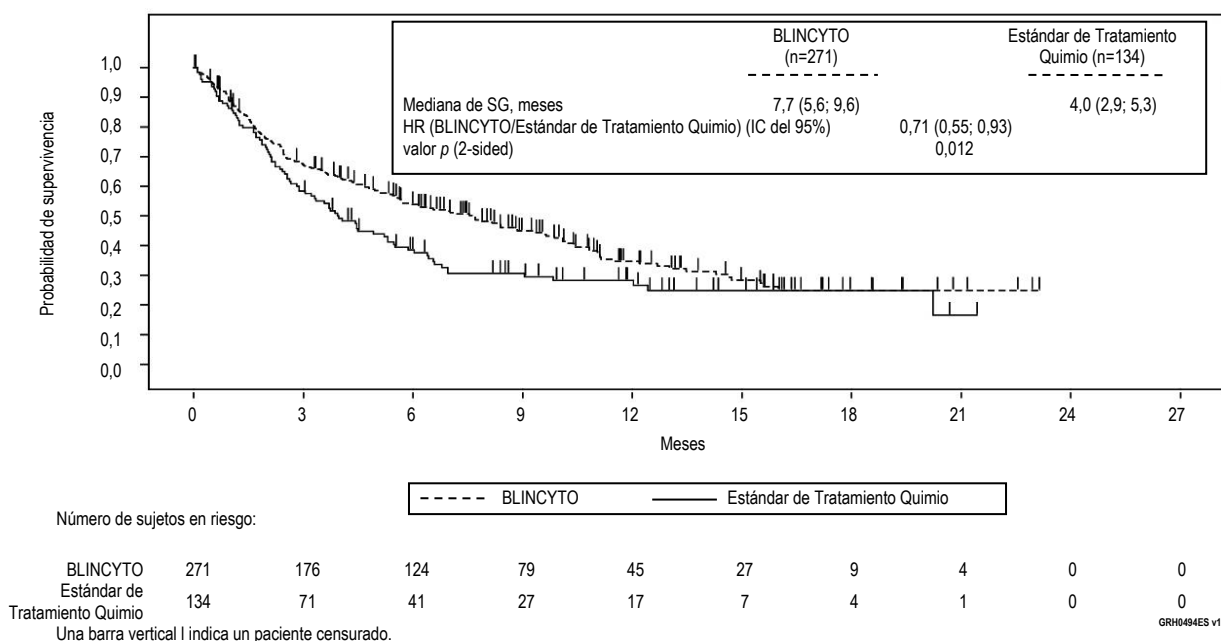


Tabla 4. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo y con enfermedad en situación refractaria o en recaída (TOWER)

	BLINCYTO (n = 271)	SOC quimioterapia (n = 134)
Remisión Completa (RC)		
RC ^a /RCh ^{*b} /RCi ^c , n (%) [IC del 95%]	119 (43,9) (37,9 - 50,0)	33 (24,6) (17,6 - 32,8)
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	19,3 (9,9 - 28,7)	
Valor p	< 0,001	
RC, n (%) [IC del 95%]	91 (33,6) (28,0 - 39,5)	21 (15,7) (10,0 - 23,0)
Diferencia de tratamiento [IC del 95%]	17,9 (9,6 - 26,2)	
Valor p	< 0,001	
Supervivencia libre de eventos^d		
estimado 6-meses % [IC del 95%]	30,7 (25,0 - 36,5)	12,5 (7,2 - 19,2)
estimado 18-meses % [IC del 95%]	9,5 (5,1 - 15,6)	7,9 (3,7 - 14,2)
HR [IC del 95%]	0,55 (0,43 - 0,71)	
Duración de respuesta hematológica		
Mediana de tiempo hasta el evento [IC del 95%]		
RC	8,3 (5,7 - 10,7)	7,8 (2,2 - 19,0)
RC/RCh [*] /RCi	7,3 (5,8 - 9,9)	4,6 (1,8 - 19,0)
Respuesta EMR^e para RC/RCh[*]/RCi		
EMR evaluable en pacientes (%) [IC del 95%] ^f	74/97 (76,3) (66,6 - 84,3)	16/33 (48,5) (30,8 - 66,5)
Duración de respuesta EMR		
Mediana de tiempo hasta el evento [IC del 95%]	4,5 meses (3,6 - 9,0)	3,8 meses (1,9 - 19,0)

	BLINCYTO (n = 271)	SOC quimioterapia (n = 134)
TCPH alogénico posbasal– n (%)		
Pacientes globales	65 (24)	32 (23,9)
Respondedores hematológicos (RC/RCh*/RCi)	50 (42,0)	18 (54,5)
Tiempo hasta TCPH alogénico entre todos los pacientes trasplantados Mediana de tiempo hasta el evento (Rango intercuartil)	3,7 meses (3,0 - 5,3) (n = 65)	3,1 meses (2,6 - 4,3) (n = 32)
Tiempo hasta TCPH alogénico entre respondedores RC/RCh*/RCi Mediana de tiempo hasta el evento [IC del 95%] (estimación KM)	11,3 meses (5,2 - NE) (n = 119)	3,6 meses (2,3 - 7,2) (n = 33)
Mortalidad en el día 100 después de TCPH alogénico		
n/N (%), [IC del 95%]	4/38, 12,4% (4,8 - 29,9)	0/12, 0,0% (0,0 - NE)

^a RC se definió como $\leq 5\%$ blastos en la médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación completa del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 100\ 000$ /microlitro y recuento de neutrófilos absoluto [RNA] $> 1\ 000$ /microlitro).

^b RCh* (remisión completa con recuperación parcial hematológica) se definió como $\leq 5\%$ blastos en médula ósea, sin evidencia de enfermedad, y recuperación parcial del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 50\ 000$ /microlitro y RNA > 500 /microlitro).

^c La RCi (remisión completa con recuperación hematológica incompleta) se definió como $\leq 5\%$ blastos en médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación incompleta del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 100\ 000$ /microlitro o RNA $> 1\ 000$ /microlitro).

^d Tiempo de SLE se calculó desde el tiempo de aleatorización hasta la fecha de la evaluación de enfermedad, indicando una recaída después de alcanzar una RC/RCh*/RCi o muerte, lo que ocurra antes. Sujetos que fallaron en alcanzar una RC/RCh*/RCi en las 12 semanas desde el inicio de tratamiento se considera fallo de tratamiento y asignación de una duración de SLE de 1 día.

^e Respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR mediante PCR o citometría de flujo $< 1 \times 10^{-4}$.

^f Pacientes que alcanzaron RC/RCh*/RCi y presentaban una valoración de EMR evaluable posbasal.

Calidad de vida relacionada con la salud

En este estudio abierto, la calidad de vida relacionada con la salud se notificó utilizando el cuestionario de *European Organisation for Research and Treatment of Cancer Quality of life Questionnaire – Core 30* (EORTC QLQ-C30). En un análisis de sensibilidad post-hoc, comparado con el tratamiento estándar, BLINCYTO retrasó de manera consistente el tiempo hasta deterioro clínicamente significativo de la calidad de vida relacionada con la salud (≥ 10 puntos de empeoramiento desde la basal) para un estatus de salud global [mediana de BLINCYTO frente a tratamiento estándar: 8,1 meses frente 1,0 meses; HR = 0,60 (IC del 95% = 0,42 - 0,85)], escalas funcionales, escalas de síntomas y situaciones individuales. Debido a que los resultados de calidad de vida relacionados con la salud se basan en un análisis de sensibilidad post-hoc, los resultados se deben interpretar con precaución.

BLINCYTO fue también evaluado en un estudio de fase II abierto y multicéntrico de un solo grupo con 189 pacientes (MT103-211). Los pacientes elegibles eran ≥ 18 años con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo con enfermedad refractaria o en recaída (en recaída con una duración de la primera remisión de ≤ 12 meses en el primer rescate, o refractaria o en recaída después de un primer tratamiento de rescate, o en recaída en los siguientes 12 meses desde un TCPH alogénico, y que tuvieran un $\geq 10\%$ de blastos en la médula ósea).

Premedicación, la dosis de BLINCYTO por ciclo de tratamiento y la forma de administración fue idéntica a los del estudio fase III. Los pacientes fueron premedicados con quimioterapia intratecal profiláctica obligatoria, de acuerdo con las guías institucionales o nacionales dentro de la semana antes de iniciar el tratamiento con BLINCYTO. BLINCYTO se administró en forma de perfusión intravenosa continua. En el primer ciclo, la dosis inicial fue 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ en la semana 1, posteriormente,

28 µg/día mantenida durante 3 semanas. La dosis objetivo de 28 µg/día se administró en el ciclo 2 y en los ciclos siguientes a partir del día 1 de cada ciclo. Fue posible el ajuste de la dosis en caso de reacciones adversas. La población tratada incluyó a 189 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de BLINCYTO; el número medio de ciclos por paciente fue de 1,6. Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que recayeron más tarde tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO. Entre los pacientes tratados, la mediana de edad fue de 39 años (intervalo: 18 a 79 años, incluidos 25 pacientes ≥ 65 años), 64 de los 189 (33,9%) habían sido sometidos a un TCPH antes de recibir BLINCYTO, y 32 de los 189 (16,9%) habían recibido más de 2 tratamientos de rescate previos.

La variable primaria fue la tasa de remisión completa /remisión completa con recuperación hematológica parcial (RC/RCh*) tras 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. Ochenta y uno de los 189 (42,9%) pacientes alcanzaron una RC/RCh* durante los 2 primeros ciclos de tratamiento, y la mayoría de las respuestas (64 de 81) tuvieron lugar en 1 ciclo de tratamiento. En la población de edad avanzada (≥ 65 años) 11 de 25 pacientes (44,0%) alcanzaron una RC/RCh* durante los 2 primeros ciclos de tratamiento (ver sección 4.8 para consultar la seguridad en personas de edad avanzada). Cuatro pacientes alcanzaron una RC durante los ciclos de consolidación, lo que dio como resultado una tasa de RC acumulativa de 35,4% (67/189; IC del 95%: 28,6% - 42,7%). Treinta y dos de los 189 (17%) pacientes fueron sometidos a un TCPH alogénico con RC/RCh* inducida con BLINCYTO (ver tabla 5).

Tabla 5. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo refractaria o en recaída (MT103-211)

	n (%) n = 189	IC del 95%
Remisión completa (RC) ¹ /Remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh*) ²	81 (42,9%)	[35,7% – 50,2%]
RC	63 (33,3%)	[26,7% – 40,5%]
RCh*	18 (9,5%)	[5,7% – 14,6%]
Médula ósea hipoplásica o aplásica libre de blastos ³	17 (9,0%)	[5,3% – 14,0%]
Remisión parcial ⁴	5 (2,6%)	[0,9% – 6,1%]
Supervivencia libre de recaídas ⁵ (SLR) para RC/RCh*	5,9 meses	[de 4,8 a 8,3 meses]
Supervivencia global	6,1 meses	[de 4,2 a 7,5 meses]

¹ La RC se definió como ≤ 5% de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación total de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas > 100 000/microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] > 1 000/microlitro).

² La RCh* se definió como ≤ 5% de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas > 50 000/microlitro y RAN > 500/microlitro).

³ La médula ósea hipoplásica o aplásica libre de blastos se definió como ≤ 5% de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación insuficiente de los recuentos en sangre periférica (plaquetas ≤ 50 000/microlitro y/o RAN ≤ 500/microlitro).

⁴ La remisión parcial se definió como del 6% al 25% de blastos en la médula ósea con al menos una reducción del 50% respecto al valor basal.

⁵ La recaída se definió como recaída hematológica (más de 5% de blastos en la médula ósea, tras RC) o una recaída extramedular.

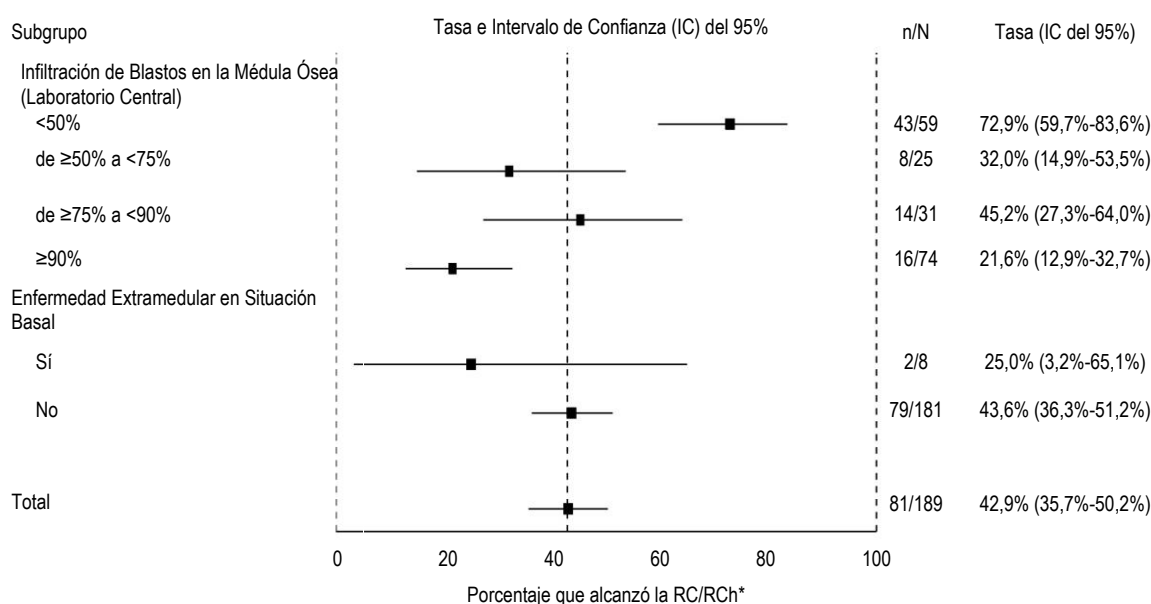
En un análisis exploratorio preespecificado, 60 de 73 pacientes evaluables con EMR y RC/RCh* (82,2%) también obtuvieron una respuesta de la EMR (definida como EMR mediante RCP < 1 × 10⁻⁴).

Los pacientes con TCPH alogénico previo obtuvieron tasas de respuesta similares a las de aquellos sin TCPH previo, los pacientes de edad avanzada obtuvieron tasas de respuesta similares a las de los pacientes más jóvenes, y no se observaron diferencias sustanciales en las tasas de remisión basándose en el número de líneas de tratamiento de rescate previo.

En pacientes con enfermedad extramedular fuera del SNC/no testicular (definida como al menos 1 lesión $\geq 1,5$ cm) en la selección (n = 8/189), las tasas de respuesta clínica (25% [IC del 95% 3,2 - 65,1]) fueron más bajas en comparación con pacientes sin signos de enfermedad extramedular (n = 181, 43,6% [IC del 95% 36,3 - 51,2]) (ver figura 2).

Los pacientes con la carga tumoral más elevada, medida mediante el porcentaje de blastos de la médula ósea en la situación basal ($\geq 90\%$), aún obtuvieron una respuesta clínicamente significativa con una tasa de RC/RCh* del 21,6% (IC del 95%: 12,9 - 32,7) (ver figura 2). Los pacientes con una carga tumoral baja ($< 50\%$) respondieron mejor al tratamiento con BLINCYTO, con una tasa de RC/RCh* del 72,9% (IC del 95%: 59,7 - 83,6).

Figura 2. “Forest Plot” de la Tasa de RC/RCh* durante los 2 primeros ciclos para el estudio MT103-211 (Grupo de análisis principal)



n= número de pacientes que alcanzaron la RC o RCh* en los primeros 2 ciclos de tratamiento en el subgrupo especificado.

N= número total de pacientes en el subgrupo especificado.

Hay datos limitados en pacientes con LLA de precursores de células B con recaída primaria tardía, definidos como una recaída que ocurrió más de 12 meses después de la primera remisión o más de 12 meses después del TCPH en la primera remisión. En los estudios clínicos fase II, 88,9% (8/9) de los pacientes con recaída primaria tardía como se definió en los estudios individuales alcanzaron RC/RCh* en los 2 primeros ciclos de tratamiento en un 62,5% (6/9), alcanzando repuesta de EMR y un 37,5% (3/9) sometidos a un TCPH alogénico después del tratamiento con BLINCYTO. La mediana de la supervivencia global (SG) fue de 17,7 meses (IC del 95%: 3,1 - no estimable).

En el estudio fase III, aleatorizado, abierto y multicéntrico (TOWER), el 70% (7/10) de los pacientes trasplantados con recaída primaria tardía tratados con BLINCYTO comparado con el 20% (1/5) de los tratados con el tratamiento estándar de quimioterapia alcanzó RC/RCh* en los 2 primeros ciclos de tratamiento. El 50% (5/10) comparado con el 0% (0/5) alcanzó una respuesta EMR y el 20% (2/10) comparado con el 40% (2/5) se sometió a TCPH alogénico después del tratamiento. La mediana de la SG fue de 15,6 meses (IC del 95%: 5,5 - no estimable) para el grupo de BLINCYTO y de 5,3 meses (IC del 95%: 1,1 - no estimable) para el grupo de tratamiento estándar de quimioterapia.

LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída en pacientes adultos

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO se evaluó en un estudio fase II abierto, multicéntrico y de un solo grupo (ALCANTARA). Los pacientes elegibles eran ≥ 18 años con LLA de precursores B con

cromosoma Filadelfia positivo con enfermedad en situación refractaria o en recaída como mínimo a 1 inhibidor de la tirosina quinasa (TKI) de segunda generación o posterior; O intolerantes a TKI de segunda generación, e intolerantes o refractarios a imatinib mesilato.

BLINCYTO se administró como una perfusión intravenosa continua. En el primer ciclo, la dosis inicial fue 9 µg/día en la semana 1, posteriormente, 28 µg/día mantenida durante 3 semanas. La dosis de 28 µg/día se administró en el ciclo 2 y en los ciclos siguientes a partir del día 1 de cada ciclo. El ajuste de dosis fue posible en caso de reacciones adversas. La población tratada incluyó a 45 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de BLINCYTO; el número medio de ciclos de tratamiento fue de 2,2 (ver las características demográficas y basales de los pacientes en la tabla 6).

Tabla 6. Características demográficas y basales en el estudio de fase II (ALCANTARA)

Característica	BLINCYTO (n = 45)
Edad	
Mediana, años (mín, máx)	55 (23; 78)
Media, años (DE)	52,8 (15)
≥ 65 años y < 75 años, n (%)	10 (22,2)
≥ 75 años, n (%)	2 (4,4)
Varones, n (%)	24 (53,3)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (2,2)
Negra (o afroamericana)	3 (6,7)
Otra	2 (4,4)
Blanca	39 (86,7)
Antecedentes de la enfermedad, n (%)	
Tratamiento previo con TKI ^a	
1	7 (15,6)
2	21 (46,7)
≥ 3	17 (37,8)
Tratamiento previo de rescate	31 (61,9)
TCPH alogénico previo ^b	20 (44,4)
Blastos en la médula ósea ^c , n (%)	
de ≥ 50% a < 75%	6 (13,3)
≥ 75%	28 (62,2)

^a Número de pacientes que no respondieron a ponatinib = 23 (51,1%)

^b TCPH alogénico = trasplante alogénico de células hematopoyéticas

^c Evaluado a nivel central

La variable primaria fue la tasa de RC/RCh* tras 2 ciclos de tratamiento con BLINCYTO. Dieciséis de 45 (35,6%) pacientes alcanzaron una RC/RCh* durante los 2 primeros ciclos de tratamiento. De los 16 pacientes con RC/RCh* en los 2 primeros ciclos, 12 de 14 (85,7%) pacientes con una RC y 2 de 2 (100%) pacientes con una RCh* también alcanzaron una respuesta EMR completa (ver tabla 7).

Dos pacientes alcanzaron una RC durante los ciclos siguientes, lo que dio como resultado una tasa de RC acumulativa de 35,6% (16 de 45; IC del 95%: de 21,9 a 51,2). Cinco de los 16 (31,3%) pacientes fueron sometidos a un TCPH alogénico con RC/RCh* inducida con BLINCYTO.

Tabla 7. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con leucemia linfoblástica aguda (LLA) de precursores de células B con cromosoma Filadelfia positivo refractaria o en recaída (ALCANTARA)

	n = 45
Remisión completa (RC) ^a /Remisión completa con recuperación hematológica parcial (RCh*) ^b , n (%) [IC del 95%]	16 (35,6) [21,9; 51,2]

	n = 45
RC	14 (31,1) [18,2; 46,6]
RCh*	2 (4,4) [0,5; 15,1]
RCi ^c (sin RCh*), n (%) [IC del 95%]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Médula ósea hipoplásica o aplásica libre de blastos (sin RCi) ^d , n (%) [IC del 95%]	3 (6,7) [1,4; 18,3]
Remisión parcial ^e , n (%) [IC del 95%]	2 (4,4) [0,5; 15,1]
Respuesta EMR completa ^f , n (%) [IC del 95%]	18 (40,0) [25,7; 55,7]
Mediana de supervivencia libre de recaídas ^g (SLR) para RC/RCh* [IC del 95%]	6,7 meses [4,4 a NE ^h]
Mediana de la supervivencia global [IC del 95%]	7,1 meses (5,6 a NE ^h)

^a La RC se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación total de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $> 100\ 000$ /microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $> 1\ 000$ /microlitro).

^b La RCh* se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación parcial de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $> 50\ 000$ /microlitro y RAN > 500 /microlitro).

^c La RCi (remisión completa con recuperación hematológica incompleta) se definió como $\leq 5\%$ blastos en médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación incompleta del recuento sanguíneo periférico (plaquetas $> 100\ 000$ /microlitro o RAN $> 1\ 000$ /microlitro).

^d La médula ósea hipoplásica o aplásica libre de blastos se definió como $\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea, sin signos de enfermedad y recuperación insuficiente de los recuentos periféricos (plaquetas $\leq 50\ 000$ /microlitro y/o RAN ≤ 500 /microlitro).

^e La remisión parcial se definió como del 6% al 25% de blastos en la médula ósea con al menos una reducción del 50% respecto al valor basal.

^f La respuesta EMR completa se definió como la ausencia de EMR detectable confirmada en un ensayo con una sensibilidad mínima de 10^{-4} .

^g La recaída se definió como recaída hematológica (más de 5% de blastos en la médula ósea, tras RC) o una recaída extramedular.

^h NE = no estimable.

Los pacientes con la carga tumoral más elevada, medida mediante el porcentaje de blastos de la médula ósea en la situación basal ($\geq 50\%$), aún obtuvieron una respuesta clínicamente significativa con una tasa de RC/RCh* del 26,5% (IC del 95%: de 12,9 a 44,4). Los pacientes con una carga tumoral baja ($< 50\%$) respondieron mejor al tratamiento con BLINCYTO, con una tasa de RC/RCh* del 63,6% (IC del 95%: de 30,8 a 89,1). En los pacientes con recuentos de glóbulos blancos periféricos elevados ($\geq 3,0 \times 10^9/l$), la tasa de respuesta fue de 27,3% (IC del 95%: de 10,7 a 50,2), mientras que el porcentaje de respuesta de los pacientes con un recuento de glóbulos blancos inferior ($< 3,0 \times 10^9/l$) fue de 43,5% (IC del 95%: de 23,2 a 65,5).

En términos generales, los efectos del tratamiento en los subgrupos evaluables (por ejemplo, estado de la mutación, número de TKI previos, estado previo al TCPH y recaída sin TCPH previo) coincidieron con los resultados de la población general. Los pacientes con la mutación T315I, otras mutaciones u otras anomalías citogenéticas respondieron con una tasa de respuesta similar en comparación con los que no presentaron estas mutaciones o anomalías.

LLA de precursores de células B con EMR positiva

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO en pacientes adultos con LLA de precursores de células B con EMR positiva se evaluó en un estudio fase II abierto, multicéntrico y de un solo grupo (BLAST). Los pacientes elegibles eran ≥ 18 años sin TCPH previo, habían recibido al menos 3 ciclos de tratamiento estándar de inducción para la LLA, estaban en remisión hematológica completa (definida como $< 5\%$ de blastos en médula ósea, recuento absoluto de neutrófilos $\geq 1\ 000$ /microlitro, plaquetas $\geq 50\ 000$ /microlitro y nivel de hemoglobina ≥ 9 g/dl) y presentaban fracaso o recaída molecular (definido como EMR $\geq 10^{-3}$), ver tabla 8. El estado de EMR en la selección se determinó a partir de aspirados de médula ósea usando citometría de flujo o la reacción en cadena de la polimerasa (PCR) a una sensibilidad mínima de 10^{-4} en función de las evaluaciones locales del centro. Un laboratorio central confirmó posteriormente los niveles de EMR mediante PCR. La interpretación final de los resultados de EMR siguió las directrices del Consorcio EuroMRD.

Tabla 8. Características demográficas y basales en el estudio de EMR (BLAST)

Característica	BLINCYTO (n = 116)
Edad	
Mediana, años (mín, máx)	45 (18, 76)
Media, años (DE)	44,6 (16,4)
≥ 65 años, n (%)	15 (12,9)
Varones, n (%)	68 (58,6)
Raza, n (%)	
Asiática	1 (0,9)
Otra (mixta)	1 (0,9)
Blanca	102 (87,9)
Desconocida	12 (10,3)
Antecedentes de recaídas, n (%)	
Pacientes en la 1ª RC	75 (64,7)
Pacientes en la 2ª RC	39 (33,6)
Pacientes en la 3ª RC	2 (1,7)
Nivel de EMR en la situación basal*, n (%)	
≥ 10 ⁻¹ y < 1	9 (7,8)
≥ 10 ⁻² y < 10 ⁻¹	45 (38,8)
≥ 10 ⁻³ y < 10 ⁻²	52 (44,8)
< 10 ⁻³	3 (2,6)
Por debajo del límite inferior de cuantificación	5 (4,3)
Desconocido	2 (1,7)

* Evaluado a nivel central en un ensayo con una sensibilidad mínima de 10⁻⁴.

BLINCYTO se administró como una perfusión intravenosa continua. Los pacientes recibieron BLINCYTO a una dosis constante de 15 µg/m²/día (equivalente a la dosis recomendada de 28 µg/día) en todos los ciclos de tratamiento. Los pacientes recibieron hasta 4 ciclos de tratamiento. El ajuste de dosis fue posible en caso de reacciones adversas. La población tratada incluyó a 116 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de BLINCYTO; el número medio de ciclos de tratamiento completados fue de 1,8 (intervalo: 1 a 4).

La variable primaria fue la proporción de pacientes que alcanzaron una respuesta EMR completa en un ciclo de tratamiento con BLINCYTO. Ochenta y ocho de los 113 pacientes evaluables (77,9%) alcanzaron una respuesta EMR completa después de un ciclo de tratamiento; ver tabla 9. Dos sujetos alcanzaron una respuesta EMR completa con 1 ciclo adicional de BLINCYTO. Las tasas de respuesta EMR por subgrupos de edad y nivel de EMR en la situación basal coincidían con los resultados en la población global. La SLR en pacientes con LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo a los 18 meses, censurado en el momento del TCPH o de la quimioterapia después del tratamiento con BLINCYTO, fue del 54% (33%, 70%). La SLR a los 18 meses, no censurado en el momento del TCPH o de la quimioterapia después del tratamiento con BLINCYTO, fue del 53% (44%, 62%).

Tabla 9. Resultados de eficacia en pacientes ≥ 18 años con LLA de precursores de células B con EMR positiva (BLAST)

Respuesta EMR completa ^a , n/N (%), [IC del 95%]	88/113 ^b (77,9) [69,1 - 85,1]
≥ 65 años	12/15 (80,0) [51,9 - 95,7]
Pacientes en la 1 ^a RC	60/73 (82,2) [71,5 - 90,2]
Pacientes en la 2 ^a RC	27/38 (71,1) [54,1 - 84,6]
Pacientes en la 3 ^a RC	1/2 (50,0) [1,3 - 98,7]
Duración de la respuesta EMR completa [IC del 95%]	17,3 meses [12,6 - 23,3]

^a La respuesta EMR completa se definió como la ausencia de EMR detectable confirmada en un ensayo con una sensibilidad mínima de 10^{-4} .

^b Se incluyeron 113 pacientes (97,4%; 113/116) en el grupo de análisis completo para la variable primaria.

Población pediátrica

La seguridad y la eficacia de BLINCYTO comparadas con el estándar de tratamiento (SOC, por sus siglas en inglés) de quimioterapia de consolidación se evaluaron en un estudio aleatorizado, controlado, abierto y multicéntrico (20120215). Los pacientes elegibles tenían entre 28 días y 18 años de edad y LLA de precursores de células B con cromosoma Filadelfia negativo en primera recaída de alto riesgo y $< 25\%$ de blastos en médula ósea. Los pacientes de alto riesgo se definieron según los criterios IntReALL. Se excluyó del estudio a los pacientes con patología clínicamente relevante que afectaba al SNC que requería tratamiento (p. ej., epilepsia inestable) o indicios de afectación actual del SNC por el LLA. Se incluyó y aleatorizó a los pacientes después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación.

Los pacientes se aleatorizaron 1:1 para recibir BLINCYTO o un tercer ciclo de quimioterapia de consolidación SOC (consolidación de alto riesgo 3, HC3). Los pacientes del grupo de BLINCYTO recibieron un ciclo de BLINCYTO en forma de perfusión intravenosa continua a $15 \mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ durante 4 semanas (la dosis diaria máxima no debía superar los $28 \mu\text{g}/\text{día}$). El ajuste de dosis fue posible en caso de reacciones adversas. La aleatorización se estratificó por edad (< 1 año, de 1 a 9 años y > 9 años), estado de la médula ósea determinado al final del segundo ciclo de quimioterapia de consolidación y estado de EMR determinado al final de la inducción (blastos $< 5\%$ con nivel de EMR $< 10^{-3}$, blastos $< 5\%$ con nivel de EMR $\geq 10^{-3}$ y blastos $\geq 5\%$ y $< 25\%$). Las características demográficas y basales estaban bien equilibradas entre ambos grupos (ver tabla 10). Ningún sujeto se había sometido a TCPH previo,

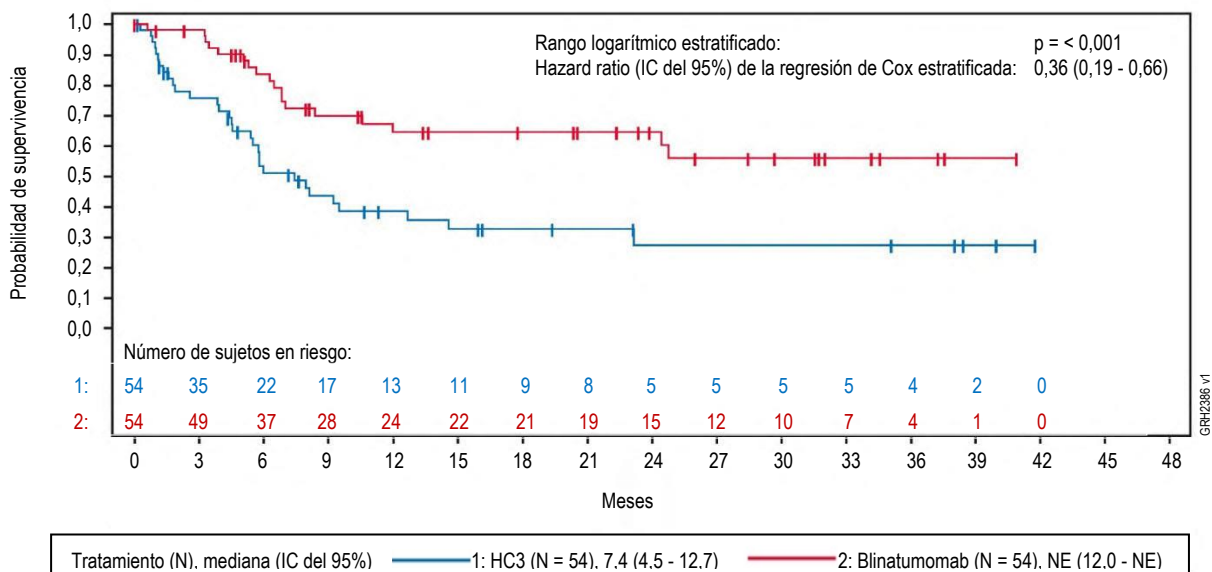
Tabla 10. Características demográficas y basales en el estudio 20120215

Características	BLINCYTO (N = 54)	SOC quimioterapia (N = 54)
Edad, n (%)		
< 1 año	0 (0,0)	0 (0,0)
1 a 9 años	39 (72,2)	38 (70,4)
≥ 10 a 18 años	15 (27,8)	16 (29,6)
Varones, n (%)	30 (55,6)	22 (40,7)
Raza, n (%)		
Indio americano o nativo de Alaska	0 (0,0)	0 (0,0)
Asiática	1 (1,9)	3 (5,6)
Negra (o afroamericana)	0 (0,0)	3 (5,6)
Nativo hawaiano o de otras islas del Pacífico	0 (0,0)	0 (0,0)
Otra	3 (5,6)	5 (9,3)
Blanca	50 (92,6)	43 (79,6)

Características	BLINCYTO (N = 54)	SOC quimioterapia (N = 54)
Incidencia y tipo de cualquier anomalía genética, n (%)		
No	34 (63,0)	29 (53,7)
Sí	20 (37,0)	25 (46,3)
Hiperdiploidía	6 (11,1)	6 (11,1)
Hipodiploidía	1 (1,9)	0 (0,0)
t(v;11q23)/gen MLL reordenado	0 (0,0)	4 (7,4)
t(12;21)(p13;q22)/TEL-AML1	2 (3,7)	3 (5,6)
t(1;19)(q23;p13.3)/E2A-PBX1	2 (3,7)	2 (3,7)
t(5;14)(q31;32)/IL3-IGH	0 (0,0)	0 (0,0)
Otra	9 (16,7)	10 (18,5)
Enfermedad extramedular en recaída, n (%)		
No	44 (81,5)	40 (74,1)
Sí	10 (18,5)	14 (25,9)
Citomorfología, n (%)		
Blastos < 5%	54 (100,0)	51 (94,4)
Blastos ≥ 5% y < 25%	0 (0,0)	2 (3,7)
Blastos ≥ 25%	0 (0,0)	0 (0,0)
No evaluable	0 (0,0)	1 (1,9)
Valor de EMR mediante PCR, n (%)		
≥ 10 ⁻⁴	10 (18,5)	13 (24,1)
< 10 ⁻⁴	20 (37,0)	22 (40,7)
Tiempo desde el primer diagnóstico hasta la recaída (meses), n (%)		
< 18 meses	19 (35,2)	22 (40,7)
≥ 18 meses y ≤ 30 meses	32 (59,3)	28 (51,9)
> 30 meses	3 (5,6)	4 (7,4)

La variable primaria fue la supervivencia libre de eventos (SLE). El estudio demostró una mejora estadísticamente significativa en la SLE para los pacientes tratados con BLINCYTO en comparación con el tratamiento estándar de quimioterapia de consolidación. Los efectos del tratamiento en los subgrupos (p. ej., carga tumoral/estado de EMR, tiempo desde el primer diagnóstico hasta la recaída) en general coincidieron con los resultados de la población general. Los resultados sobre eficacia del análisis principal del estudio 20120215 se muestran en la figura 3 y en la tabla 11.

Figura 3. Curva de Kaplan-Meier de supervivencia libre de eventos



IC = intervalo de confianza, HC3 = consolidación de alto riesgo 3, N = número de pacientes en el grupo de análisis, NE = no evaluable.

Tabla 11. Resultados de eficacia en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo (20120215)

	BLINCYTO (N = 54)	SOC quimioterapia (N = 54)
Supervivencia libre de eventos^a		
Eventos (%)	18 (33,3)	31 (57,4)
Mediana, meses [IC del 95%]	NE ^b [12,0 - NE ^b]	7,4 [4,5 - 12,7]
Hazard ratio [IC del 95%] ^c	0,36 [0,19 - 0,66]	
Valor p ^d	< 0,001	
Supervivencia global		
Número de muertes (%)	8 (14,8)	16 (29,6)
Estimación a 36 meses (%) [IC del 95%]	81,1 [65,5 - 90,2]	55,8 [36,9 - 71,0]
Hazard ratio [IC del 95%] ^{c,d}	0,43 [0,18 - 1,01]	
Valor p ^{e,f}	0,047	
Respuesta EMR^g		
Número de respuestas EMR, n1/n2 ^h (%)	44/49 (89,8)	26/48 (54,2)
[IC del 95%]	[77,8 - 96,6]	[39,2 - 68,6]
Valor p ^{f,i}	< 0,001	

Nota: resultados de eficacia del análisis principal (fecha del corte de datos: 17 de julio de 2019).

^a El tiempo de SLE se calculó desde el tiempo de aleatorización hasta la fecha de la recaída o carga tumoral de $\geq 5\%$ y $< 25\%$ de blastos después de haber alcanzado una remisión completa (RC), no haber logrado alcanzar una RC al final del tratamiento, segunda neoplasia maligna o muerte debido a cualquier causa, lo que ocurra antes.

^b NE = no estimable.

^c Basado en el modelo de Cox estratificado.

^d El hazard ratio actualizado para la SG (fecha del corte de datos: 14 de septiembre de 2020) fue de 0,33 (IC del 95%: 0,15 - 0,72)

^e El valor p se obtuvo mediante una prueba de rango logarítmico estratificado.

^f Variable no analizada formalmente. El valor p no se ajustó por multiplicidad.

^g Respuesta de EMR (enfermedad mínima residual) se definió como EMR mediante PCR $< 1 \times 10^{-4}$.

^h n1: número de pacientes que alcanzaron una respuesta de EMR después de tener EMR en la situación basal $\geq 10^{-4}$ o $< 10^{-4}$; n2: número de pacientes evaluados.

ⁱ El valor p se obtuvo mediante la prueba de Cochran Mantel Haenszel.

El tiempo de seguimiento de la mediana global para la SLE fue de 51,9 meses (IC del 95%: 47,2 - 62,1). En pacientes que recibieron el tratamiento estándar de quimioterapia de consolidación (HC3), la estimación de Kaplan-Meier a 36 meses de la SLE fue del 27,6% (IC del 95%: 16,2 - 40,3), en comparación con el 63,3% (IC del 95%: 48,7 - 74,8) en pacientes que recibieron BLINCYTO, y el hazard ratio (IC del 95%) fue de 0,35 (0,20 - 0,61).

El tiempo de seguimiento de la mediana para la SG fue de 55,2 meses para la población general, y fue similar entre los grupos de tratamiento. La estimación de Kaplan-Meier a 36 meses fue de 49,0% (IC del 95%: 34,8 - 61,8) en el grupo de quimioterapia (HC3) y de 80,8% (IC del 95%: 67,3 - 89,2) en el grupo de BLINCYTO, y el hazard ratio (IC del 95%) fue de 0,33 (0,16 - 0,66). La mediana de tiempo hasta el trasplante fue de 1,7 meses (intervalo: 1 a 4 meses) en el grupo de HC3 y de 1,9 meses (intervalo: 1 a 3 meses) en el grupo de BLINCYTO.

Se notificó una mayor incidencia numérica de TCPH alogénico posbasal en el grupo de BLINCYTO en comparación con el grupo de HC3; el 82,5% de los sujetos (47 de 57) en el grupo de HC3 y el 94,4% de los sujetos (51 de 54) en el grupo de BLINCYTO. En el grupo de HC3, 39 de los 57 sujetos (68,4%) recibieron un trasplante mientras estaban en remisión completa, mientras que, en el grupo de BLINCYTO, 51 de los 54 sujetos (94,4%) recibieron un trasplante mientras estaban en remisión completa.

A los 100 días del trasplante, la tasa de mortalidad alcanzó 3,9 % (IC del 95%: 1,0 - 14,8) en el grupo de BLINCYTO y 5,1 % (IC del 95%: 1,3 - 19,0) en el grupo de quimioterapia (HC3). La mediana de Kaplan-Meier de tiempo hasta la muerte fue de 1 558,0 días en el grupo de HC3 (IC del 95%: 431,0 días hasta NE) y no se alcanzó en el grupo de blinatumomab (IC del 95%: NE - NE).

La seguridad y eficacia de BLINCYTO se evaluó también en un estudio abierto, multicéntrico y de un solo grupo de 93 pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en situación refractaria o en recaída (segunda recaída medular o posteriores, recaída medular en cualquier momento tras TCPH alogénico, o refractaria a otros tratamientos, y también con > 25% de blastos en médula ósea) (MT103-205). El ensayo se dividió en dos partes: una parte de búsqueda de dosis para determinar la pauta posológica adecuada, seguida de otra parte para el estudio de la eficacia en un solo grupo utilizando dicha pauta.

BLINCYTO se administró en forma de perfusión intravenosa continua. En la parte del estudio de búsqueda de dosis, se evaluaron dosis de hasta 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. Se determinó que la dosis recomendada para las partes del estudio de extensión farmacocinética (FC) y eficacia fuera de 5 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ los días 1-7 y de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ los días 8-28 en el ciclo 1, y de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ los días 1-28 en los ciclos posteriores. El ajuste de dosis fue posible en caso de reacciones adversas. Los pacientes que respondieron a BLINCYTO pero que recayeron más tarde tuvieron la opción de volver a ser tratados con BLINCYTO.

La población tratada (en las partes de búsqueda de dosis, extensión farmacocinética y eficacia) incluyó a 70 pacientes que recibieron al menos 1 perfusión de BLINCYTO a la dosis recomendada; el número medio de ciclos de tratamiento fue de 1,5. Entre los pacientes tratados, la mediana de edad fue de 8 años (intervalo: 7 meses a 17 años), 40 de los 70 pacientes (57,1%) habían recibido un TCPH alogénico antes de recibir BLINCYTO, y 39 de los 70 pacientes (55,7%) presentaban enfermedad refractaria. La mayoría de los pacientes presentaba una elevada carga tumoral ($\geq 50\%$ de blastos leucémicos en médula ósea) en situación basal, con una mediana de 75,5% de blastos en la médula ósea.

Veinte de los 70 (28,6%) pacientes alcanzaron una RC/RCh* durante los 2 primeros ciclos de tratamiento, y 17 de los 20 (85%) pacientes la alcanzaron en el ciclo 1 de tratamiento. Cuatro pacientes lograron el estado de médula ósea M1, pero no cumplieron los criterios de recuperación del recuento en sangre periférica para la RC o la RCh*. Once de los 20 pacientes (55%) que lograron una RC/RCh* habían recibido un TCPH alogénico. La RC/RCh* en los pacientes de menos de 2 años de edad fue del 40,0% (4/10), en los pacientes de 2 a 6 años fue del 30,0% (6/20) y en los pacientes de 7 a 17 años fue del 25,0% (10/40). Tres pacientes de < 1 año de edad con enfermedad refractaria al tratamiento anterior y sin haberse sometido a TCPH alogénico previo recibieron un ciclo de BLINCYTO a una dosis de 5-15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$. Ninguno de los 3 pacientes < 1 año de edad logró una RC/RCh*, 1 paciente presentaba enfermedad progresiva (SG 2,3 meses) y 2 no respondieron al tratamiento (SG 1,1 meses y 8,7 meses, respectivamente). El tipo de reacciones adversas observadas en neonatos fue similar a las observadas en la población pediátrica global. Los resultados de eficacia se detallan en la tabla 12.

Tabla 12. Resultados de eficacia en pacientes < 18 años con LLA de precursores de células B en situación refractaria o en recaída (MT103-205)

	N = 70
RC ^a /RCh ^{*b} , n (%) [IC del 95%]	20 (28,6%) [18,4% – 40,6%]
RC, n (%) [IC del 95%]	11 (15,7%) [8,1% – 26,4%]
RCh [*] , n (%) [IC del 95%]	9 (12,9%) [6,1% – 23,0%]
Respuesta de EMR completa para RC/RCh ^{*c} , n1/n2 ^d (%) [IC del 95%]	11/20 (55,0%) [31,5 – 76,9]
RC, n1/n2 ^d (%) [IC del 95%]	6/11 (54,5%) [23,4 – 83,3]
RCh [*] , n1/n2 ^d (%) [IC del 95%]	5/9 (55,6%) [21,2 – 86,3]
Mediana de la supervivencia libre de recaídas ^e (SLR) ^e para RC/RCh [*] [IC del 95%]	6,8 meses [2,2 a 12,0 meses]

	N = 70
Mediana de la supervivencia global [IC del 95%]	7,5 meses [4,0 a 11,8 meses]
Mortalidad en el día 100 después de TCPH alogénico ^f	
n/N (%), [IC del 95%]	1/6 (16,7%) [2,5% – 72,7%]

^a RC se definió como médula M1 ($\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea), sin signos de blastos circulantes ni de enfermedad extramedular, y recuperación total de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $> 100\ 000$ /microlitro y recuento absoluto de neutrófilos [RAN] $> 1\ 000$ /microlitro) y sin recaída en un periodo de 28 días.

^b RCh* se definió como médula M1 ($\leq 5\%$ de blastos en la médula ósea), sin signos de blastos circulantes ni de enfermedad extramedular, y recuperación parcial de los recuentos sanguíneos periféricos (plaquetas $> 50\ 000$ /microlitro y RAN > 500 /microlitro) y sin recaída en un periodo de 28 días.

^c Respuesta de EMR completa. Sin signos detectables de células leucémicas mediante PCR o citometría de flujo.

^d n1: número de pacientes que lograron una respuesta de EMR y el estado de remisión correspondiente; n2: número de pacientes que lograron el estado de remisión correspondiente. Un respondedor con RC/RCh* que carecía de datos de EMR se consideró como no respondedor de EMR.

^e La recaída se definió como recaída hematológica (más de 25% de blastos en la médula ósea, tras RC) o una recaída extramedular.

^f Solamente se incluyen pacientes con TCPH en remisión RC/RCh* (sin administración de fármacos antileucémicos previos al TCPH).

5.2 Propiedades farmacocinéticas

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un intervalo de dosis de 5 a 90 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ (aproximadamente equivalente a 9-162 $\mu\text{g}/\text{día}$) en 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 con el tiempo. El incremento de los valores medios de la C_{ss} fue aproximadamente proporcional a la dosis en el intervalo estudiado. A las dosis clínicas de 9 $\mu\text{g}/\text{día}$ y 28 $\mu\text{g}/\text{día}$ para el tratamiento de la LLA en recaída 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 con LLA de precursores de células B con EMR positiva fue similar a la de los pacientes con LLA con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Distribución

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

Biotransformación

No se ha descrito la vía metabólica de blinatumomab. Al igual que otros tratamientos con proteínas, se prevé que blinatumomab se degrade en péptidos y aminoácidos pequeños a través de vías catabólicas.

Eliminación

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

Área de superficie corporal, sexo y edad

Se realizó un análisis farmacocinético de la población para evaluar los efectos de las características demográficas sobre la farmacocinética de blinatumomab. Los resultados sugieren que la edad (de 7 meses a 80 años) y el sexo no influyen en la farmacocinética de blinatumomab. El área de superficie corporal (0,37 a 2,70 m^2) influye en la farmacocinética de blinatumomab. No obstante, dicha influencia es insignificante en adultos y en la población pediátrica se recomienda administrar la dosis en función del área de superficie corporal.

Insuficiencia renal

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

Los análisis farmacocinéticos mostraron una diferencia de aproximadamente el doble en la media de los valores de aclaramiento de blinatumomab entre pacientes con insuficiencia renal moderada y función renal normal. Aunque se apreció una variabilidad alta entre pacientes (% CV de hasta 96,8%) y los valores de aclaramiento en pacientes con insuficiencia renal estuvieron esencialmente dentro del intervalo observado en los pacientes con una función renal normal, no se prevé un impacto clínicamente significativo de la función renal sobre los resultados clínicos.

Insuficiencia hepática

No se han realizado estudios farmacocinéticos formales de blinatumomab en pacientes con insuficiencia hepática. Se utilizaron los niveles basales de ALT y AST para evaluar el efecto de la insuficiencia hepática sobre el aclaramiento de blinatumomab. El análisis farmacocinético de la población sugirió que no existía asociación entre los niveles de ALT o AST y el aclaramiento de blinatumomab.

Población pediátrica

La farmacocinética de blinatumomab es lineal en un intervalo de dosis de 5 a 30 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída. A las dosis recomendadas de 5 y 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$, la media (DE) de los valores de concentración en estado estacionario (C_{ss}) fue de 162 (179) y 533 (392) pg/ml , respectivamente. El volumen de distribución medio (DE) estimado (V_z), el aclaramiento (CL) y la semivida terminal ($t_{1/2,z}$) fueron de 3,91 (3,36) l/m^2 , 1,88 (1,90) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$ y 2,19 (1,53) horas, respectivamente.

La farmacocinética de blinatumomab en pacientes con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo se caracterizó con una media (DE) estimada de C_{ss} a la dosis de 15 $\mu\text{g}/\text{m}^2/\text{día}$ y los CL fueron de 921 (1.010) pg/ml y 0,988 (0,450) $\text{l}/\text{h}/\text{m}^2$, respectivamente; los valores observados no se consideran clínicamente diferentes de los de pacientes con LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída. El volumen de distribución y la semivida no se pudieron estimar.

5.3 Datos preclínicos sobre seguridad

Estudios de toxicidad con dosis repetidas realizados con blinatumomab y el sustituto de origen murino revelaron los efectos farmacológicos esperados (incluyendo liberación de citoquinas, disminuciones de los recuentos leucocitarios, depleción de células B, disminución de células T y celularidad disminuida en tejidos linfoides). Estos cambios se invirtieron después del cese del tratamiento.

No se han realizado estudios de toxicidad reproductiva con blinatumomab. En un estudio de toxicidad en el desarrollo embrionofetal realizado en ratones, el sustituto de origen murino traspasó la placenta de forma limitada (proporción de concentración sérica feto a madre < 1%) y no causó toxicidad embrionofetal ni teratogenicidad. Se observaron las depleciones esperadas de células T y B en los ratones gestantes, pero no se evaluaron los efectos hematológicos en los fetos. No se han realizado estudios para evaluar los efectos relacionados con el tratamiento sobre la fertilidad. No se observaron efectos sobre los órganos reproductivos de machos o hembras en estudios de toxicidad con el sustituto de origen murino.

6. DATOS FARMACÉUTICOS

6.1 Lista de excipientes

Polvo

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Dihidrato de trehalosa
Hidrocloruro de lisina
Polisorbato 80 (E433)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)

Solución (estabilizadora)

Ácido cítrico monohidrato (E330)
Hidrocloruro de lisina
Polisorbato 80 (E433)
Hidróxido de sodio (para ajuste del pH)
Agua para preparaciones inyectables

6.2 Incompatibilidades

Este medicamento no debe mezclarse con otros, excepto con los mencionados en la sección 6.6.

6.3 Período de validez

Viales sin abrir

5 años

Solución reconstituida

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C o durante 4 horas a una temperatura de 27 °C o por debajo de 27 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya los riesgos de contaminación microbiológica, la solución reconstituida se debe diluir de inmediato. Si no se diluye inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Solución diluida (bolsa de perfusión preparada)

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 10 días a entre 2 °C y 8 °C o durante 96 horas a una temperatura de 27 °C o por debajo de 27 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, las bolsas de perfusión preparadas se deben utilizar inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.

6.4 Precauciones especiales de conservación

Conservar y transportar refrigerado (entre 2 °C y 8 °C).
No congelar.
Conservar los viales en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Para las condiciones de conservación tras la reconstitución y la dilución del medicamento, ver sección 6.3.

6.5 Naturaleza y contenido del envase

Cada envase de BLINCYTO contiene 1 vial de polvo para concentrado para solución para perfusión y 1 vial de solución (estabilizadora):

- 38,5 microgramos de blinatumomab polvo en un vial (vidrio de tipo I) con tapón (caucho elastomérico), precinto (aluminio) y tapa extraíble, y
- un vial (vidrio de tipo I) de 10 ml de solución con tapón (caucho elastomérico), precinto (aluminio) y tapa extraíble.

6.6 Precauciones especiales de eliminación y otras manipulaciones

Preparación aséptica

Se debe garantizar que se manipula de forma aséptica al preparar la perfusión. La preparación de BLINCYTO debe:

- ser llevada a cabo en condiciones asépticas por personal cualificado siguiendo las normas de buena práctica, especialmente en lo que se refiere a la preparación aséptica de productos parenterales.
- ser preparada en una campana de flujo laminar o en una cabina de seguridad biológica estableciendo las precauciones estándar para la manipulación segura de agentes intravenosos.

Es muy importante que se sigan de forma estricta las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para minimizar los errores de medicación (incluidas la administración de una dosis insuficiente y la sobredosis).

Otras instrucciones

- BLINCYTO es compatible con bolsas de perfusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP), o etilvinilacetato (EVA).
- Al final de la perfusión, la eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de solución para perfusión

También son necesarios los siguientes suministros, que **no** están incluidos en el envase:

- Jeringas estériles desechables de un solo uso
- Aguja(s) de calibre 21-23 (recomendado)
- Agua para preparaciones inyectables
- Bolsa de perfusión con 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%);
 - Para minimizar el número de transferencias asépticas, utilizar una bolsa de perfusión preparada de 250 ml. **Los cálculos de la dosis de BLINCYTO se basan en un volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 - Se deben utilizar solo bolsas de perfusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP) o etilvinilacetato (EVA).
- Tubo intravenoso de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA con un filtro en línea de 0,2 µm de baja fijación de proteínas, apirógeno y estéril
 - Asegure que el tubo sea compatible con la bomba de perfusión.

Reconstituir BLINCYTO con agua para preparaciones inyectables. No reconstituir los viales de BLINCYTO con la solución (estabilizadora).

Para cebar el tubo intravenoso, utilizar únicamente la solución de la bolsa que contiene la solución BLINCYTO para perfusión preparada FINAL. No cebarlo con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Reconstitución de BLINCYTO

1. Determinar el número de viales de BLINCYTO necesarios para una dosis y la duración de la perfusión.
2. Utilizando una jeringa, reconstituir cada vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua hacia las paredes del vial de BLINCYTO y no directamente sobre el polvo liofilizado.
 - **No reconstituir BLINCYTO polvo para concentrado con la solución (estabilizadora).**
 - Al añadir el agua para preparaciones inyectables al polvo para concentrado se logra un volumen total de 3,08 ml para una concentración final de BLINCYTO de 12,5 µg/ml.
3. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma.
 - **No agitar.**
4. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteraciones del color durante la reconstitución y antes de la perfusión. La solución resultante debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y amarillenta.
 - **No utilizar la solución si está turbia o ha precipitado.**

Preparación de la bolsa de perfusión de BLINCYTO

Verificar la dosis prescrita y la duración de la perfusión para cada bolsa de perfusión de BLINCYTO. Para minimizar errores, **utilizar los volúmenes específicos descritos en las tablas 13 y 14 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO.**

- Tabla 13 para pacientes con un peso igual o superior a 45 kg
 - Tabla 14 para pacientes con un peso inferior a 45 kg
1. Utilizar una bolsa de perfusión preparada con 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), que normalmente contiene un volumen total de 265 a 275 ml.
 2. Para recubrir la bolsa de perfusión, utilizando una jeringa, transferir aseptícamente 5,5 ml de solución (estabilizadora) a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar el resto de solución (estabilizadora).
 3. Utilizando una jeringa, transferir aseptícamente el volumen necesario de solución de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) y la solución (estabilizadora). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consultar en la tabla 13 el volumen específico de BLINCYTO reconstituido para pacientes con un peso igual o superior a 45 kg.
 - Consultar en la tabla 14 el volumen específico de BLINCYTO reconstituido para pacientes con un peso inferior a 45 kg (dosis en función del ASC).
 - Desechar el vial con cualquier solución reconstituida de BLINCYTO no usada.
 4. En condiciones asepticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril. Asegure que el tubo sea compatible con la bomba de perfusión.
 5. Extraer el aire de la bolsa de perfusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
 6. **Cebar la línea de perfusión intravenosa sólo con la solución para perfusión en la bolsa con solución para perfusión de BLINCYTO preparada FINAL.**
 7. Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C si no se usa de forma inmediata.

Tabla 13. Para pacientes con peso igual o mayor a 45 kg: volúmenes de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), solución (estabilizadora) y BLINCYTO reconstituido para añadir a la bolsa de perfusión

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)			250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	BLINCYTO reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 µg/día	10 ml/hora	0,83 ml	1
	28 µg/día	10 ml/hora	2,6 ml	1
48 horas	9 µg/día	5 ml/hora	1,7 ml	1
	28 µg/día	5 ml/hora	5,2 ml	2
72 horas	9 µg/día	3,3 ml/hora	2,5 ml	1
	28 µg/día	3,3 ml/hora	8 ml	3
96 horas	9 µg/día	2,5 ml/hora	3,3 ml	2
	28 µg/día	2,5 ml/hora	10,7 ml	4

Tabla 14. Para pacientes con peso inferior a 45 kg: volúmenes de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), solución (estabilizadora) y BLINCYTO reconstituido para añadir a la bolsa de perfusión

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 µg/m ² /día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 horas	15 µg/m ² /día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
48 horas	5 µg/m ² /día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
0,4 – 0,49	0,39 ml	1			
48 horas	15 µg/m ² /día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
0,4 – 0,49	1,2 ml	1			

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
72 horas	5 µg/m ² /día	3,3 ml/hora	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
0,4 – 0,49	0,59 ml	1			
72 horas	15 µg/m ² /día	3,3 ml/hora	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
0,4 – 0,49	1,8 ml	1			

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
96 horas	5 µg/m ² /día	2,5 ml/hora	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
0,4 – 0,49	0,78 ml	1			
96 horas	15 µg/m ² /día	2,5 ml/hora	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
0,4 – 0,49	2,3 ml	1			

ASC = Área de superficie corporal

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

7. TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

8. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1047/001

9. FECHA DE LA PRIMERA AUTORIZACIÓN/RENOVACIÓN DE LA AUTORIZACIÓN

Fecha de la primera autorización: 23 noviembre 2015
Fecha de la última renovación: 9 marzo 2023

10. FECHA DE LA REVISIÓN DEL TEXTO

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos <https://www.ema.europa.eu>.

ANEXO II

- A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES**
- B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO**
- C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN**
- D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO**

A. FABRICANTES DEL PRINCIPIO ACTIVO BIOLÓGICO Y FABRICANTES RESPONSABLES DE LA LIBERACIÓN DE LOS LOTES

Nombre y dirección de los fabricantes del principio activo biológico.

Lonza Biologics plc
228 Bath Road
Slough
Berkshire, SL1 4DX
Reino Unido

Amgen Inc
One Amgen Center Drive
Thousand Oaks, CA 91320
EEUU

Nombre y dirección de los fabricantes responsables de la liberación de los lotes

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

El prospecto impreso del medicamento debe especificar el nombre y dirección del fabricante responsable de la liberación del lote en cuestión.

B. CONDICIONES O RESTRICCIONES DE SUMINISTRO Y USO

Medicamento sujeto a prescripción médica restringida (ver Anexo I: Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto, sección 4.2).

C. OTRAS CONDICIONES Y REQUISITOS DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

- **Informes periódicos de seguridad (IPs)**

Los requerimientos para la presentación de los IPs para este medicamento se establecen en la lista de fechas de referencia de la Unión (lista EURD) prevista en el artículo 107quater, apartado 7, de la Directiva 2001/83/CE y cualquier actualización posterior publicada en el portal web europeo sobre medicamentos.

El titular de la autorización de comercialización (TAC) presentará el primer IP para este medicamento en un plazo de 6 meses después de la autorización.

D. CONDICIONES O RESTRICCIONES EN RELACIÓN CON LA UTILIZACIÓN SEGURA Y EFICAZ DEL MEDICAMENTO

• Plan de gestión de riesgos (PGR)

El titular de la autorización de comercialización (TAC) realizará las actividades e intervenciones de farmacovigilancia necesarias según lo acordado en la versión del PGR incluido en el Módulo 1.8.2 de la autorización de comercialización y en cualquier actualización del PGR que se acuerde posteriormente.

Se debe presentar un PGR actualizado:

- A petición de la Agencia Europea de Medicamentos;
- Cuando se modifique el sistema de gestión de riesgos, especialmente como resultado de nueva información disponible que pueda conllevar cambios relevantes en el perfil beneficio/riesgo, o como resultado de la consecución de un hito importante (farmacovigilancia o minimización de riesgos).

• Medidas adicionales de minimización de riesgos

Previamente al lanzamiento de BLINCYTO en cada Estado Miembro, el Titular de la Autorización de Comercialización (TAC) debe acordar el contenido y el formato del programa educacional, incluyendo medios de comunicación, modo de distribución y cualquier otro aspecto del programa con la Autoridad Nacional Competente.

El programa educacional tiene como objetivo informar sobre riesgos importantes asociados a BLINCYTO, como errores de medicación y acontecimientos neurológicos.

El TAC debe asegurar que en cada Estado Miembro en donde BLINCYTO se comercialice, todos los profesionales sanitarios (PS) y pacientes/cuidadores implicados en la prescripción, dispensación y utilización de BLINCYTO disponen de los siguientes materiales educacionales:

- Material informativo dirigido a médicos
- Material informativo dirigido a farmacéuticos
- Material informativo dirigido a enfermeros
- Material informativo dirigido a pacientes/cuidadores
- Tarjeta de información para el paciente

El material informativo dirigido a médicos debe contener:

1. Un enlace a la **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**
2. La **guía dirigida a médicos** debe contener los siguientes elementos clave:
 - Remarcar la importancia de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs)
 - Información clave del tratamiento con BLINCYTO, administración y posología, duración de la hospitalización, interrupción y/o suspensión permanente del tratamiento
 - Petición de entregar los materiales educacionales a farmacéuticos, enfermeros y pacientes/cuidadores
 - Petición de asesorar al paciente y entregar los materiales educacionales a pacientes/cuidadores

Errores de medicación (EM)

- Información clave sobre errores de medicación observados con BLINCYTO

Acontecimientos neurológicos

- Información clave sobre acontecimientos neurológicos observados con BLINCYTO y control de la neurotoxicidad
- Recomendación de controlar a los pacientes ante signos y síntomas de neurotoxicidad

Asesoramiento al paciente

- Mensajes clave que deben transmitirse a los pacientes durante el asesoramiento, es decir, recomendaciones a los pacientes:
 - No conducir durante el tratamiento con BLINCYTO
 - Cómo reducir el riesgo de EM durante el uso de la bomba de perfusión
 - Ponerse en contacto con el médico especialista/enfermero ante síntomas neurológicos o problemas con la bomba de perfusión

El material informativo dirigido a farmacéuticos debe contener:

1. Un enlace a la **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**
2. La **guía dirigida a los farmacéuticos** que contenga los siguientes elementos clave:
 - Remarcar la importancia de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs)
 - Información clave sobre errores de medicación observados con BLINCYTO y posología de BLINCYTO
 - Información clave sobre los procedimientos de reconstitución y preparación de BLINCYTO solución para perfusión para administración por vía intravenosa en condiciones asépticas, empleando técnicas asépticas

El material informativo dirigido a enfermeros debe contener:

1. Un enlace a la **Ficha Técnica o Resumen de las Características del Producto**
2. La **guía informativa para enfermeros**, que contenga los siguientes elementos clave:
 - Remarcar la importancia de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs)
 - Descripción de los procedimientos de administración específicos de BLINCYTO
 - Información clave sobre eventos neurológicos, control de los pacientes y gestión de los signos y síntomas iniciales de eventos neurológicos
 - Información clave sobre errores de medicación observados con BLINCYTO
 - Mensajes clave que deben transmitirse a los pacientes durante el asesoramiento, es decir, recomendaciones a los pacientes:
 - No conducir mientras reciban BLINCYTO
 - Cómo reducir el riesgo de EM durante el uso de la bomba de perfusión
 - Ponerse en contacto con el médico especialista/enfermero ante síntomas neurológicos o problemas con la bomba de perfusión

El material informativo dirigido al paciente (incluyendo cuidadores) debe contener:

1. La **guía de información al paciente**, que contenga los siguientes elementos claves:
 - Remarcar la importancia de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs)
 - Descripción de los procedimientos de administración de BLINCYTO y cómo reducir el riesgo de EM durante el uso de la bomba de perfusión
 - Descripción de los principales signos y/o síntomas de eventos neurológicos y de la importancia de notificarlos al médico especialista o enfermero de inmediato, si aparecen síntomas
 - Recomendación a los pacientes de no conducir mientras reciban BLINCYTO
2. Un enlace al **prospecto**

La **tarjeta de información para el paciente** debe contener:

- Un mensaje de advertencia para los PS que traten al paciente en cualquier momento, indicando que el paciente está en tratamiento con BLINCYTO e incluyendo condiciones de emergencia
- Datos de contacto del médico prescriptor de BLINCYTO
- Fecha de inicio del tratamiento con BLINCYTO
- Información sobre cuándo ponerse en contacto con el médico o enfermero
- Remarcar la importancia de notificar reacciones adversas a medicamentos (RAMs)

- **Obligación de llevar a cabo medidas posautorización**

El TAC deberá llevar a cabo, dentro del plazo establecido, las siguientes medidas:

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Estudio 20150136: un estudio observacional de blinatumomab que evalúa la seguridad y la eficacia, utilización y la práctica de tratamiento*.	Q12025

* El protocolo del estudio necesita ser desarrollado y presentado para evaluación por parte del PRAC 2 meses después de la Decisión de la Comisión de la UE.

Descripción	Fecha límite
Estudio observacional posautorización de seguridad (EPAS): Estudio 20180130: un estudio observacional de seguimiento para caracterizar más extensivamente la seguridad de BLINCYTO a largo plazo incluyendo aspectos del desarrollo, TCPH y neoplasias secundarias en pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B tratados con blinatumomab o quimioterapia y un trasplante posterior*.	Q42038

* El protocolo del estudio necesita ser desarrollado y presentado para evaluación por parte del PRAC 3 meses después de la Decisión de la Comisión de la UE.

ANEXO III
ETIQUETADO Y PROSPECTO

A. ETIQUETADO

INFORMACIÓN QUE DEBE FIGURAR EN EL EMBALAJE EXTERIOR

CAJA

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO

BLINCYTO 38,5 microgramos de polvo para concentrado y solución para solución para perfusión blinatumomab

2. PRINCIPIO(S) ACTIVO(S)

Un vial de polvo contiene 38,5 microgramos de blinatumomab.
Después de la reconstitución con agua para preparaciones inyectables cada vial contiene 12,5 microgramos/ml de blinatumomab.

3. LISTA DE EXCIPIENTES

Polvo: ácido cítrico monohidrato (E330), dihidrato de trehalosa, hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80 (E433) e hidróxido de sodio.
Solución (estabilizadora): ácido cítrico monohidrato (E330), hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80 (E433), hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.
Para mayor información consultar el prospecto.

4. FORMA FARMACÉUTICA Y CONTENIDO DEL ENVASE

Polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.
1 vial de polvo.
1 vial de solución (estabilizadora). Añadir sólo a la bolsa de cloruro sódico.

5. FORMA Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Leer el prospecto antes de utilizar este medicamento.
Vía intravenosa después de la reconstitución y dilución.

6. ADVERTENCIA ESPECIAL DE QUE EL MEDICAMENTO DEBE MANTENERSE FUERA DE LA VISTA Y DEL ALCANCE DE LOS NIÑOS

Mantener fuera de la vista y del alcance de los niños.

7. OTRA(S) ADVERTENCIA(S) ESPECIAL(ES), SI ES NECESARIO

No agitar la solución reconstituida.

8. FECHA DE CADUCIDAD

CAD

9. CONDICIONES ESPECIALES DE CONSERVACIÓN

Conservar y transportar refrigerado.

No congelar.

Conservar el producto en el envase original para protegerlo de la luz.

10. PRECAUCIONES ESPECIALES DE ELIMINACIÓN DEL MEDICAMENTO NO UTILIZADO Y DE LOS MATERIALES DERIVADOS DE SU USO, CUANDO CORRESPONDA

11. NOMBRE Y DIRECCIÓN DEL TITULAR DE LA AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

Amgen Europe B.V.

Minervum 7061

4817 ZK Breda

Países Bajos

12. NÚMERO(S) DE AUTORIZACIÓN DE COMERCIALIZACIÓN

EU/1/15/1047/001

13. NÚMERO DE LOTE

Lote

14. CONDICIONES GENERALES DE DISPENSACIÓN

15. INSTRUCCIONES DE USO

16. INFORMACIÓN EN BRAILLE

Se acepta la justificación para no incluir la información en Braille.

17. IDENTIFICADOR ÚNICO - CÓDIGO DE BARRAS 2D

Incluido el código de barras 2D que lleva el identificador único.

18. IDENTIFICADOR ÚNICO - INFORMACIÓN EN CARACTERES VISUALES

PC
SN
NN

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE POLVO

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

BLINCYTO 38,5 µg polvo para concentrado
blinatumomab
IV después de la reconstitución y dilución

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

6. OTROS

**INFORMACIÓN MÍNIMA QUE DEBE INCLUIRSE EN PEQUEÑOS
ACONDICIONAMIENTOS PRIMARIOS**

VIAL DE SOLUCIÓN (ESTABILIZADORA)

1. NOMBRE DEL MEDICAMENTO Y VÍA(S) DE ADMINISTRACIÓN

Solución (estabilizadora).
BLINCYTO

2. FORMA DE ADMINISTRACIÓN

3. FECHA DE CADUCIDAD

EXP

4. NÚMERO DE LOTE

Lot

5. CONTENIDO EN PESO, EN VOLUMEN O EN UNIDADES

10 ml

6. OTROS

Añadir sólo a la bolsa de cloruro sódico.

B. PROSPECTO

Prospecto: información para el paciente

BLINCYTO 38,5 microgramos de polvo para concentrado y solución para solución para perfusión blinatumomab

▼ Este medicamento está sujeto a seguimiento adicional, lo que agilizará la detección de nueva información sobre su seguridad. Puede contribuir comunicando los efectos adversos que pudiera usted tener. La parte final de la sección 4 incluye información sobre cómo comunicar estos efectos adversos.

Lea todo el prospecto detenidamente antes de empezar a usar este medicamento, porque contiene información importante para usted.

- Conserve este prospecto, ya que puede tener que volver a leerlo.
- Su médico también le hará entrega de los siguientes materiales informativos:
 - Folleto informativo para pacientes y cuidadores, que contiene información de seguridad importante que debe conocer antes de recibir BLINCYTO y durante el tratamiento con BLINCYTO.
 - Tarjeta de información para el paciente con la información de contacto de su equipo médico e información sobre cuándo llamar al médico o enfermero. Lleve siempre con usted la tarjeta de información para el paciente.
- Si tiene alguna duda, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero.
- Si experimenta efectos adversos, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de efectos adversos que no aparecen en este prospecto. Ver sección 4.

Contenido del prospecto

1. Qué es BLINCYTO y para qué se utiliza
2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BLINCYTO
3. Cómo usar BLINCYTO
4. Posibles efectos adversos
5. Conservación de BLINCYTO
6. Contenido del envase e información adicional

1. Qué es BLINCYTO y para qué se utiliza

El principio activo de BLINCYTO es blinatumomab. Pertenece a un grupo de medicamentos denominados agentes antineoplásicos que tienen como objetivo las células cancerosas.

BLINCYTO se utiliza para tratar a adultos con leucemia linfoblástica aguda. La leucemia linfoblástica aguda es un cáncer de la sangre en el que un tipo particular de glóbulos blancos llamados “células B” crece de forma descontrolada. Este medicamento actúa permitiendo a su sistema inmunitario atacar y destruir estos glóbulos blancos cancerosos anormales. BLINCYTO se utiliza cuando la leucemia linfoblástica aguda vuelve a aparecer o no ha respondido al tratamiento previo (conocida como leucemia linfoblástica aguda con enfermedad en situación refractaria o en recaída).

También se utiliza en pacientes adultos con leucemia linfoblástica aguda que aún tienen una pequeña cantidad de células cancerosas que persisten después del tratamiento previo (conocida como enfermedad mínima residual).

BLINCYTO se utiliza para tratar a niños (≥ 1 año), adolescentes y adultos jóvenes con leucemia linfoblástica aguda (LLA) cuando los tratamientos previos no han funcionado o han dejado de funcionar.

2. Qué necesita saber antes de empezar a usar BLINCYTO

No use BLINCYTO

- si es alérgico a blinatumomab o a alguno de los demás componentes de este medicamento (incluidos en la sección 6).
- si está en periodo de lactancia.

Advertencias y precauciones

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero antes de empezar a usar BLINCYTO si cumple con alguna de las condiciones siguientes. BLINCYTO puede no ser adecuado para usted:

- si ha tenido alguna vez problemas neurológicos, por ejemplo, tiritona (o temblor), sensaciones anormales, convulsiones, pérdida de memoria, confusión, desorientación, pérdida del equilibrio, o dificultad para hablar. Si aún padece enfermedades o problemas neurológicos, dígaselo a su médico. Si su leucemia se ha extendido al cerebro y/o médula espinal, es posible que su médico deba tratar este problema antes de que usted pueda iniciar el tratamiento con BLINCYTO. Su médico evaluará su sistema nervioso y le realizará pruebas antes de decidir si usted debe recibir BLINCYTO. Es posible que su médico deba prestarle una asistencia especial durante su tratamiento con BLINCYTO.
- si presenta una infección activa.
- si ha experimentado alguna vez una reacción a una perfusión después de usar BLINCYTO previamente. Los síntomas pueden incluir sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), rubefacción, hinchazón facial, dificultad para respirar y tensión arterial baja o elevada.
- si cree que va a necesitar alguna vacuna en el futuro próximo, incluidas las necesarias para viajar a otros países. Algunas vacunas no se deben administrar en las dos semanas previas, al mismo tiempo o en los meses posteriores a recibir tratamiento con BLINCYTO. Su médico comprobará si usted debe recibir la vacuna.

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente si experimenta cualquiera de las siguientes reacciones mientras recibe BLINCYTO, ya que es posible que deban ser tratadas y que se deba ajustar su dosis:

- si experimenta convulsiones, dificultad para hablar o balbuceo, confusión y desorientación o pérdida del equilibrio.
- si tiene escalofríos o tiritona, o se siente acalorado; se debe tomar la temperatura, ya que puede tener fiebre; todo esto puede ser síntoma de infección.
- si desarrolla una reacción en cualquier momento durante la perfusión, que puede incluir mareo, sensación de desmayo, sentir náuseas, hinchazón facial, dificultad para respirar, sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar) o erupción cutánea.
- si tiene dolor en el estómago de forma persistente e intensa, con o sin náuseas y vómitos, ya que pueden ser síntomas de un problema grave y potencialmente mortal conocido como pancreatitis (inflamación del páncreas).

Su médico o enfermero le controlará para determinar la presencia de signos y síntomas de estas reacciones.

Consulte a su médico, farmacéutico o enfermero inmediatamente, si se queda embarazada durante el tratamiento con BLINCYTO. Su médico le informará acerca de las precauciones del uso de vacunas para su bebé.

Antes de cada ciclo de perfusión de BLINCYTO, se le administrarán medicamentos que ayudan a reducir una complicación potencialmente mortal conocida como síndrome de lisis tumoral, que está causado por trastornos químicos en la sangre debidos a la descomposición de las células cancerosas agonizantes. También es posible que le administren medicamentos para reducir la fiebre.

Durante el tratamiento, especialmente en los primeros días después del inicio del tratamiento, puede experimentar una disminución importante del recuento de glóbulos blancos (neutropenia), una disminución importante del recuento de glóbulos blancos con fiebre (neutropenia febril), unos niveles

elevados de enzimas hepáticas o un aumento del ácido úrico. Su médico le hará análisis de sangre de forma regular para controlar sus recuentos sanguíneos durante el tratamiento con BLINCYTO.

Niños y adolescentes

BLINCYTO no se debe utilizar en niños menores de 1 año.

Otros medicamentos y BLINCYTO

Informe a su médico, farmacéutico o enfermero si está utilizando, ha utilizado recientemente o pudiera tener que utilizar cualquier otro medicamento.

Embarazo y lactancia

Si está embarazada o en periodo de lactancia, cree que podría estar embarazada o tiene intención de quedarse embarazada, consulte a su médico o enfermero antes de utilizar este medicamento.

Anticoncepción

Las mujeres en edad fértil deben utilizar métodos anticonceptivos efectivos durante el tratamiento y al menos hasta 48 horas tras finalizar el tratamiento. Consulte a su médico o enfermero acerca de los métodos anticonceptivos adecuados.

Embarazo

Se desconocen los efectos de BLINCYTO en mujeres embarazadas, pero de acuerdo al mecanismo de acción de BLINCYTO, podría dañar el feto. No debe utilizar BLINCYTO durante el embarazo, a no ser que su médico considere que es el mejor medicamento para usted.

Si se queda embarazada durante el tratamiento con BLINCYTO, informe a su médico o enfermero. Su médico le informará acerca de las precauciones del uso de vacunas para su bebé.

Lactancia

No debe dar el pecho durante el tratamiento y hasta al menos 48 horas después de su último tratamiento. Se desconoce si BLINCYTO pasa a la leche materna, pero no se puede excluir el riesgo durante la lactancia para el bebé.

Conducción y uso de máquinas

No conduzca, no utilice máquinas pesadas ni realice actividades peligrosas mientras esté siendo tratado con BLINCYTO. BLINCYTO puede provocar problemas neurológicos como mareo, convulsiones, confusión y trastornos de la coordinación y el equilibrio.

BLINCYTO contiene sodio

Este medicamento contiene menos de 1 mmol (23 mg) de sodio por 24 horas de perfusión; esto es, esencialmente “exento de sodio”.

3. Cómo usar BLINCYTO

Siga exactamente las instrucciones de administración de este medicamento indicadas por su médico, farmacéutico o enfermero. En caso de duda, consulte de nuevo a su médico, farmacéutico o enfermero.

Cómo se le administrará BLINCYTO

BLINCYTO se le administrará por vena (intravenoso) de forma continua durante 4 semanas utilizando una bomba de perfusión (esto es 1 ciclo de tratamiento). Después, tendrá un período de descanso de 2 semanas en el que no se le administrará la perfusión. Usted tendrá el catéter de perfusión colocado en todo momento durante cada ciclo de su tratamiento.

BLINCYTO normalmente se administra durante 2 ciclos de tratamiento si tiene leucemia linfoblástica aguda con enfermedad en situación refractaria o en recaída, o durante 1 ciclo de tratamiento si tiene leucemia linfoblástica aguda con enfermedad mínima residual. Si responde a este tratamiento, su médico puede decidir administrarle hasta 3 ciclos de tratamiento adicionales. El número de ciclos de tratamiento y la dosis que se le administrarán dependerá de cómo tolere y responda a BLINCYTO. Su médico le comentará cuánto va a durar su tratamiento. En pacientes pediátricos en primera recaída de alto riesgo de la leucemia linfoblástica aguda, BLINCYTO se administrará durante 1 ciclo de tratamiento. Su tratamiento también puede ser interrumpido, dependiendo de cómo tolere BLINCYTO.

Si tiene leucemia linfoblástica aguda con enfermedad en situación refractaria o en recaída, se recomienda que los primeros 9 días de tratamiento y los primeros 2 días del segundo ciclo se le administren en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico o enfermero con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Si tiene leucemia linfoblástica aguda con enfermedad mínima residual, se recomienda que los primeros 3 días de tratamiento y los primeros 2 días de los ciclos siguientes se le administren en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico o enfermero con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Para pacientes pediátricos en primera recaída de alto riesgo de la leucemia linfoblástica aguda, se recomienda que los primeros 3 días del ciclo de tratamiento con BLINCYTO se administren en un hospital o clínica bajo la supervisión de un médico o enfermero con experiencia en el uso de medicamentos contra el cáncer.

Si usted tiene o ha tenido problemas neurológicos, se recomienda que los primeros 14 días de tratamiento permanezca en un hospital o en una clínica. Su médico le comentará si puede continuar el tratamiento en casa después de su estancia inicial en el hospital. El tratamiento puede incluir un cambio de bolsa realizado por un enfermero.

Su médico determinará cuándo se debe cambiar la bolsa de perfusión de BLINCYTO, período que puede oscilar entre cada día y cada 4 días. La velocidad de perfusión puede ser más rápida o más lenta dependiendo de la frecuencia con la que se cambie la bolsa.

Su primer ciclo

Si tiene leucemia linfoblástica aguda con enfermedad en situación refractaria o en recaída y su peso corporal es igual o superior a 45 kilogramos, la dosis inicial recomendada para su primer ciclo es de 9 microgramos al día durante 1 semana. Después, su médico puede decidir aumentar su dosis a 28 microgramos al día durante las semanas 2, 3 y 4 de su tratamiento.

Si su peso corporal es inferior a 45 kilogramos, la dosis inicial recomendada para el primer ciclo se calculará en función de su peso y altura. Después, su médico puede decidir aumentar su dosis durante las semanas 2, 3 y 4 del tratamiento.

Si tiene leucemia linfoblástica aguda con enfermedad mínima residual, su dosis de BLINCYTO será de 28 microgramos al día durante todo el primer ciclo.

Si es un paciente pediátrico en primera recaída de alto riesgo de la leucemia linfoblástica aguda y su peso corporal es inferior a 45 kilogramos, la dosis recomendada para 1 ciclo de tratamiento se basará en su peso corporal y su estatura. Si su peso corporal es igual o superior a 45 kilogramos, su dosis de BLINCYTO será de 28 microgramos al día durante 1 ciclo de tratamiento.

Sus siguientes ciclos

Si su médico determina que se le deben administrar más ciclos de BLINCYTO y su peso corporal es igual o superior a 45 kilogramos, su bomba se programará para perfundir una dosis de 28 microgramos al día.

Si su médico determina que se le deben administrar más ciclos de BLINCYTO y su peso corporal es inferior a 45 kilogramos, su bomba se programará para perfundir una dosis calculada en función de su peso y altura.

Medicamentos administrados antes de cada ciclo de BLINCYTO

Antes de su tratamiento con BLINCYTO, se le administrarán otros medicamentos (premedicación) para ayudar a reducir las reacciones a la perfusión y otros posibles efectos adversos. Estos medicamentos pueden incluir corticoesteroides (p. ej., dexametasona).

Catéter de perfusión

Si usted lleva colocado un catéter para perfusión, es muy importante mantener limpia la zona alrededor del catéter; de lo contrario, podría sufrir una infección. Su médico o enfermero le enseñará cómo debe tratar la zona del catéter.

Bomba de perfusión y tubo intravenoso

No ajuste los parámetros de la bomba, incluso si hay algún problema o suena la alarma de la bomba. Cualquier cambio de los parámetros de la bomba puede hacer que la dosis sea demasiado alta o demasiado baja.

Póngase en contacto de inmediato con su médico o enfermero si:

- existe un problema con la bomba o suena la alarma de la misma
- la bolsa de perfusión se vacía antes de la fecha de cambio de la bolsa
- si la bomba de perfusión se detiene de forma inesperada. No intente reiniciar su bomba.

Su médico o enfermero le asesorará sobre cómo realizar sus actividades cotidianas estando conectado a la bomba de perfusión. Si tiene alguna pregunta, contacte con su médico o enfermero.

4. Posibles efectos adversos

Al igual que todos los medicamentos, este medicamento puede producir efectos adversos, aunque no todas las personas los sufran. Algunos de estos efectos adversos pueden ser graves.

Informe a su médico inmediatamente si experimenta alguno de los siguientes efectos adversos o una combinación de ellos:

- escalofríos, tiritona, fiebre, frecuencia cardíaca acelerada, disminución de la tensión arterial, músculos doloridos, sensación de cansancio, tos, dificultad para respirar, confusión, enrojecimiento, hinchazón o secreción de la zona afectada o del lugar donde está la línea de perfusión. Estos pueden ser signos de una infección.
- acontecimientos neurológicos: tiritona (temblores), confusión, trastornos de la función cerebral (encefalopatía), dificultad para comunicarse (afasia), convulsión.

- fiebre, hinchazón, escalofríos, aumento o disminución de la tensión arterial y líquido en los pulmones, que puede llegar a ser grave, estos pueden ser signos del denominado síndrome de liberación de citoquinas.
- si tiene dolor en el estómago de forma persistente e intensa, con o sin náuseas y vómitos, ya que pueden ser síntomas de un problema grave y potencialmente mortal conocido como pancreatitis (inflamación del páncreas).

El tratamiento con BLINCYTO puede causar una disminución de los niveles de ciertos glóbulos blancos, acompañada o no de fiebre (neutropenia febril o neutropenia), o puede provocar un aumento de los niveles en sangre de potasio, ácido úrico y fosfato y una disminución de los niveles en sangre de calcio (síndrome de lisis tumoral). Su médico le hará análisis de sangre de forma regular durante el tratamiento con BLINCYTO.

Otros efectos adversos incluyen:

Efectos adversos muy frecuentes (que pueden afectar a más de 1 persona de cada 10):

- infección de la sangre, incluidas las infecciones por bacterias, virus u otros tipos de infección
- disminución de los niveles de ciertos glóbulos blancos con o sin fiebre (leucopenia, neutropenia [febril]), disminución de los niveles de glóbulos rojos, disminución de los niveles de plaquetas
- fiebre, hinchazón, escalofríos, aumento o disminución de la tensión arterial y líquido en los pulmones, que puede llegar a ser grave (síndrome de liberación de citoquinas)
- problemas para dormir
- dolor de cabeza, tiritona (temblores)
- frecuencia cardíaca acelerada (taquicardia)
- tensión arterial baja
- tensión arterial alta (hipertensión)
- tos
- náuseas, diarrea, vómitos, estreñimiento, dolor abdominal
- erupción cutánea
- dolor de espalda, dolor de las extremidades
- fiebre (pirexia), hinchazón de cara, labios, boca, lengua o garganta que pueden causar dificultad para tragar o respirar (edema), escalofríos
- niveles bajos de anticuerpos llamados “inmunoglobulinas”, que ayudan al sistema inmunitario a luchar contra las infecciones (inmunoglobulinas disminuidas)
- niveles elevados de enzimas hepáticas (ALT, AST, GGT)
- las reacciones relacionadas con la perfusión pueden incluir sibilancias (sonido silbante que se produce al respirar), rubefacción, hinchazón facial, dificultad para respirar y tensión arterial baja o elevada.

Efectos adversos frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 10 personas):

- infección grave que puede resultar en una insuficiencia de un órgano o un shock o que puede ser mortal (septicemia)
- infección pulmonar (neumonía)
- infección fúngica
- aumento de los niveles del recuento de glóbulos blancos (leucocitosis), disminución de los niveles de ciertos glóbulos blancos (linfopenia)
- reacción alérgica
- complicaciones que aparecen después del tratamiento contra el cáncer y que causan un aumento de los niveles en sangre de potasio, ácido úrico y fósforo y una disminución de los niveles en sangre de calcio (síndrome de lisis tumoral)
- confusión, desorientación
- trastornos de la función cerebral (encefalopatía), como dificultad para comunicarse (afasia), hormigueo en la piel (parestesia), convulsiones, dificultad para pensar o procesar los pensamientos, dificultad para recordar, dificultad para controlar los movimientos (ataxia)
- sensación de sueño (somnia), entumecimiento, mareos

- problemas nerviosos que afectan a cabeza y cuello como alteraciones visuales, párpado caído y/o flacidez muscular en un lado de la cara, dificultad para oír o problemas al tragar (trastorno de los pares craneales)
- sibilancias o dificultad para respirar (disnea), disnea (insuficiencia respiratoria)
- enrojecimiento
- tos con flema
- aumento de la bilirrubina en la sangre
- dolor óseo
- dolor en el pecho u otro dolor
- niveles elevados en sangre de algunas enzimas
- aumento en su peso

Efectos adversos poco frecuentes (pueden afectar hasta 1 de cada 100 personas):

- activación excesiva de glóbulos blancos asociados a la inflamación (histiocitosis hemofagocítica)
- ganglios linfáticos inflamados (linfadenopatía)
- fiebre, hinchazón, escalofríos, disminución o presión sanguínea alta y de los líquidos en los pulmones, que pueden ser graves y pueden ser mortales (tormenta de citoquinas)
- un trastorno que causa la fuga de fluidos desde los vasos sanguíneos pequeños hacia el cuerpo (síndrome de fuga capilar)
- dificultad para hablar

Además, entre los efectos adversos observados con más frecuencia en adolescentes y en niños se incluyen:

- disminución de los niveles de glóbulos rojos (anemia), disminución de los niveles de plaquetas (trombocitopenia), disminución de los niveles de algunos glóbulos blancos (leucopenia)
- fiebre (pirexia)
- reacciones asociadas a la perfusión, como hinchazón facial, presión arterial baja, presión arterial alta (reacción asociada a la perfusión)
- aumento de peso
- presión arterial alta (hipertensión)

Comunicación de efectos adversos

Si experimenta cualquier tipo de efecto adverso, consulte a su médico, farmacéutico o enfermero, incluso si se trata de posibles efectos adversos que no aparecen en este prospecto. También puede comunicarlos directamente a través del [sistema nacional de notificación incluido en el Apéndice V](#). Mediante la comunicación de efectos adversos usted puede contribuir a proporcionar más información sobre la seguridad de este medicamento.

5. Conservación de BLINCYTO

Mantener este medicamento fuera de la vista y del alcance de los niños.

No utilice este medicamento después de la fecha de caducidad que aparece en la etiqueta y el envase después de EXP o CAD. La fecha de caducidad es el último día del mes que se indica.

Viales sin abrir:

- Conservar y transportar refrigerado (entre 2°C y 8°C).
- No congelar.
- Conservar el producto en el embalaje original para protegerlo de la luz.

Solución reconstituida (solución BLINCYTO):

- Cuando esté refrigerado, la solución reconstituida debe ser utilizada en 24 horas. Alternativamente, los viales se pueden almacenar a temperatura ambiente (máximo 27°C) hasta 4 horas.

Solución diluida (bolsa de perfusión preparada):

Si su bolsa de perfusión se cambia en casa:

- Las bolsas de perfusión que contienen solución para perfusión de BLINCYTO llegarán en un embalaje especial que contiene bolsas de refrigeración.
 - No abra el embalaje.
 - Conserve el embalaje a temperatura ambiente (hasta 27°C).
 - No refrigere ni congele el embalaje.
- Su enfermero abrirá el embalaje y las bolsas de perfusión se conservarán en una nevera hasta el momento de la perfusión.
- Cuando esté refrigerado, las bolsas de perfusión preparadas se deben utilizar en un período de 10 días.
- Una vez que está a temperatura ambiente (hasta 27°C), la solución se debe perfundir en un plazo de 96 horas.

Los medicamentos no se deben tirar por los desagües ni a la basura. Pregunte a su farmacéutico cómo deshacerse de los envases y de los medicamentos que ya no necesita. De esta forma, ayudará a proteger el medio ambiente.

6. Contenido del envase e información adicional

Composición de BLINCYTO

- El principio activo es blinatumomab. Cada vial de polvo contiene 38,5 microgramos de blinatumomab. La reconstitución con agua para preparaciones inyectables resulta en una concentración final de blinatumomab de 12,5 microgramos/ml.
- Los otros componentes del polvo son ácido cítrico monohidrato (E330), dihidrato de trehalosa, hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80 (E433) e hidróxido de sodio.
- La solución (estabilizadora) contiene ácido cítrico monohidrato (E330), hidrocloreuro de lisina, polisorbato 80 (E433), hidróxido de sodio y agua para preparaciones inyectables.

Aspecto de BLINCYTO y contenido del envase

BLINCYTO es un polvo para concentrado y solución para solución para perfusión.

Cada envase de BLINCYTO contiene:

- 1 vial de vidrio que contiene un polvo liofilizado entre blanco y blanquecino.
- 1 vial de vidrio que contiene una solución transparente entre incolora y amarillenta.

Titular de la autorización de comercialización y responsable de la fabricación

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Titular de la autorización de comercialización

Amgen Europe B.V.
Minervum 7061
4817 ZK Breda
Países Bajos

Responsable de la fabricación

Amgen NV
Telecomlaan 5-7
1831 Diegem
Bélgica

Pueden solicitar más información respecto a este medicamento dirigiéndose al representante local del titular de la autorización de comercialización:

België/Belgique/Belgien

s.a. Amgen n.v.
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

България

Амджен България ЕООД
Тел.: +359 (0)2 424 7440

Česká republika

Amgen s.r.o.
Tel: +420 221 773 500

Danmark

Amgen, filial af Amgen AB, Sverige
Tlf: +45 39617500

Deutschland

Amgen GmbH
Tel.: +49 89 1490960

Eesti

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +372 586 09553

Ελλάδα

Amgen Ελλάς Φαρμακευτικά Ε.Π.Ε.
Τηλ: +30 210 3447000

España

Amgen S.A.
Tel: +34 93 600 18 60

France

Amgen S.A.S.
Tél: +33 (0)9 69 363 363

Hrvatska

Amgen d.o.o.
Tel: +385 (0)1 562 57 20

Ireland

Amgen Ireland Limited
Tel: +353 1 8527400

Lietuva

Amgen Switzerland AG Vilniaus filialas
Tel: +370 5 219 7474

Luxembourg/Luxemburg

s.a. Amgen
Belgique/Belgien
Tél/Tel: +32 (0)2 7752711

Magyarország

Amgen Kft.
Tel.: +36 1 35 44 700

Malta

Amgen S.r.l.
Italy
Tel: +39 02 6241121

Nederland

Amgen B.V.
Tel: +31 (0)76 5732500

Norge

Amgen AB
Tlf: +47 23308000

Österreich

Amgen GmbH
Tel: +43 (0)1 50 217

Polska

Amgen Biotechnologia Sp. z o.o.
Tel.: +48 22 581 3000

Portugal

Amgen Biofarmacêutica, Lda.
Tel: +351 21 422 0606

România

Amgen România SRL
Tel: +4021 527 3000

Slovenija

AMGEN zdravila d.o.o.
Tel: +386 (0)1 585 1767

Ísland
Vistor hf.
Sími: +354 535 7000

Slovenská republika
Amgen Slovakia s.r.o.
Tel: +421 2 321 114 49

Italia
Amgen S.r.l.
Tel: +39 02 6241121

Suomi/Finland
Amgen AB, sivuliike Suomessa/Amgen AB, filial
i Finland
Puh/Tel: +358 (0)9 54900500

Κύπρος
C.A. Papaellinas Ltd
Τηλ: +357 22741 741

Sverige
Amgen AB
Tel: +46 (0)8 6951100

Latvija
Amgen Switzerland AG Rīgas filiāle
Tel: +371 257 25888

United Kingdom (Northern Ireland)
Amgen Limited
Tel: +44 (0)1223 420305

Fecha de la última revisión de este prospecto:

Otras fuentes de información

La información detallada de este medicamento está disponible en la página web de la Agencia Europea de Medicamentos: <https://www.ema.europa.eu>.

Esta información está destinada únicamente para profesionales sanitarios:

La solución para perfusión de BLINCYTO se administra como una perfusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante utilizando una bomba de perfusión durante un período de hasta 96 horas.

LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída

La dosis diaria recomendada depende del peso corporal. Los pacientes con un peso igual o superior a 45 kg reciben una dosis fija, mientras que para los pacientes con un peso inferior a 45 kg, la dosis se calcula utilizando el área de superficie corporal (ASC) del paciente. Consulte en la tabla siguiente la dosis diaria recomendada para la LLA de precursores de células B con enfermedad en situación refractaria o en recaída.

Peso corporal	Ciclo 1			Ciclos posteriores	
	Días 1-7	Días 8-28	Días 29-42	Días 1-28	Días 29-42
Peso igual o superior a 45 kg (dosis fija)	9 µg/día vía perfusión continua	28 µg/día vía perfusión continua	Intervalo de 14 días sin tratamiento	28 µg/día vía perfusión continua	Intervalo de 14 días sin tratamiento
Peso inferior a 45 kg (dosis en función del ASC)	5 µg/m ² /día vía perfusión continua (no se deben superar los 9 µg/día)	15 µg/m ² /día vía perfusión continua (no se deben superar los 28 µg/día)		15 µg/m ² /día vía perfusión continua (no se deben superar los 28 µg/día)	

Los pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo pueden recibir 1 ciclo de tratamiento con BLINCYTO después de la inducción y 2 ciclos de quimioterapia de consolidación. Consulte en la tabla siguiente la dosis diaria recomendada

dependiendo del peso corporal para pacientes pediátricos con LLA de precursores de células B en primera recaída de alto riesgo después de la quimioterapia de inducción.

Un ciclo de consolidación	Peso corporal igual o superior a 45 kg (dosis fija)	Peso corporal inferior a 45 kg (dosis en función del ASC)
Días 1-28	28 µg/día	15 µg/m ² /día (no se deben superar los 28 µg/día)

LLA de precursores de células B con EMR positiva

La dosis recomendada de BLINCYTO a lo largo de cada ciclo de tratamiento de 4 semanas es de 28 µg/día.

El volumen inicial (270 ml) es superior al volumen que se administra al paciente (240 ml) para compensar el cebado del tubo intravenoso y para garantizar que el paciente reciba la dosis completa de BLINCYTO.

La perfusión de la solución final para perfusión de BLINCYTO preparada se debe realizar de acuerdo con las instrucciones de la etiqueta de la bolsa preparada a una de las siguientes velocidades de perfusión constantes:

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

La elección de la duración de la perfusión debe hacerla el médico especialista, teniendo en cuenta la frecuencia de los cambios de la bolsa de perfusión y el peso del paciente. La dosis terapéutica objetivo de BLINCYTO administrada no varía.

Preparación aséptica

Se debe garantizar que se manipula de forma aséptica al preparar la perfusión. La preparación de BLINCYTO debe:

- ser llevada a cabo en condiciones asépticas por personal cualificado siguiendo las normas de buena práctica, especialmente en lo que se refiere a la preparación aséptica de productos parenterales.
- ser preparada en una campana de flujo laminar o en una cabina de seguridad biológica estableciendo las precauciones estándar para la manipulación segura de agentes intravenosos.

Es muy importante que se sigan de forma estricta las instrucciones de preparación y administración proporcionadas en esta sección para minimizar los errores de medicación (incluidas la administración de una dosis insuficiente y la sobredosis).

Otras instrucciones

- BLINCYTO es compatible con bolsas de perfusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP), o etilvinilacetato (EVA).
- Al final de la perfusión, la eliminación del medicamento no utilizado o de todos los materiales que hayan estado en contacto con él se realizará de acuerdo con la normativa local.

Preparación de solución para perfusión

También son necesarios los siguientes suministros, que **no** están incluidos en el envase:

- Jeringas estériles desechables de un solo uso
- Aguja(s) de calibre 21-23 (recomendado)
- Agua para preparaciones inyectables
- Bolsa de perfusión con 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%);
 - Para minimizar el número de transferencias asépticas, utilizar una bolsa de perfusión preparada de 250 ml. **Los cálculos de la dosis de BLINCYTO se basan en un volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).**
 - Se deben utilizar solo bolsas de perfusión/casetes de bomba de poliolefina, PVC sin dietilhexilftalato (sin DEHP) o etilvinilacetato (EVA).
- Tubo intravenoso de poliolefina, PVC sin DEHP o EVA con un filtro en línea de 0,2 µm de baja fijación de proteínas, apirógeno y estéril
 - Asegure que el tubo sea compatible con la bomba de perfusión.

Reconstituir BLINCYTO con agua para preparaciones inyectables. No reconstituir los viales de BLINCYTO con la solución (estabilizadora).

Para cebar el tubo intravenoso, utilizar únicamente la solución de la bolsa que contiene la solución BLINCYTO para perfusión preparada FINAL. No cebarlo con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%).

Reconstitución de BLINCYTO

1. Determinar el número de viales de BLINCYTO necesarios para una dosis y la duración de la perfusión.
2. Utilizando una jeringa, reconstituir cada vial de BLINCYTO polvo para concentrado utilizando 3 ml de agua para preparaciones inyectables. Dirigir el agua hacia las paredes del vial de BLINCYTO y no directamente sobre el polvo liofilizado.
 - **No reconstituir BLINCYTO polvo para concentrado con la solución (estabilizadora).**
 - Al añadir el agua para preparaciones inyectables al polvo para concentrado se logra un volumen total de 3,08 ml para una concentración final de BLINCYTO de 12,5 µg/ml.
3. Girar suavemente los contenidos para evitar la formación excesiva de espuma.
 - **No agitar.**
4. Inspeccionar visualmente la solución reconstituida para detectar partículas y alteraciones del color durante la reconstitución y antes de la perfusión. La solución resultante debe ser entre transparente y ligeramente opalescente, y entre incolora y amarillenta.
 - **No utilizar la solución si está turbia o ha precipitado.**

Preparación de la bolsa de perfusión de BLINCYTO

Verificar la dosis prescrita y la duración de la perfusión para cada bolsa de perfusión de BLINCYTO. Para minimizar errores, **utilizar los volúmenes específicos descritos en las tablas 1 y 2 para preparar la bolsa de perfusión de BLINCYTO.**

- Tabla 1 para pacientes con un peso igual o superior a 45 kg
 - Tabla 2 para pacientes con un peso inferior a 45 kg
1. Utilizar una bolsa de perfusión preparada con 250 ml de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), que normalmente contiene un volumen total de 265 a 275 ml.
 2. Para recubrir la bolsa de perfusión, utilizando una jeringa, transferir asépticamente 5,5 ml de solución (estabilizadora) a la bolsa de perfusión. Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma. Desechar el vial con el resto de solución (estabilizadora).

3. Utilizando una jeringa, transferir asepticamente el volumen necesario de solución de BLINCYTO reconstituido a la bolsa de perfusión con solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) y la solución (estabilizadora). Mezclar suavemente los contenidos de la bolsa para evitar la formación de espuma.
 - Consultar en la tabla 1 el volumen específico de BLINCYTO reconstituido para pacientes con un peso igual o superior a 45 kg.
 - Consultar en la tabla 2 el volumen específico de BLINCYTO reconstituido para pacientes con un peso inferior a 45 kg (dosis en función del ASC).
 - Desechar el vial con cualquier solución reconstituida de BLINCYTO no usada.
4. En condiciones asepticas, conectar el tubo intravenoso a la bolsa de perfusión con el filtro en línea de 0,2 micrómetros estéril. Asegure que el tubo sea compatible con la bomba de perfusión.
5. Extraer el aire de la bolsa de perfusión. Esto es particularmente importante cuando se utiliza una bomba de perfusión ambulatoria.
6. **Cebat la línea de perfusión intravenosa sólo con la solución para perfusión en la bolsa con solución para perfusión de BLINCYTO preparada FINAL.**
7. Conservar refrigerado entre 2 °C y 8 °C si no se usa de forma inmediata.

Tabla 1. Para pacientes con peso igual o mayor a 45 kg: volúmenes de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), solución (estabilizadora) y BLINCYTO reconstituido para añadir a la bolsa de perfusión

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)			250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)			5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	BLINCYTO reconstituido	
			Volumen	Viales
24 horas	9 µg/día	10 ml/hora	0,83 ml	1
	28 µg/día	10 ml/hora	2,6 ml	1
48 horas	9 µg/día	5 ml/hora	1,7 ml	1
	28 µg/día	5 ml/hora	5,2 ml	2
72 horas	9 µg/día	3,3 ml/hora	2,5 ml	1
	28 µg/día	3,3 ml/hora	8 ml	3
96 horas	9 µg/día	2,5 ml/hora	3,3 ml	2
	28 µg/día	2,5 ml/hora	10,7 ml	4

Tabla 2. Para pacientes con un peso inferior a 45 kg: volúmenes de solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%), solución (estabilizadora) y BLINCYTO reconstituido para añadir a la bolsa de perfusión

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
24 horas	5 µg/m ² /día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	0,7 ml	1
			1,4 – 1,49	0,66 ml	1
			1,3 – 1,39	0,61 ml	1
			1,2 – 1,29	0,56 ml	1
			1,1 – 1,19	0,52 ml	1
			1 – 1,09	0,47 ml	1
			0,9 – 0,99	0,43 ml	1
			0,8 – 0,89	0,38 ml	1
			0,7 – 0,79	0,33 ml	1
			0,6 – 0,69	0,29 ml	1
			0,5 – 0,59	0,24 ml	1
			0,4 – 0,49	0,2 ml	1
24 horas	15 µg/m ² /día	10 ml/hora	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
			0,4 – 0,49	0,59 ml	1

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
48 horas	5 µg/m ² /día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	1,4 ml	1
			1,4 – 1,49	1,3 ml	1
			1,3 – 1,39	1,2 ml	1
			1,2 – 1,29	1,1 ml	1
			1,1 – 1,19	1 ml	1
			1 – 1,09	0,94 ml	1
			0,9 – 0,99	0,85 ml	1
			0,8 – 0,89	0,76 ml	1
			0,7 – 0,79	0,67 ml	1
			0,6 – 0,69	0,57 ml	1
			0,5 – 0,59	0,48 ml	1
0,4 – 0,49	0,39 ml	1			
48 horas	15 µg/m ² /día	5 ml/hora	1,5 – 1,59	4,2 ml	2
			1,4 – 1,49	3,9 ml	2
			1,3 – 1,39	3,7 ml	2
			1,2 – 1,29	3,4 ml	2
			1,1 – 1,19	3,1 ml	2
			1 – 1,09	2,8 ml	1
			0,9 – 0,99	2,6 ml	1
			0,8 – 0,89	2,3 ml	1
			0,7 – 0,79	2 ml	1
			0,6 – 0,69	1,7 ml	1
			0,5 – 0,59	1,4 ml	1
0,4 – 0,49	1,2 ml	1			

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
72 horas	5 µg/m ² /día	3,3 ml/hora	1,5 – 1,59	2,1 ml	1
			1,4 – 1,49	2 ml	1
			1,3 – 1,39	1,8 ml	1
			1,2 – 1,29	1,7 ml	1
			1,1 – 1,19	1,6 ml	1
			1 – 1,09	1,4 ml	1
			0,9 – 0,99	1,3 ml	1
			0,8 – 0,89	1,1 ml	1
			0,7 – 0,79	1 ml	1
			0,6 – 0,69	0,86 ml	1
			0,5 – 0,59	0,72 ml	1
0,4 – 0,49	0,59 ml	1			
72 horas	15 µg/m ² /día	3,3 ml/hora	1,5 – 1,59	6,3 ml	3
			1,4 – 1,49	5,9 ml	3
			1,3 – 1,39	5,5 ml	2
			1,2 – 1,29	5,1 ml	2
			1,1 – 1,19	4,7 ml	2
			1 – 1,09	4,2 ml	2
			0,9 – 0,99	3,8 ml	2
			0,8 – 0,89	3,4 ml	2
			0,7 – 0,79	3 ml	2
			0,6 – 0,69	2,6 ml	1
			0,5 – 0,59	2,2 ml	1
0,4 – 0,49	1,8 ml	1			

Solución inyectable de cloruro sódico 9 mg/ml (0,9%) (volumen inicial)				250 ml (volumen normal de sobrellenado de 265 a 275 ml)	
Solución (estabilizadora) (volumen fijo para duraciones de la perfusión de 24, 48, 72 y 96 horas)				5,5 ml	
Duración de la perfusión	Dosis	Velocidad de la perfusión	ASC (m²)*	BLINCYTO reconstituido	
				Volumen	Viales
96 horas	5 µg/m ² /día	2,5 ml/hora	1,5 – 1,59	2,8 ml	1
			1,4 – 1,49	2,6 ml	1
			1,3 – 1,39	2,4 ml	1
			1,2 – 1,29	2,3 ml	1
			1,1 – 1,19	2,1 ml	1
			1 – 1,09	1,9 ml	1
			0,9 – 0,99	1,7 ml	1
			0,8 – 0,89	1,5 ml	1
			0,7 – 0,79	1,3 ml	1
			0,6 – 0,69	1,2 ml	1
			0,5 – 0,59	0,97 ml	1
0,4 – 0,49	0,78 ml	1			
96 horas	15 µg/m ² /día	2,5 ml/hora	1,5 – 1,59	8,4 ml	3
			1,4 – 1,49	7,9 ml	3
			1,3 – 1,39	7,3 ml	3
			1,2 – 1,29	6,8 ml	3
			1,1 – 1,19	6,2 ml	3
			1 – 1,09	5,7 ml	3
			0,9 – 0,99	5,1 ml	2
			0,8 – 0,89	4,6 ml	2
			0,7 – 0,79	4 ml	2
			0,6 – 0,69	3,4 ml	2
			0,5 – 0,59	2,9 ml	2
0,4 – 0,49	2,3 ml	1			

ASC = Área de superficie corporal

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

Para consultar las instrucciones de administración, ver sección 4.2 de la Ficha Técnica.

Forma de administración

Nota importante: no limpie la línea de perfusión de BLINCYTO, especialmente cuando cambie las bolsas de infusión. Realizar el lavado al cambiar las bolsas o al finalizar la perfusión puede dar lugar a un exceso de dosis, con las consiguientes complicaciones. Cuando la administración se realice mediante un catéter venoso multivía, BLINCYTO se debe administrar a través de una vía exclusiva.

La solución para perfusión de BLINCYTO se administra como una perfusión intravenosa continua a una tasa de flujo constante utilizando una bomba de perfusión durante un período de hasta 96 horas.

La solución para perfusión de BLINCYTO se debe administrar utilizando un tubo intravenoso que contenga un filtro en línea de 0,2 micrómetros de baja fijación de proteínas, apirógeno y estéril.

La bolsa de perfusión la debe cambiar un profesional sanitario al menos cada 96 horas por razones de esterilidad.

Condiciones de conservación y período de validez

Viales sin abrir:

5 años (entre 2 °C y 8 °C)

Solución reconstituida:

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 24 horas a entre 2 °C y 8 °C o durante 4 horas a una temperatura de 27 °C o por debajo de 27 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, a menos que el método de reconstitución excluya los riesgos de contaminación microbiológica, la solución reconstituida se debe diluir de inmediato. Si no se diluye inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación en uso son responsabilidad del usuario.

Solución diluida (bolsa de perfusión preparada)

Se ha demostrado la estabilidad química y física en uso durante 10 días a entre 2 °C y 8 °C o durante 96 horas a una temperatura de 27 °C o por debajo de 27 °C.

Desde un punto de vista microbiológico, las bolsas de perfusión preparadas se deben utilizar inmediatamente. Si no se utilizan inmediatamente, los tiempos y las condiciones de conservación antes de su utilización son responsabilidad del usuario y normalmente no serán superiores a 24 horas a entre 2 °C y 8 °C, a menos que la dilución haya tenido lugar en condiciones asépticas controladas y validadas.